

3/2005

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Учредитель
ГУ РОНЦ имени
Н.Н. Блохина РАМН

Главный редактор —
М.И. Давыдов

Зам.главного редактора —
Н.В. Дмитриева

Отв. секретарь —
И.Н. Петухова

**Члены редакционной
коллегии:**

Г.В. Вышинская
Е.Г. Громова
М.Е. Исакова
В.Л. Кассиль
А.В. Королёв
А.В. Маджуга
В.Г. Поляков
А.И. Салтанов
Г.И. Серегин
Е.Г. Турнянская

Адрес редакции:
115478 Москва,
Каширское шоссе, д. 24.
Тел. 324-18-40.
E-mail: supportcare@list.ru.
Факс: 324-18-30.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций и охране
культурного наследия Эл № 77-8995 от 12.10.2004 г.
Тираж 2 000 экз.

При перепечатке материалов ссылка
на «Сопроводительную терапию в онкологии»
обязательна.

Распространяется бесплатно.
Заявки на подписку направлять supportcare@list.ru.

© Производство издательства «Практическая медицина»
Тел. +7(495) 324-93-29,
e-mail: medprint@mail.ru

Содержание

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Диарея у пациентов, получающих
цитостатическую терапию (обзор литературы) **2**
Жуков Н. В.

Возможности экспресс-диагностики глубоких
микозов (обзор литературы)..... **9**
Багирова Н. С.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Выживаемость больных с послеоперационными инфекционны-
ми осложнениями, вызванными мультирезистентной синегной-
ной палочкой: предопределен ли смертельный исход? **18**
Волкова З. В., Петухова И. Н., Кулага Е. В., Дмитриева Н. В.

Клинические факторы прогноза при раке молочной железы с
костными метастазами (одно- и многофакторный анализ) ... **23**
Вышинская Г. В., Ротобельская Л. Е.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная активность цефтриаксона в отношении клини-
чески значимых патогенов, выделенных из патологических
материалов от онкологических больных **29**
Дмитриева Н. В.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кислородзависимая антимикробная активность
нейтрофилов у больных раком молочной железы,
получавших химиотерапию **34**
*Никифорова З. Н., Варлан Г. В., Аверина Н. А., Шевченко В. Е.,
Дмитриева Н. В., Арноцкая Н. Е.*

Образование активных форм кислорода нейтрофилами
у больных раком молочной железы с фебрильной
нейтропенией при терапии гранулоцитарным
колониестимулирующим фактором и цефтриаксоном **39**
*Варлан Г. В., Аверина Н. А., Никифорова З. Н.,
Шевченко В. Е., Дмитриева Н. В., Арноцкая Н. Е.*

Диарея у пациентов, получающих цитостатическую терапию.

Обзор литературы

Н. В. Жуков,
ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

В обзоре литературы дана характеристика наиболее частых причин диареи у онкологических больных. Отмечено, что, как правило, диарея развивается на фоне мукозита, вызванного проведением цитостатической терапии (5-фторурацил, иринотекан, таксаны, капецитабин, антрациклины и этопозид) или лучевой терапии в случае попадания кишечника в поля облучения. Основной опасностью секреторной диареи является дегидратация, нарушения электролитного баланса, невозможность адекватного питания и выраженный дискомфорт, значительно снижающий качество жизни больных.

У пациентов, получающих интенсивную цитостатическую терапию, развитие мукозита обычно проходит через язвенно-некротическую фазу, в связи с чем основную опасность представляет собой риск развития инфекции при проникновении возбудителей и их токсинов через поврежденную слизистую кишки.

Наблюдаемая при нейтропеническом энтероколите системная инфекция, вызывается высокопатогенными микроорганизмами — синегнойной палочкой, энтеробактериями и клостридиями и часто отличается молниеносным течением.

В связи с тем, что пациенты с онкологическими заболеваниями часто получают антибиотики широкого спектра действия, у них значительно повышается риск развития псевдомембранозного колита, вызываемого *Clostridium difficile*.

У пациентов, получающих интенсивную химиотерапию (особенно высокодозную с трансплантацией аллогенных клеток предшественников гемопоэза) существует риск развития цитомегаловирусной диареи. Другими вирусными патогенами, отвечающими за развитие диареи, являются астровирусы, вирус Коксаки. Кроме того возможны кишечные инфекции, вызываемые «банальными» возбудителями (сальмонелла, шигелла и т. д.), а также диареи, связанные с редкими причинами: глистная инвазия, амебиаз, лямблиоз, болезнь Крона и т. д.

В обзоре рассмотрены вопросы диагностики и лечения диарей различного происхождения.

В большинстве случаев появление диареи у пациентов, получающих цитостатическое лечение, обусловлено поражением слизистых кишечника цитостатиками и/или ионизирующим излучением (мукозит). К сожалению, диарея иногда воспринимается врачами как единственное клинически значимое проявление мукозита, что приводит к значительной недооценке потенциальной опасности этого осложнения. Это зачастую приводит к тому, что лечебные мероприятия сводятся к терапии, направ-

ленной только на борьбу с диареей и ее осложнениями (дегидратация, нарушения электролитного баланса). На самом деле, при цитостатическом поражении слизистых, в той или иной мере страдают практически все их функции. Нарушается не только секреция и всасывание, что обуславливает развитие диареи, но и способность слизистой выступать в качестве барьера между организмом и кишечным содержимым. В связи с этим при развитии мукозита значительно возрастает риск развития инфекции, в

том числе и системной. Другой «крайностью» является мнение о том, что мукозит является единственной причиной диареи после цитостатической терапии, в то время как схожие симптомы могут быть обусловлены инфекцией (дизентерия, сальмонеллез, псевдомембранозный колит и т. д.).

В любом случае постановка знака равенства между диареей и мукозитом может приводить, а по нашему опыту, зачастую и приводит к ошибкам в тактике лечения пациентов с поражением слизистых кишечника. В связи с этим, с нашей точки зрения, поражение кишечника, развивающееся на фоне проводимой цитостатической терапии, целесообразно подразделить на следующие категории:

- мукозит (энтеропатия), обусловленный цитостатической терапией;
- мукозит (энтеропатия), обусловленный цитостатической терапией, осложненный инфекцией;
- инфекционное поражение кишечника с или без сопутствующего мукозита

Несмотря на то, что данные варианты могут сочетаться между собой, либо быть различными этапами одного процесса, применение такой классификации облегчит диагностику и лечение пациентов с диареей на фоне цитостатической терапии.

Энтеропатия, обусловленная цитостатической терапией

Ранее считалось, что к развитию мукозита приводит прямое воздействие цитостатиков и/или лучевой терапии на быстро делящиеся клетки слизистой (по аналогии с воздействием на кроветворные клетки). Однако это не объясняло значительное различие в степени тяжести мукозитов у схожих пациентов, получающих одинаковые режимы химиотерапии. В настоящий момент большинство исследователей считает, что повреждение слизистых может происходить и опосредованно. Выделяют 4 фазы развития процесса, интенсивность которых во многом зависит от реактивности организма. Во время 1-й (воспалительной/сосудистой) фазы воздействие химиотерапии и/или лучевой терапии приводит к повреждению большого количества клеток, содержащих различные цитокины (иммунокомпетентные клетки, эндотелий и т. д.). Выброс цитокинов (фактор некроза опухоли, интерлейкины-1 и -6, интерферон-альфа, простагландины, С-реактивный белок и т. д.) приводит к поражению эндотелия, вазоспазму, отеку и воспалению тканей. Необходимо отметить, что на данном этапе клетки

слизистых сохраняют жизнеспособность и способность к пролиферации. На следующем этапе (эпителиальная фаза) указанные нарушения приводят к остановке деления клеток слизистых (включая стволовые клетки) и их ускоренной гибели, что выражается в атрофии эпителиальной выстилки и нарушении ее структуры. В дальнейшем атрофичные слизистые уже не в состоянии выдерживать натиск агрессивной среды и содержащихся в ней микроорганизмов, что обуславливает появление дефектов слизистой с или без вторичного инфицирования (язвенно-некротическая или инфекционная фаза). На следующем этапе (реконвалесценция) стволовые клетки слизистой, пережившие воздействие неблагоприятных факторов, восстанавливают способность к делению, и происходит восстановление слизистого покрова.

Возможны 2 основных варианта течения мукозита. При первом гибели клеток слизистых не происходит, а в них наблюдается лишь изменение метаболических процессов (процесс как бы останавливается в сосудистой фазе). В этом случае диарея действительно является основным (а зачастую и единственным) проявлением мукозита. Такой вариант течения мукозита принято называть секреторной диареей. При 2-м варианте течения развитие процесса проходит все 4 фазы и сопровождается гибелью клеток слизистой и дезорганизацией ее структуры.

Секреторная диарея является наиболее «привычным» видом токсичности при проведении стандартной химиотерапии у пациентов с солидными опухолями. Наиболее часто такой вид диареи вызывают 5-фторурацил, иринотекан, таксаны, капецитабин, антрациклины и этопозид, используемые в стандартных дозах. Секреторную диарею может вызывать и лучевая терапия в случае попадания кишечника в поля облучения. При данном типе развития мукозита повреждение клеток слизистой приводит к увеличению секреции жидкости в просвет кишки и/или к замедлению всасывания жидкости и питательных веществ. Увеличение объема кишечного содержимого, изменение его консистенции и состава приводит к стимуляции моторики и, соответственно, к развитию диареи. Кроме того, слизистая теряет способность поддерживать нормальное осмотическое давление в просвете кишки, из-за чего прием пищи усугубляет проявления диареи. Примерно у 20 % больных, получающих антибиотики в процессе химиотерапии, наблюдается подавление сапрофитной анаэробной флоры толстой кишки, в норме утилизирующей углеводы, не полностью усвоенные в вы-

шележащих отделах кишечника. Такое изменение кишечной микрофлоры приводит к усилению секреторной диареи, т. к. большое количество углеводов, не всосавшихся в тонкой кишке, поступают в толстую кишку, не подвергаясь метаболизму, еще более увеличивают осмолярность ее содержимого. При таком типе диареи жидкий стул наблюдается практически сразу после приема пищи. При секреторной диарее массивной гибели кишечного эпителия не происходит, и барьерная функция слизистой страдает незначительно.

Основной опасностью секреторной диареи является дегидратация, нарушения электролитного баланса, невозможность адекватного питания и выраженный дискомфорт, значительно снижающий качество жизни больных. Для оценки степени тяжести такой диареи, а так же для принятия решения о необходимости более интенсивного лечения (в стационаре) вполне подходят критерии токсичности Национального института рака США (NCI-СТС) и Всемирной организации здравоохранения (WHO) (табл. 1).

В то же время для пациентов, получающих интенсивную цитостатическую терапию, по нашему мнению, такая градация не подходит. У таких больных развитие мукозита обычно проходит через инфек-

ционную (язвенно-некротическую) фазу и сопровождается повышением проницаемости кишечной стенки для микроорганизмов. В связи с этим основную опасность представляет не обезвоживание, с которым достаточно легко справиться в стационарных условиях, а риск развития инфекции при проникновении возбудителей и их токсинов через поврежденную слизистую кишки.

В связи с различными подходами к лечению перед началом терапии необходимо убедиться, что у пациента имеется именно секреторная диарея без сопутствующей инфекции. Секреторный характер диареи наиболее вероятен, если пациент получил препараты, способные ее вызывать, отсутствует лихорадка или другие симптомы инфекции, нет глубокой нейтропении, болей в животе, стул не содержит примеси крови и слизи, ассоциирован с приемом пищи. Для секреторной диареи более характерен стул по типу энтеропатии (обильный, жидкий, без тенезмов). Наличие колитического синдрома (скудный частый стул с болями по ходу толстой кишки и тенезмами) встречается гораздо реже. Основной целью лечения секреторной диареи является восполнение потерь жидкости и электролитов или их уменьшение при помощи торможения секреции и/или перистальтики. С целью торможения перис-

Таблица 1.

Критерии оценки степени тяжести диареи по шкале NCI-СТС* и WHO**

Шкала оценки	Степень выраженности			
	1 (слабая)	2 (умеренная)	3 (выраженная)	4 (угрожающая жизни)
NCI-СТС частота стула (пациенты без колостомы)	Увеличение частоты стула менее чем на 4 эпизода по сравнению с исходным	Увеличение частоты стула на 4–6 эпизодов по сравнению с исходным или ночной стул	Увеличение частоты стула более чем на 6 эпизодов по сравнению с исходным	> 10 эпизодов/сут
NCI-СТС симптомы (пациенты без колостомы)	Нет	Умеренные спазмы, не нарушающие обычную активность	Выраженные спазмы и позывы, нарушающие обычную активность	Массивная примесь крови или потребность в парентеральном лечении
NCI-СТС (пациенты с колостомой)	Незначительное увеличение объема или жидкая консистенция стула по сравнению с исходным	Умеренное увеличение объема, более жидкая консистенция по сравнению с исходным, но не нарушающая обычную активность.	Выраженное увеличение объема, более жидкая консистенция по сравнению с исходным, влияет на обычную активность.	Требует интенсивной терапии или приводит к гемодинамическому коллапсу
NCI-СТС (пациенты, получающие высокодозную химиотерапию)	От >500 до ≤1000 мл жидких каловых масс/день	От >1000 до ≤1500 мл жидких каловых масс/день	> 1500 мл жидких каловых масс/день	Выраженная боль в животе с или без развития илеуса

* Общепринятые критерии токсичности по шкале Национального Института рака США

** Всемирная организация здравоохранения

тальтики наиболее часто используется препарат из группы агонистов опиоидных рецепторов — лоперамид (имодиум). Лоперамид назначается в дозе 4 мг каждые 6 ч до прекращения жидкого стула. В связи с выраженным подавляющим действием лоперамида на перистальтику кишки, необходимо наблюдение за получающими его пациентами, т. к. у них возможно развитие паралитической кишечной непроходимости. В случае резистентной к терапии лоперамидом диареи и отсутствии признаков, позволяющих заподозрить инфекцию, рекомендуется использовать синтетический аналог соматостатина — октреотид (сандостатин). Если на фоне терапии, тормозящей перистальтику кишечника, состояние пациента ухудшается (появляется интоксикация, боли, динамическая кишечная непроходимость) необходимо заподозрить развитие инфекционного поражения кишечника и немедленно отменить антиперистальтические препараты.

Кроме того, необходима оценка способности пациента к приему пищи и жидкости, раннее выявление дегидратации и водно-электролитных нарушений. При их наличии необходима своевременная коррекция, т. к. данные осложнения способны представлять реальную угрозу для жизни больного. Введение жидкости и электролитов у больных с незначительными нарушениями может осуществляться через рот (регидрон, солевые растворы). При более выраженном эксикозе или невозможности пероральной регидратации (стоматит, усиление диареи при приеме растворов через рот) пациенты должны получать солевые растворы в/в в условиях стационара. У пациентов с выраженной секреторной диареей, провоцируемой приемом пищи, важным моментом является проведение только в/в введения электролитов, воды и питательных веществ с полным запрещением приема пищи и воды через рот до момента разрешения клинической симптоматики.

Еще раз необходимо отметить, что при малейшем подозрении на тифлит, псевдомембранозный колит или инфекционную диарею, препараты, тормозящие перистальтику, назначаться не должны, т. к. торможение моторики кишечника в этой ситуации может лишь ухудшить состояние.

Энтеропатия, обусловленная цитостатической терапией и осложненная инфекцией

При проведении интенсивных курсов химиотерапии (в основном у больных с гематологическими новообразованиями или солидными опухолями,

требующими интенсификации лечения), необходима другая тактика ведения больных. В данной ситуации мукозит обычно сопровождается гибелью клеток слизистой и нарушением связей между ними (вплоть до образования обширных дезэпителизованных участков), а основную опасность для больного представляет транслокация (миграция) микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности, из просвета кишки в системный кровоток. Кроме того, после интенсивных курсов химиотерапии поражение кишки обычно совпадает по времени с разгаром нейтропении, что еще больше увеличивает риск проникновения патогенов в кровоток, а также тяжесть развивающейся на этом фоне системной инфекции. Об этом нужно помнить при поиске очага инфекции у больных с нейтропенической лихорадкой, а также при выборе препаратов для лечения больных с фебрильной нейтропенией и сопутствующей диареей. Зачастую клиницисты, а иногда и патологоанатомы, ищут и не находят входные ворота инфекции, в то время как у пациента с мукозитом имеется несколько метров дезэпителизованной кишки, контактирующей с каловыми массами.

Косвенно степень повреждения слизистой и увеличения проницаемости кишечной стенки можно оценить по так называемому лактулозо-рамманозному тесту. В норме лактулоза не всасывается в просвете кишки и, соответственно, при приеме внутрь практически не определяется в крови. Рамманоза, за счет активного транспорта в энтероцитах, наоборот, способна адсорбироваться и поступать в кровь. При наличии дезэпителизованных участков соотношение лактулоза/рамманоза изменяется в связи с тем, что лактулоза может попадать в кровоток через участки, лишенные эпителия, а уменьшение площади всасывающего эпителия приводит к уменьшению поступления рамманозы в кровь. Как показывают исследования, на пике изменения данного теста риск развития бактериемии и сепсиса, обусловленного кишечной флорой, наиболее высок. Кроме того, данный пик далеко не всегда совпадает с интенсивностью диареи, что свидетельствует о неадекватности оценки степени поражения кишки только по стандартным шкалам (во всяком случае, после интенсивных курсов химиотерапии) [1].

К сожалению, до настоящего времени не существует метода, позволяющего предотвратить или уменьшить степень выраженности данного поражения кишки. Обнадеживающие данные были получены при использовании интерлейкина-11. Данный цитокин изначально использовался для

борьбы с тромбоцитопенией после цитостатического лечения. Несмотря на то, что его влияние на уровень тромбоцитов оказалось невелико, было отмечено, что введение препарата значительно сокращает частоту бактериемий у больных, получивших интенсивные курсы химиотерапии. Дальнейшее изучение показало, что данный цитокин является мультипотентным и способен предохранять кишечный эпителий от цитостатического повреждения (за счет воздействия на энтероциты и противовоспалительного действия) [2]. В то же время интерлейкин-11 не лишен ряда значительных побочных эффектов, ограничивающих его широкое клиническое применение, и не зарегистрирован для данного вида лечения до сих пор.

В любом случае, пациенты с диареей или абдоминальными симптомами (боль в животе, перитонизм и т. д.) на фоне нейтропении должны находиться под особым контролем врача. Это обусловлено высокой патогенностью и большим количеством микроорганизмов, содержащихся в кишке и потенциально способных вызывать быстротечную фатальную инфекцию у больных с поврежденными слизистыми.

Крайней степенью поражения кишечной стенки и сопутствующей ей инфекции является так называемый нейтропенический энтероколит, также встречающийся под названиями некротизирующий энтероколит или тифлит. Последнее название обусловлено тем, что чаще всего поражаются дистальные части подвздошной кишки и слепая кишка, однако при дальнейшем описании мы будем пользоваться термином нейтропенический энтероколит, как наиболее общим. Развитие данного осложнения обусловлено сочетанием длительной нейтропении и наличия дефектов слизистой оболочки кишечника, вызванных ранее проведенной цитотоксической терапией. Наиболее часто нейтропенический энтероколит наблюдается у больных с острыми лейкозами, причем у этих пациентов изредка возможно возникновение нейтропенического энтероколита и без проведения цитостатической терапии [3]. Основными патогенами, ответственными за развитие данного осложнения, являются *Pseudomonas aeruginosa*, энтеробактерии (*Enterobacteriaceae*) и анаэробные возбудители (клостридии). Процесс обычно начинается с повреждения слизистой кишки с последующим распространением микроорганизмов в кишечную стенку и системный кровоток. Как было сказано выше, наиболее часто процесс локализуется в слепой кишке, однако нередко поражается восходящая ободочная

кишка и терминальные отделы подвздошной. При гистологическом исследовании нейтропенический энтероколит характеризуется наличием изъязвлений, кровоизлияний и некрозов в кишечной стенке, а также большим количеством микроорганизмов, пенетрирующих стенку кишки.

К симптомам, позволяющим заподозрить нейтропенический энтероколит, относят возникновение у больных с нейтропенией (чаще всего длительной) лихорадки, болей в животе с или без перитонеальной симптоматики. Болезненность и напряженность живота чаще локализуется в проекции слепой кишки (правый нижний квадрант живота), однако, может быть и диффузной. Частым проявлением заболевания является диарея с примесью крови, тошнота и рвота. Возможно появление симптомов динамической кишечной непроходимости (паралитический илеус) [4]. Зачастую степень выраженности болевого синдрома соответствует клинике острого живота и сопровождается перитонеальной симптоматикой. Наблюдаемая при нейтропеническом энтероколите системная инфекция часто отличается молниеносным течением, т. к. обусловлена высокопатогенными грамотрицательными микроорганизмами (*P. aeruginosa* и *Enterobacteriaceae*) и их токсинами, в большом количестве попадающими из просвета кишечника в кровь. В ряде случаев септицемия может иметь и комбинированный аэробно-анаэробный характер с участием возбудителей рода *Clostridia*. Иногда первыми признаками развивающегося энтероколита является быстрое ухудшение состояния больного и явления септического шока [5].

Без экстренного проведения антимикробной и интенсивной терапии смертность больных с нейтропеническим энтероколитом приближается к 100%. Большинство таких больных должны получать терапию в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии. Учитывая, что клиника нейтропенического энтероколита очень часто симулирует картину острого живота (перитонит, аппендицит, перфорация полого органа) пациенты достаточно часто подвергаются оперативным вмешательствам, которые не только не приносят пользы больному, но и приводят к значительному ухудшению состояния. В связи с этим ранняя и точная диагностика данного осложнения является одним из важнейших факторов прогноза. Пациенты, имеющие симптомы острого живота на фоне нейтропении, должны быть осмотрены наиболее опытным хирургом, по возможности имеющим опыт в диагностике и лечении больных с глубокой цитопе-

нией. Учитывая, что хирурги зачастую не знают о существовании данной патологии и ориентируются на более привычные диагнозы (аппендицит, перфорация полого органа, перитонит), важно, чтобы диагностический поиск и выработка тактики лечения происходили при плотном взаимодействии с врачом, проводившим химиотерапию (наличие второго мнения). Дифференциальный диагноз должен проводиться с псевдомембранозным колитом (см. ниже), псевдообструкцией толстой кишки (заболевание, обусловленное сдавлением вегетативных нервных сплетений увеличенными забрюшинными лимфоузлами или опухолевым конгломератом), острым аппендицитом, ишемическим колитом, мезентериальным тромбозом, инвагинацией кишки и инфекционным колитом (дизентерия и т. д.).

Шанс больного остаться в живых во многом зависит от своевременности и правильности диагностики. Учитывая высокую смертность больных нейтропеническим энтероколитом без своевременного проведения специфического лечения, для подтверждения данного осложнения всем пациентам с перечисленными выше симптомами рекомендовано проведение максимально информативных диагностических тестов: компьютерной или магнитно-резонансной томографии, ультразвукового исследования брюшной полости. КТ, МРТ и УЗИ являются наиболее точными методами неинвазивного обследования, кроме того, они зачастую позволяют исключить другую патологию брюшной полости. Основным признаком, позволяющим диагностировать развитие нейтропенического энтероколита, является наличие утолщения стенки кишки (терминальных отделов подвздошной и/или слепой и/или восходящей кишки). Кроме того, может наблюдаться умеренное количество свободной жидкости в прилежащих к пораженной кишке отделах брюшной полости и образование воспалительного конгломерата в подвздошной области. Степень утолщения кишечной стенки имеет большое прогностическое значение — при толщине менее 1 см смертность составляет 4 %, при большей толщине может достигать 60 % [6]. Приблизительно в 80 % случаев предполагаемый диагноз может быть подтвержден или опровергнут на основании КТ или МРТ картины [5]. Во многом диагностическая ценность этих обследований зависит от опыта врача-рентгенолога и его способности интерпретировать полученные изображения. В связи с относительной редкостью данной патологии, клиницист должен задавать «правильные вопросы», акцентируя вни-

мание врача-рентгенолога на интересующей его области и измерении толщины стенки кишки. Обзорная рентгенография брюшной полости неспецифична, однако может выявить следующие признаки: относительно меньшее содержание кишечного газа в правом нижнем квадранте живота, умеренное растяжение прилежащих отделов тонкой кишки, наличие мягкотканой плотности изображения в правой подвздошной области из-за наличия атоничных, заполненных жидкостью правых отделов толстой кишки. Проведение ирригоскопии или колоноскопии может дать дополнительную информацию в сложных случаях, однако, данные манипуляции сопряжены с высоким риском перфорации и не рекомендованы для рутинного применения. При невозможности исключить хирургическую патологию иногда выполняется лапароскопия, которая может выявить трансмуральное поражение стенки кишки, представленное воспалительным инфильтратом, отеком (флегмонозный колит), субсерозными и интрамуральными кровоизлияниями.

До появления эффективных антибиотиков и информативных методов диагностики пациенты с нейтропеническим энтероколитом часто подвергались хирургическому лечению. Однако, в связи с тяжестью состояния и сопутствующей глубокой цитопенией, проведение хирургического лечения очень часто заканчивалось смертью больного в раннем послеоперационном периоде. В настоящее время лечение нейтропенического энтероколита в основном консервативное. В связи с тяжестью состояния больных, шансов на «вторую попытку» зачастую не остается, в связи с чем эмпирическая антибиотикотерапия должна «перекрывать» весь спектр потенциальных патогенов. В обязательном порядке должны назначаться антибиотики широкого спектра действия с активностью в отношении синегнойной палочки и анаэробов. Имипенем/циластатин или комбинация меропенема или цефепима с метронидазолом являются наиболее часто используемыми режимами. При тяжелом состоянии больного, картине септического шока, к этой терапии может быть добавлен амикацин (15 мг/кг/сут) и ванкомицин (1 г × 2 раза/сут). При наличии сопутствующего кандидоза верхних отделов ЖКТ целесообразно к терапии добавить флюконазол в дозе не менее 400 мг/сут. Важную роль играет и поддерживающее лечение, включающее внутривенную гидратацию, обеспечение покоя кишечника (строгий голод). При развитии паралитического илеуса необходима назогастральная интубация с целью декомпрессии. Крайне

желательно назначение колониестимулирующих факторов (Г-КСФ или ГМ-КСФ), т. к. при нейтропническом энтероколите восстановление нормального уровня нейтрофилов является критичным для благоприятного исхода. У пациентов с развившейся картиной септического шока необходимым является проведение адекватной интенсивной терапии в отделении реанимации. До недавнего времени существовали рекомендации как раннего проведения операции, так и максимально длительного использования консервативного подхода [7, 8]. С появлением эффективных антибиотиков в настоящее время большинство авторов придерживаются мнения, что показания к оперативному вмешательству должны быть строго ограничены. Хирургическое лечение в настоящее время показано лишь небольшой группе больных [9, 10, 11]. Согласно современным представлениям больные, подлежащие хирургическому лечению, должны отвечать хотя бы одному из нижеперечисленных критериев:

- продолжающееся после разрешения нейтропении и тромбоцитопении и коррекции свертывающей системы желудочно-кишечное кровотечение;
- наличие признаков перфорации кишки в свободную брюшную полость;
- значительное ухудшение состояния, требующее назначения вазопрессорных агентов и/или значительных объемов жидкости, свидетельствующее о наличии неконтролируемого сепсиса;
- развитие процесса, который в отсутствие нейтропении требует проведения хирургического вмешательства (аппендицит, разлитой перитонит).

При относительно стабильном состоянии пациента рекомендуется откладывать хирургическое лечение до разрешения нейтропении даже в случае отграниченного локализованного перитонита, выпота вокруг слепой кишки или подозреваемой прикрытой перфорации. В случае необходимости хирургическое пособие чаще всего включает резекцию некротизированной кишки (чаще правосторонняя гемиколэктомия) или декомпрессионную илеостомию.

Инфекционное поражение кишечника с или без сопутствующего мукозита

В связи с тем, что пациенты с онкологическими заболеваниями часто получают антибиотики ши-

рокого спектра действия, у них значительно повышается риск развития псевдомембранозного колита, вызываемого *Clostridium difficile*. Колонизация кишечника этим патогеном чаще отмечается у больных, длительно находящихся в стационаре, что обусловлено возможностью внутрибольничного заражения [12]. Данному заболеванию подвержены пациенты, получающие как «стандартную», так и интенсивную химиотерапию. Клиническая картина псевдомембранозного колита достаточно разнообразна и может варьировать от бессимптомного носительства до фульминантно текущей инфекции. Обычно развитие псевдомембранозного колита сопровождается диареей (водянистой или с примесью крови), болями в животе, лихорадкой и интоксикацией. Одним из дифференциально-диагностических признаков, позволяющих отличить данную патологию от секреторной диареи, является наличие колитического синдрома (частый необильный стул, болезненность по ходу сигмовидной кишки, выраженные тенезмы перед актом дефекации). При проведении обзорной рентгенографии и УЗИ часто выявляется расширенная толстая кишка, заполненная газом, отек слизистой. При эндоскопическом исследовании (ректороманоскопия) обычно выявляются сливающиеся между собой желтые бляшки на слизистой кишечника (псевдомембраны). «Золотым стандартом» диагностики является определение токсина *C. difficile* в стуле. В настоящий момент для этого могут быть использованы весьма удобные в обращении тест-системы с чувствительностью около 80 % и специфичностью, близкой к 100 % [13]. Преимуществом данной методики является простота и скорость исследования (результат получается через 1–2 ч), а также выявление именно токсигенных штаммов возбудителя.

При отсутствии специфической терапии заболевание прогрессирует с развитием паралитической кишечной непроходимости, перфорации кишки, сепсиса, перитонита. Как показывают исследования, при псевдомембранозном колите значительно увеличивается риск развития бактериемии, что обусловлено транслокацией патогенов через воспаленную стенку кишечника [14]. Необходимо отметить, что псевдомембранозный колит может развиваться как в процессе антибиотикотерапии, так и спустя 2–3 нед. после ее окончания. Учитывая, что без проведения специфической терапии псевдомембранозный колит представляет реальную угрозу для жизни больного, это заболевание должно присутствовать в дифференциально-

диагностическом ряду у всех пациентов, имеющих диарею на фоне антибиотикотерапии или после ее завершения. Диагностические манипуляции, направленные на выявление данного осложнения, должны проводиться немедленно после того, как оно заподозрено. В случае специфической клинической картины или тяжелого состояния пациента лечение должно быть начато эмпирически до получения результатов обследования. Учитывая, что во многих Российских клиниках тест на клостридальный токсин недоступен, при наличии подозрения на развитие псевдомембранозного колита лечение должно проводиться эмпирически.

Таблетированный метронидазол является препаратом выбора для лечения псевдомембранозного колита. Данный препарат назначается в дозе 250 мг каждые 6 ч в течение 10 дней. Пациентам, которые не могут получать препарат через рот, он назначается в/в в дозе 500 мг каждые 8 ч. Несмотря на равную с метронидазолом эффективность, ванкомицин не рекомендуется использовать в качестве первой линии терапии, т. к. данный препарат более дорог и может приводить к селекции ванкомицин-резистентных энтерококков. Ванкомицин должен назначаться лишь в случае неэффективности или непереносимости метронидазола. Ванкомицин вводится через рот в дозе 125 мг каждые 6 ч в течение 10 дней. Более высокие дозы препарата не приводят к увеличению эффективности. При в/в введении достаточной концентрации ванкомицина в стенке и просвете кишечника достичь не удастся, и данный путь введения для лечения псевдомембранозного колита не показан. Таким образом, если пациент уже получает ванкомицин в/в, при развитии псевдомембранозного колита необходимо дополнительное назначение метронидазола или ванкомицина *per os*.

Как метронидазол, так и ванкомицин эффективны у подавляющего большинства пациентов (95–100%), эффект терапии обычно наступает достаточно быстро (медиана до улучшения состояния или исчезновения симптомов составляет 2–3 дня). В случае развития критической токсической дилатации кишки, рефрактерной кишечной непроходимости, массивного кровотечения или перфорации, прибегают к хирургическому лечению, которое обычно выполняется в объеме субтотальной колэктомии или отводящей илеостомии.

Риск рецидива псевдомембранозного колита составляет от 10 до 30%, в связи с чем при возобновлении диареи необходимо проведение повторного исследования на токсин *C. difficile*. Терапия реци-

дива может проводиться препаратами, использованными изначально. В одном из плацебо-контролируемых исследований было показано, что добавление к стандартной антибиотикотерапии капсул, содержащих споры *Saccharomyces boulardii* (Энтерол), позволяет увеличить эффективность лечения рецидивов псевдомембранозного колита.

У пациентов, получающих интенсивную химиотерапию (особенно высокодозную с трансплантацией аллогенных клеток предшественников гемопоэза) существует риск развития вирусного поражения кишечника. Наиболее частым вирусным патогеном, отвечающим за развитие диареи у онкологических больных, является цитомегаловирус. При ЦМВ колите чаще всего развивается диарея со значительной примесью крови. При колоноскопии выявляются отдельно расположенные серповидные язвы [15, 16]. Диагноз ЦМВ колита должен быть подтвержден наличием антигенов цитомегаловируса при иммуногистохимическом исследовании биоптата слизистой кишки и/или культуральным исследованием. Препаратом выбора для лечения ЦМВ инфекции является ганцикловир, который должен быть назначен незамедлительно после того, как диагноз заподозрен.

Другими вирусными патогенами, отвечающими за развитие диареи являются астровирусы, вирус Коксаки. К сожалению, специфического лечения для данных вирусных инфекций не существует до настоящего времени.

Необходимо помнить, что онкологические больные могут страдать и от обычных инфекционных заболеваний, изучаемых в медицинских институтах на кафедре инфекционных болезней, и, в связи с этим, забываемых большинством онкологов, привыкших к другому спектру патогенов (синегнойная палочка, стафилококк, кандиды, аспергила и т. д.).

Заподозрить развитие кишечной инфекции во многом позволяют данные эпидемиологического анамнеза. Кишечные инфекции, вызываемые «банальными» возбудителями (сальмонелла, шигелла и т. д.), обычно редки у гематологических пациентов и больных, получающих интенсивные курсы химиотерапии, в связи с широким эмпирическим использованием антибиотиков с лечебной и профилактической целью. Кроме того, подобные пациенты получают лечение в стационаре и имеют меньший риск заражения. Наоборот, больные с солидными новообразованиями, редко получающие антибиотикопрофилактику, и большую часть времени находящиеся дома, имеют больший риск

инфицирования. В связи с этим развитие диареи, болей в животе, тошноты и рвоты на фоне повышения температуры тела и симптомов интоксикации у амбулаторного больного без нейтропении, должно быть поводом для обращения к врачу инфекционисту или клиническому микробиологу для исключения инфекционного генеза заболевания. Во многом это обусловлено не необходимостью выбора терапии (т. к. в клинической практике онкологические больные с лихорадкой неясного генеза чаще всего получают эмпирическую терапию, «перекрывающую» данные возбудители), а по эпидемическим соображениям. При наличии абдоминальных симптомов (боли, тенезмы) и симптомов интоксикации, резистентных к стандартной антибиотикотерапии необходимо исключить наличие «атипичных» для онкологической практики возбудителей и причин: глистная инвазия, амебиаз, лямблиоз, болезнь Крона и т. д. В данной ситуации необходимой может оказаться консультация инфекциониста или гастроэнтеролога.

Литература:

1. Blijlevens N. M. A, van-'t Land B., Donnelly J. P, M'Rabet L., de-Pauw B. E. Can gut toxicity be predicted by gut integrity in HSCT recipients? *Blood*. 2002; 100: 425.
2. Ellis M., Zwaan F., Hedstr m U. et al. Recombinant human interleukin 11 and bacterial infection in patients with haemological malignant disease undergoing chemotherapy: a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Lancet*. 2003; 361: 275–80.
3. Paulino A. F., Kenney R., Forman E. N., Medeiros L. J. Typhlitis in a patient with acute lymphoblastic leukemia before the administration of chemotherapy. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1994; 16: 348.
4. Sloas M. M., Flynn P. M., Kaste S. C., Patrick C. C. Typhlitis in children with cancer: a 30-year experience. *Clin Infect Dis*. 1993; 17: 484.
5. Sloas M. M., Flynn P. M., Kaste S. C., Patrick C. C. Typhlitis in children with cancer: a 30-year experience. *Clin Infect Dis*. 1993; 17: 484.
6. Carloni C., Dragoni F., Micozzi A. et al. Neutropenic Enterocolitis in Patients with Acute Leukemia: Prognostic Significance of Bowel Wall Thickening Detected by Ultrasonography. *J Clin Oncol*, 2001; 19: 756–761.
7. Varki A. P., Armitage J. O., Feagler J. R. Typhlitis in acute leukemia: successful treatment by early surgical intervention. *Cancer*. 1979; 43: 695.
8. Shaked A., Shinar E., Freund H. Neutropenic typhlitis. A plea for conservatism. *Dis Colon Rectum*. 1983; 26: 351.
9. Bradley S. J., Weaver D. W., Maxwell N. P., Bouwman D. L. Surgical management of pseudomembranous colitis. *Am Surg*. 1988; 54: 329–32
10. Dosik G. M., Luna M., Valdivieso M. et al. Necrotizing colitis in patients with cancer. *Am J Med*. 1979;67: 646–56
11. Shamberger R. C., Weinstein H. J., Delorey M. J., Levey R. H. The medical and surgical management of typhlitis in children with acute nonlymphocytic (myelogenous) leukemia. *Cancer*. 1986; 57: 603–9.
12. McFarland L. V., Mulligan M. E., Kwok R. Y., Stamm W. E. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 1989; 320: 204.
13. Doern G. V., Coughlin R. T., Wu L. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile*-associated gastrointestinal disease: comparison of a monoclonal antibody enzyme immunoassay for toxins A and B with a monoclonal antibody enzyme immunoassay for toxin A only and two cytotoxicity assays. *J Clin Microbiol*. 1992; 30: 2042.
14. Roghmann M. C., McCarter R. J. Jr., Brewink J., Cross A. S., Morris J. G. Jr. *Clostridium difficile* infection is a risk factor for bacteremia due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) in VRE-colonized patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis*. 1997; 25: 1056.
15. West J. C., Armitage J. O., Mitros F. A., et al. Cytomegalovirus cecal erosion causing massive hemorrhage in a bone marrow transplant recipient. *World J Surg*. 1982; 6: 251–5.
16. Apperley J. F., Goldman J. M. Cytomegalovirus: biology, clinical features and methods for diagnosis. *Bone Marrow Transplant*. 1988; 3: 253–64.

Возможности экспресс-диагностики глубоких микозов

Н. С. Багирова

ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН,

лаборатория микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, Москва

Инвазивные грибковые инфекции, развивающиеся на фоне тяжелого иммунодефицита, до сих пор являются значительной проблемой для клиницистов в связи с их широким распространением, низкой эффективностью проводимой терапии и высокой летальностью. Несмотря на то, что ведется активная научная работа по разработке и внедрению в практику новых методов диагностики грибковых инфекций, в нашей стране они пока используются крайне редко даже в крупных клиниках. Сложившаяся ситуация обусловлена не только финансовыми трудностями, но зачастую и прежде всего недостаточной информированностью о возможности быстрой и надежной диагностики глубоких микозов. В статье представлены данные исследований по надежности и эффективности существующих к настоящему моменту методов быстрой диагностики микозов, которые могут представлять интерес для врачей различных специальностей.

Микробиологическая диагностика грибковых инфекций может осуществляться в двух направлениях:

- традиционные методы диагностики;
- некультуральные методы диагностики.

Традиционные методы диагностики микозов — это микроскопия присланного для исследования биологического материала и культуральный метод (посев биоматериала на искусственные питательные среды, выделение чистой культуры возбудителя, его идентификация и определение чувствительности к противогрибковым препаратам). В последние годы возможности традиционных методов диагностики микозов расширились за счет введения в практическую работу новых методов. К ним можно отнести: микроскопию биоматериалов, предварительно обработанных реактивом калько-флюор белый; специальные методы выявления грибов в образцах крови при подозрении на фунгемию (метод лизис-центрифугирования при посеве крови). Внедрение в практику автоматизированных систем длительного мониторинга с непрерывным контролем при микробиологическом исследовании крови, ликвора и других, в норме стерильных биологических жидкостей, следует рассматривать как безусловное достижение в области клинической микробиологии. Введение в рутинную работу специальных сред для первичного посева и одновременной идентификации дрож-

жевых грибов рода *Candida* (селективный хром-агар) существенно ускоряет микробиологическое исследование и сокращает расходные материалы. Обнаружение элементов грибов в тканях, а также культуральный метод обладают 100 % специфичностью, однако эти методы часто недостаточно чувствительны при ранней диагностике микозов [25]. Гистологическое исследование тканей выявляет присутствие грибов в образце, но не позволяет провести тонкую идентификацию, т. к. многие грибы имеют сходные микроскопические признаки. Более того, у онкологических больных вследствие проведения специфического лечения грибы могут развиваться нетипично, что также усложняет идентификацию. Следует принять во внимание и такой печальный факт, что обнаружить элементы грибов при микроскопии биоматериала может только специалист, обладающий большим практическим опытом работы в этой области. Наиболее доказательна диагностика инфекций, если получен рост грибов или при микроскопии клинических материалов обнаружены грибы с характерными морфологическими признаками (например, инкапсулированные *Cryptococcus neoformans*). Всестороннее изучение проблемы чувствительности грибов к антифунгальным препаратам выявило особенности терапии микозов, которая во многом зависит от точной идентификации вида грибкового патогена.

Некультуральные методы диагностики микозов — это определение в биологических жидкостях антител, антигенов, метаболитов, фрагментов ДНК грибов. Некультуральные методы диагностики глубоких микозов неинвазивны, надежны, позволяют получить результаты в течение короткого периода времени, удобны в рутинной работе, но они не заменяют, а только дополняют другие методы обследования больных при подозрении на глубокий микоз. Одним из методов некультуральной диагностики микозов является так называемый G-тест: антиген (1 → 3)-β-D-глюкан («фактор G») входит в состав клеточной стенки дрожжеподобных и мицелиальных (плесневых) грибов. Помимо наиболее распространенных грибковых инфекций — кандидоза и аспергиллеза — тест дает положительные результаты также при микозах, обусловленных *Fusarium spp.*, *Saccharomyces spp.*, *Trichosporon spp.*, *Acremonium spp.* Эти патогены не менее важны ввиду роста частоты микозов, обусловленных этими видами, и тяжести течения инфекции, особенно у иммунокомпрометированных больных. Чувствительность этого метода составляет 78–100 %, специфичность — 88–100 %. Следует заметить, что «фактор G» не определяется при криптококковой инфекции, а также при грибковой колонизации [2, 20, 21].

Для диагностики инвазивного кандидоза разработан метод определения метаболитов (D-арабинитол). D-арабинитол определяется в сыворотке крови и в моче больных кандидозом. Чувствительность теста около 50 %, однако *C. krusei* и *C. glabrata* не вырабатывают D-арабинитол, а это 2 весьма важных патогена по двум причинам. Во-первых, частота распространения этих видов *Candida spp.* растет, особенно в группе иммунокомпрометированных больных. Во-вторых, терапия инфекций, обусловленных *C. krusei* и *C. glabrata*, имеет существенные особенности как в плане выбора антифунгального препарата, так и при подборе оптимальных доз.

Тест на выявление антигена энлазы с чувствительностью 54–75 % (чувствительность возрастает при исследовании парных сывороток) высоко специфичен только для кандид [2].

Определение антител грибов является дополнительной информацией в диагностике микозов. Однако присутствие антител зачастую связано не с развитием грибковых инфекций, а только с колонизацией [24, 31, 32]. В условиях онкологической клиники на определение антител грибов целесообразно ориентироваться в основном как на прогностический, но не диагностический метод.

Антитела могут не определяться при наличии инвазивного микоза; выявление антителообразования нередко не позволяет отличить колонизацию от микоза; рост грибов (в частности, *Aspergillus spp.*) в тканях больных при иммуносупрессии может не сопровождаться увеличением титра антител; увеличение титра антител в конце иммуносупрессии — индикатор выздоровления от аспергиллеза, а снижение титра — неблагоприятный прогностический признак.

Некультуральная диагностика кандидоза

Определение антиманнанных антител используют редко, т. к. по результатам исследования невозможно точно определить, следствием чего является положительный результат — глубокого кандидоза или только колонизации тканей. Так, по данным зарубежных авторов, антитела к антигену кандид маннана определялись у 2 % доноров [24]. По нашим данным [1], при исследовании образцов сыворотки («Platelia® *Candida Ab*, Bio-Rad) (иммуноферментный анализ) у 20 % больных гемобластозами, колонизированных грибами рода *Candida*, без признаков глубокого кандидоза, а также у 10 % доноров были обнаружены антитела к маннана. У больных с нарушенной способностью продуцировать специфические иммуноглобулины в ответ на инфекцию антитела вообще могут не выявляться. У больных без нейтропении (в основном при солидных опухолях) при глубоком кандидозе антиманнанные антитела выявляются раньше, чем антиген маннан. У больных с нейтропенией (в основном при гемобластозах), напротив, сначала выявляются антигены, а антитела — уже при восстановлении кроветворения. Длительная антигенемия при отсутствии антител у этой группы больных расценивается как неблагоприятный прогностический признак [32]. Чувствительность метода определения антиманнанных антител, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов представлены в табл. 1 [24].

Определение антигена маннана при глубоком кандидозе

Определение грибковых антигенов существующими методами возможно при их высокой концентрации в исследуемых образцах. Для выявления маннана разработаны тест-системы для проведения латексной агглютинации (ЛА) (Pastorex® *Candida Ag*, «Bio-Rad») и иммуноферментного анализа

Таблица 1.

Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность результата при определении антиманнанных антител и маннана различными методами (ЛА, латекс-агглютинация; ИФА, иммуноферментный анализ)

Статистические данные	Маннанемия Pastorex® <i>Candida</i> Ag (ЛА), %	Маннанемия Platelia® <i>Candida</i> Ag (ИФА), %	Антиманнанные антитела Platelia® <i>Candida</i> Ab (ИФА), %	Сочетание определения Ab и Ag (ИФА), %
Чувствительность	28	40	53	80
Специфичность	100	98	94	93
Прогностическая ценность (+) результата	100	85	72	78
Прогностическая ценность (-) результата	82	84	87	93

(ИФА) (Platelia® *Candida* Ag, Bio-Rad). Хотя специфичность обоих методов сходна, чувствительность ИФА выше, чем ЛА. Сравнительные характеристики обоих методов представлены в табл.1 [24]. Чувствительность и специфичность существующих тестов по определению маннана весьма варьируют и зависят от категории больных, количества исследованных образцов, от проводимой антифунгальной терапии, вида кандид [14, 24]. Методы ЛА и ИФА были разработаны для определения в сыворотке крови антигена маннана 6 видов кандид: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis* и *C. pseudotropicalis*, но не *C. krusei* [24]. Таким образом, эти диагностические системы могут определять не все виды кандид, которые вызывают микозы. В то же время, по данным B. Sendid и соавт. [24], для инфекций, обусловленных *C. albicans*, чувствительность тест-системы Platelia *Candida* составляет 48 %, а при микозах, вызванных другими видами кандид (в том числе и *C. krusei*) — 40 %. Антигены быстро исчезают из крови, поэтому тестирование серии сывороток увеличивает чувствительность диагностических тестов почти в 4 раза по сравнению с однократным исследованием [24]. В отличие от определения титра антител, обнаружение антигенов кандид возможно расценить как ранний диагностический тест при глубоком кандидозе [14, 16, 23, 24, 32]. Антиген маннан определяется в образцах сыворотки крови, а при кандидозном менингите — и в образцах ликвора. При концентрации маннана в исследуемом образце 0,25 нг/мл результат считается отрицательным, более 0,25 нг/мл, но менее 0,5 нг/мл — промежуточным, более 0,5 нг/мл — положительным. Маннанемия наименее вероятна при транзиторной или катетер-ассоциированной кандидемии [32]. В то же время, сочетание поиска маннана с посевом крови весьма эффективно для ранней диагностики глубокого кандидоза. У 69 % больных маннан определялся примерно на не-

делю раньше, чем удавалось получить рост кандид при посеве крови [24, 32].

При исследовании биологических жидкостей на маннан достаточно высок риск получения ложноположительных результатов (до 50 %) [13, 19]. Определение антигена *Candida* пока находится в значительной степени в стадии изучения, хотя и показана потенциальная роль метода в ранней диагностике кандидоза.

Некультуральные методы диагностики аспергиллеза

В последние десятилетия, к сожалению, не наблюдается значительного прогресса в диагностике аспергиллеза [10]. Рост грибов рода *Aspergillus* в тканях иммунокомпрометированных пациентов не связан с увеличением титра антиаспергиллезных антител. Считается наиболее вероятным, что антитела образуются еще до начала иммуносупрессивной терапии вследствие контакта с окружающей средой, а не как результат развития инфекции [13]. Увеличение титра антител у онкологических больных в конце иммуносупрессии является индикатором выздоровления от аспергиллеза, тогда как отсутствие или снижение уровня антител подтверждает плохой прогноз. Таким образом, определение антител можно использовать с прогностической, но не с диагностической целью. Серологическая диагностика инвазивного аспергиллеза основана на обнаружении антигена *Aspergillus spp.* (галактоманнан) в биологических жидкостях. Для этой цели предложено две тест-системы: латекс-агглютинация (ЛА) (Pastorex®, *Aspergillus* Ag, «Bio-Rad») — высокоспецифичный метод определения галактоманнана, но с крайне низкой чувствительностью [9, 16, 17]. В основе второй тест-системы («Platelia®», *Aspergillus* Ag, Bio-Rad) для определения галактоманнана в биологических жидкостях лежит иммуноферментный анализ (ИФА) с использованием

Таблица 2.

Чувствительность, специфичность, прогностическая ценность результата при определении галактоманна с помощью ИФА (Ч — чувствительность; С — специфичность; ПЦ (+) — прогностическая ценность положительного результата; ПЦ (-) — прогностическая ценность отрицательного результата)

Инвазивный аспергиллез	Однократное исследование с положительным результатом, %				2 образца и более с положительным результатом, %			
	Ч	С	ПЦ (+)	ПЦ (-)	Ч	С	ПЦ (+)	ПЦ (-)
Доказанный	100	94,6	68,1	100	100	98,1	85,7	100
Вероятный	66,6	94,6	30	98,8	55,5	98,1	50	98,4
Доказанный + Вероятный	92,3	94,6	72	98,8	89,7	98,1	87,5	98,4
Возможный	11,1	94,6	30	83,8	7,4	98,1	44,4	83,8

моноклональных антител ЕВА-2. ИФА превосходит по чувствительности ЛА примерно в 15–20 раз [9]. При использовании ИФА можно получить положительные результаты на ранних стадиях заболевания, по крайней мере, на 2–3 нед. раньше, чем при ЛА. Сравнительные характеристики результатов ИФА в зависимости от подбора больных, а также от количества исследованных образцов представлены в табл. 2 [15].

Для оптимального выявления антигемии необходимо исследовать серию образцов от одного и того же больного, что повышает специфичность метода и прогностическую ценность положительного результата. Тест расценивается как положительный, если индекс оптической плотности (ОПИ) $\geq 1,5$; отрицательный — при индексе ОПИ 1,0; если же индекс ОПИ более 1, но менее 1,5, то результат требует уточнения повторным исследованием. В настоящее время рассматриваются в качестве положительного результата индексы ОПИ 0,5, 0,7 и 1,0. Для подтверждения диагноза инвазивного аспергиллеза необходимо получить не менее двух положительных результатов исследования образцов сывороток [26]. ИФА является надежным методом, который подходит для ранней диагностики аспергиллеза [16]. Кроме того, тест легко воспроизводим в рутинной лабораторной работе. Низкие ограничительные уровни при проведении ИФА (0,5–1 нг/мл) обеспечивают преимущество в сравнении с ЛА (15 нг/мл). Кроме того, ИФА дает положительные результаты раньше, чем ЛА. Результат ИФА остается положительным в то время, когда тест ЛА уже отрицательный. В зависимости от особенностей конкретного больного, антигемия может длиться от 1 нед. до 2 мес. [5]. Антиген может быть определен в сыворотке, моче, в жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже, жидкости из перикарда, в ликворе [12, 22, 30], отделяемом из синусов [11]. Галактоманн определяется в моче в более низких концентрациях (0,5 нг/мл) по

сравнению с сывороткой (1 нг/мл) [13]. Кроме того, галактоманн не всегда присутствует в моче и, что важно, определяется позднее, чем в сыворотке. Известно, что в жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже, антиген может быть обнаружен раньше, чем в сыворотке, но проведение такой инвазивной процедуры не всегда возможно из-за тяжелого состояния больного. Таким образом, сыворотка является наилучшим образцом для определения галактоманна при аспергиллезе. Моча или жидкость, полученная при бронхоальвеолярном лаваже, являются биоматериалами второй линии, но положительный результат их исследования на галактоманн имеет значение только при параллельных положительных результатах исследования сыворотки [13]. Галактоманн определяется в сыворотке на ранних стадиях заболевания, до того, как признаки и симптомы болезни становятся очевидными [5, 27]. В проспективном многоцентровом исследовании (поиск антигемии дважды в неделю у пациентов с нейтропенией и риском развития аспергиллеза) у каждого 3-го пациента были обнаружены антигены до подтверждения диагноза аспергиллеза при компьютерной томографии [8]. Высокий положительный прогностический фактор (до 92 %) и отрицательный (до 95 %) прогностический фактор теста позволяют опираться на этот метод при выборе терапии и профилактики аспергиллеза у больных с фебрильной нейтропенией. Метод следует сочетать с компьютерной томографией [4, 7, 8]. Выявление галактоманна в сыворотке служит основанием для назначения противогрибковой терапии, поскольку установлена связь между выявлением галактоманна, клинически установленным диагнозом аспергиллеза и эффективностью адекватной и своевременной противогрибковой терапии. Следует проводить мониторинг титра антигена в сыворотке в течение лечения, т. к. снижение титра антигена в сыворотке сопутствует эффективности терапии [5, 16]. При увеличении ОПИ

на 1,0 по сравнению с исходным значением в течение 1-й нед., как правило, антифунгальная терапия неэффективна [6]. Мониторинг позволяет прогнозировать возможный исход при аспергиллезе [16].

Однако есть сообщения как о ложноположительных, так и о ложноотрицательных результатах. Положительный тест на галактоманнан у онкологических больных при проведении цитотоксической терапии возможен и без инвазивного аспергиллеза, поскольку галактоманнан, содержащийся в пище, может проникать в кровоток через поврежденные защитные барьеры желудочно-кишечного тракта больного [15]. Ложноположительные тесты в этот период могут быть и результатом перекрестной реакции на экзотоксины бактерий или дрожжеподобных грибов [3, 16, 17]. Длительные ложноположительные реакции чаще всего отмечаются в 1-й мес. после трансплантации или первые 2 нед. после окончания цитостатической терапии. Эти периоды нередко сопровождаются наиболее серьезными повреждениями слизистой оболочки. В работах разных авторов доля ложноположительных результатов тестов у больных без аспергиллеза существенно колеблется: от 1 % до 18 % [5, 16, 27, 28]. Ложноположительные результаты также могут быть связаны с трансфузией препаратов крови или антиглобулином сыворотки, хотя не все разделяют эту точку зрения [27]. Ложноположительные реакции регистрируются у 83 % новорожденных, что расценивают как результат массивной колонизации слизистой оболочки кишечника анаэробными бактериями рода *Bifidobacterium*. Эти микроорганизмы вырабатывают липотейхоевые кислоты, которые и обуславливают ложноположительную реакцию [18]. В работе Swanink и соавт. [28] были доложены результаты, демонстрирующие очень высокий процент ложноположительных реакций (15 %) при фунгемии или бактериемии, без каких-либо доказательств аспергиллеза. В то же время в одной из работ сообщается, что у пациентов с инфекциями кровотока, после исключения из этой группы всех больных с инвазивным аспергиллезом, ложноположительные результаты составили менее 1 % (0,45 %), причем авторы не исключают возможной внутрилабораторной контаминации исследуемых образцов [17]. Положительный тест на галактоманнан также может быть следствием терапии пиперацillin/тазобактамом или амоксициллин/клавуланатом, т. к. при производстве этих антибиотиков возможно попадание галактоманнана в препараты. В среднем ложноположительные результа-

ты при ИФА составляют около 8 %, тогда как при ЛА ложноположительных результатов отмечено не было [13]. В случаях доказанного мукомикоза, диссеминированного фузариоза или кандидоза не наблюдается перекрестной реакции [15, 27]. Ложноотрицательные результаты наблюдаются в 5–10 % случаев у пациентов с доказанной инфекцией [17]. Предполагается несколько причин получения ложноотрицательных результатов:

- различная способность штаммов *Aspergillus* продуцировать галактоманнан;
- индивидуальные особенности пациента, когда регистрируется массивная выработка антигалактоманнанных антител;
- степень инвазии сосудов может быть ключевым фактором, влияющим на высвобождение антигена из инфицированных тканей.

Назначение амфотерицина В с целью профилактики или терапии подавляет экспрессию галактоманнана [12]. Оказывают ли другие противогрибковые средства подобный эффект, остается пока неизученным. Есть данные о получении ложноотрицательных результатов у больных хронической гранулематозной болезнью [29].

Для больных гемобластомами применение с диагностической целью ИФА для поиска антигенов грибов достоверно чаще позволяет подтвердить кандидоз (65,9 % против 2,2 %, $p < 0,0001$) и аспергиллез (10,9 % против 4,3 %, $p < 0,05$) по сравнению с ЛА. При транзиторной фунгемии антигены кандид не определяются. На ранних стадиях аспергиллеза галактоманнан выявляется в плевральной жидкости раньше, чем в сыворотке [1].

Таким образом, в практической работе для экспресс-диагностики инвазивного кандидоза и аспергиллеза при выявлении маннана и галактоманнана в биоматериалах наиболее целесообразно использовать тест-системы Platelia® *Candida Ag* и Platelia® *Aspergillus Ag* (ИФА). Положительные результаты определения антигена аспергилл галактоманнана следует рассматривать как подтверждение микоза. Определять антитела к *Candida spp.* в тест-системе Platelia® *Candida Ab* нецелесообразно, поскольку по результатам исследования невозможно различить случаи колонизации и инвазивного кандидоза. Для эффективного выявления антигенов следует исследовать серию сывороток (2–3 образца ежедневно) от одного и того же больного. Необходимо проводить постоянный скрининг по выявлению антигенов в образцах сыворотки у иммунокомпрометированных больных в период повышенной

опасности (например, период индуцированной миелосупрессии) хотя бы 2 раза/нед. Такой подход позволит держать группу больных повышенного риска под постоянным контролем и вовремя начинать противогрибковую терапию, даже до появления каких-либо симптомов и признаков инфекции, а также позволит снизить случаи необоснованного назначения эмпирической терапии антимикотиками. Мониторинг по определению антигенов в образцах сыворотки у иммунокомпрометированных больных следует проводить при лихорадке неясного происхождения, при фебрильной нейтропении. У онкологических больных при рентгенологическом, компьютерном, ультразвуковом исследовании различных органов дифференциальная диагностика между специфическими изменениями и инфекционным процессом сложна, поэтому исследование на маннан и галактоманнан биологических образцов таких больных необходимо. При получении положительных результатов и принятии решения о начале терапии противогрибковыми препаратами следует продолжать тестировать образцы биологических жидкостей (не менее 2 образцов/нед.), чтобы контролировать эффективность выбранной терапии и прогнозировать исход.

Литература:

1. Багирова Н. С. Микробиологическая диагностика и рациональные подходы к терапии сепсиса у онкогематологических больных: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 2003. — 54 с.
2. Alexander B. D. Diagnosis of fungal infection: new technologies for the mycology laboratory. *Transpl Infect Dis.* 2002; 4(3): 32–7.
3. Blijlevens N. M., Donnelly J. P., De Pauw B. E. Mycosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequence of intensive treatment for hematological malignancy: an overview. *Bone marrow Transpl.* 2000; 25: 1269–78.
4. Blum U., Windfuhr M., Buitrago-Tellez C., Sigmund G., Herbst E. W., Langer M. Invasive pulmonary aspergillosis — MRI, CT, and plain radiographic findings and their contribution for early diagnosis. *Chest.* 1994; 106: 1156–61.
5. Bretagne S., Marmorat-Khuong A., Kuentz M., Latge J. P., Bart-Delabesse E., Cordonnier C. 1Serum Aspergillus galactomannan antigen testing by sandwich ELISA: practical use in neutropenic patients. *J Infect.* 1997; 35: 7–15.
6. Bross J., Talbot G. H., Maislin G., Hurwitz S., Strom B. L. Risk factors for nosocomial candidemia: a case-control study in adults without leukemia. *Am J Med.* 1989; 87: 614–20.
7. Caillot D., Mannone L., Cuisenier B., Couaillier J. F. Role of early diagnosis and aggressive surgery in the management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Clin Microbiol and Infect.* 2001; 7(Suppl. 2): 54–61.
8. Caillot D., Thiebaut A., Cuisenier B. et al Serial detection of Aspergillus antigenemia in neutropenic patients at risk of invasive pulmonary aspergillosis. Results of a prospective multicenter study. Presented at Am. Society Microb. // 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Canada. September., 2000; 24–7.
9. Denning D. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 1998; 26: 781–805.
10. Groll A. H., Walsh T. J. Uncommon opportunistic fungi: new nosocomial threats. *Clin Microbiol Infect.* 2001; 7(Suppl. 2): 8–24.
11. Kauffmann-Lacroix C., Marie-Helene R., Jean-Louis J., Jean-Michel G., Jean-Michel K. Detection of galactomannan for diagnosis of fungal rhinosinusitis. *J Clin Microbiol Dis.* 2001; 39: 4593–4.
12. Klont R. R., Meis J. F. G. M., Verweij P. E. Critical assessment of issues in the diagnosis of invasive aspergillosis. *Clin Microbiol and Infect.* 2001; 7(Suppl. 2): 32–7.
13. Jean-Paul L. Aspergillus fumigatus and Aspergillosis. *Clin Microbiol Rev.* 1999; April, 12(2): 310–50.
14. Lunel Frans M., Verduyn, Voss A., Ed J. Kuijper, Gelinck L. B. S., Peter M. Hoogerbrugge, Liem K. L., Kullberg B. J., Verweij P. E. Detection of the Candida antigen mannan in cerebrospinal fluid specimens from patients suspected of having Candida meningitis. *J Clin Microbiol.* Feb., 2004; 867–70.
15. Maertens J., Verhaegen J., Lagrou K., Van Eldere J., Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood.* March 15, 2001; 97(6): 1604–10.
16. Maertens J., Theunissen K., Verbeken ??? et al. Prospective Clinical evaluation of lower cut-offs for galactomannan detection in adult neutropenic cancer patients and haematological stem cell transplantant recipients. *Br J Haematol.* 2004; 126(6): 852–60.
17. Maertens J., Verhaegen J., Demuyneck H. et al Autopsy-controlled prospective evaluation of serial screening for circulating galactomannan by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for hematological patients at risk for invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol.* 1999; 37: 3223–8.
18. Mennink-Kersten M. A. S. H., Klont R.R., Warris A., Op den Camp H. J. M. Bifidobacterium lipoteichoic acid (LTA) as a new cause of false ELISA reactivity in Aspergillus antigen detection. *Trends in Medical Mycology*, September 28—October 1, Amsterdam, Netherlands, Abstracts Book. 2003; P. 01.04: 59.
19. Minoz P., Burillo A., Bouza E. Environmental surveillance and other control measures in the prevention of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Infect Dis.* 2001; 7(Suppl. 2): 38–45.
20. Obayashi T., Yoshida M., Mori T. et al. Plasma (1 → 3)-β-D-glycan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. *Lancet.* 1995; 345: 17–20.
21. Odabasi Z., Mattiuzzi G., Estey E., Kantarjian H., Saeki F., Ridge R. J., Ketchum P. A., Finkelman M. A., Rex J. H., Ostrosky-Zeichner L. B-d-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis.* 2004; 39: 199–205.
22. Sanguinetti M., Posteraro B., Pagano L., Pagliari G., Fianchi L., L. Mele, La Sorda M., Franco A., Fadda G. Comparison of real-time PCR, conventional PCR, and galactomannan antigen detection by Enzyme-linked immunosorbent assay using bronchoalveolar lavage fluid samples from hematology patients for diagnosis of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol.* August, 2003; 3922–5.

23. Boualem S., Caillot D., Baccouch-Humbert B., Klingspor L., Grandjean M., Bonnin A., Poulain D. Contribution of the Platelia Candida-specific antibody and antigen tests to early diagnosis of systemic *Candida tropicalis* infection in neutropenic adults. *J Clin Microbiol.* October, 2003; 45:11–8.
24. Boualem S., Tabouret M., Poirot J. L., Mathieu D., Fruit J., Poulain D. New enzyme immunoassays for sensitive detection of circulating *Candida albicans* mannan and anti-mannan antibodies: useful combined test for diagnosis of systemic candidiasis. *J Clin Microbiol.* May, 1999; 37(5): 1510–7.
25. Siew Fan Yeo and Brian Wong. Current status of non-culture method for diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev.* July, 2002; 15(3), 465–84.
26. Singh N. Changing spectrum of invasive candidiasis and its therapeutic implications. *Clin Microbiol Infect Dis.* 2001; 7(Suppl. 2): 1–7.
27. Sulahian A., Tabouret M., Rubaid P., Sarfati J., Gluckman E., Latge J. P., Derouin F. Comparison of an enzyme immunoassay and latex agglutination test for detection of galactomannan in the diagnosis of invasive aspergillosis. *Eur. J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996; 15: 139–145.
28. Swanink C. M. A., Meis J. F. G., Rijs A. J. M. M., Donnelly J. P., Verweij P. E. Specificity of a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for detecting *Aspergillus galactomannan*. *J Clin Microbiol.* 1997; 35: 257–60.
29. Verweij P. E., Weemaes C. M., Curfs J. H. A. J., Bretagne S., Meis J. F. G. M. Failure to detect circulating *Aspergillus* markers in patients with chronic granulomatous disease and invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol.* 2000; 38: 3900–1.
30. Viscoli C., Machetti M., Gazzola P., Andrea De Maria, Paola D., Maria Teresa Van Lint, Gualandi F., Truini M., Bacigalupo A. *Aspergillus galactomannan* antigen in the cerebrospinal fluid of bone marrow transplantant recipients with probable cerebral aspergillosis. *J Clin Microbiol.* April, 2002; 40(4): 1496–9.
30. Walsh T. J., Chanock S. J. Diagnosis of invasive fungal infections: advances in nonculture systems. *Curr Clin Top Infect Dis.* 1998; 18: 101–53.
31. Yera H., Sendid B., Francois N., Camus D., Poulain D. Contribution of serological tests and blood culture to the early diagnosis of systemic candidiasis. *Eur J Microbiol Infect Dis.* 2001; 20: 864–870.

Выживаемость больных с послеоперационными инфекционными осложнениями, вызванными мультирезистентной синегнойной палочкой: предопределен ли смертельный исход?

З. В. Волкова, И. Н. Петухова, Е. В. Кулага, Н. В. Дмитриева
ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Изучали выживаемость в группах пациентов, имевших в послеоперационном периоде инфекции, вызванные синегнойной палочкой.

Сравнивали 2 группы больных: I группа ($n = 21$) — послеоперационные инфекции были вызваны мультирезистентной *Pseudomonas aeruginosa*, II группа ($n = 19$) — инфекционные осложнения были вызваны *P. aeruginosa*, чувствительной к большинству антисинегнойных препаратов.

Резистентность *P. aeruginosa* к антибиотикам не влияла на послеоперационную летальность больных.

Послеоперационная летальность зависела от тяжести состояния больных и была непосредственно связана с осложнениями, требующими повторных оперативных вмешательств.

Несмотря на невозможность проведения адекватной антибактериальной терапии при инфекциях, вызванных мультирезистентной *P. aeruginosa*, 11/21 (52,4 %) больных были выписаны в удовлетворительном состоянии.

Инфекции, вызванные синегнойной палочкой, представляют серьезную проблему для стационара любого профиля. Особому риску подвержены иммунокомпрометированные больные, к которым относятся пациенты с онкологическими заболеваниями.

Синегнойная палочка — наиболее частый возбудитель нозокомиальных инфекций среди грамотрицательных патогенов. Атрибутивная летальность при инфекциях, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, достигает 30 % [3].

Отмечается неуклонный рост числа резистентных штаммов *P. aeruginosa* к антибактериальным препаратам, обладающим антисинегнойной активностью. При этом *P. aeruginosa* обладает множественными механизмами резистентности [2]. Устойчивость формируется достаточно быстро на этапе первой линии антимикробной терапии.

В многоцентровом исследовании MYSTIC, опубликованном в 2003 г., было изучено 107 штаммов *P. aeruginosa*, полученных от больных, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В исследование были включены 33 медицинских центра, расположенных в различных европейских странах. Количество резистентных к антимикробным препаратам штаммов *P. aeruginosa* составило: к амикацину — 18,7 %, к цефепиму — 49,5 %, к имипенему — 44,9 %, к меропенему — 29,1 %, к пиперациллину/тазобактаму — 57,9 % [4].

Vonfiglio и соавт. исследовали 615 штаммов *P. aeruginosa*, выделенных от больных, находившихся в ОРИТ, в Швейцарии. Резистентность к амикацину составляла — 20,4 %, к цефтазидиму — 26,6 %, ципрофлоксацину — 44,2 %, пиперациллину/тазобактаму — 7,6 %, имипенему — 35,9 % [3].

По нашим данным у больных, находившихся в РОНЦ им. Н.Н.Блохина, 2004–2005 гг., процент резистентных штаммов *P. aeruginosa* был следующим: амикацин — 55,4 %, ципрофлоксацин — 68,7 %, гентамицин — 81,2 %, цефтазидим — 49,6 %, цефепим — 54,5 %, пиперациллин/тазобактам — 35,4 %, карбапенемы (имипенем, меропенем) — 50,1 %, колистин — 5,3 % [1].

Цель исследования

Целью данного исследования явилось сравнение 4-х месячной выживаемости 2 групп больных, имевших в послеоперационном периоде инфекции, вызванные *P. aeruginosa*.

Материалы и методы

В исследование включены 40 больных раком желудка или пищевода, находившихся в отделении торакоабдоминальной онкологии и абдоминальной онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН в 2002–2004 гг., имевших в послеоперационном периоде инфекционные осложнения, вызванные *P. aeruginosa*. Характеристики больных представлена в табл. 1. Всем больным были выполнены оперативные вмешательства различного объема: чрезбрюшинные гастрэктомии 11/40 (27,5 %), чресплевральные гастрэктомии 13/40 (32,5 %) и комбинированные операции типа Льюиса 16/40 (40,0 %). Больных разделили на 2 группы: I группа ($n = 21$) — послеоперационные инфекции были вызваны мультирезистентной *P. aeruginosa*, II группа ($n = 19$) — инфекционные осложнения были вызваны *P. aeruginosa*, чувствительной к большинству антисинегнойных препаратов. Группы были сопоставимы по сравниваемым параметрам ($p > 0,05$).

Идентификация и определение чувствительности выделенных возбудителей проводились с помощью полуавтоматического микробиологического анализатора «АТВ – Expression» и автоматического анализатора «VITEK-2» («Bio-Merieux», Франция).

8/40 (20,0 %) больных до операции в течение 7–14 дней получали антибактериальную терапию фторхинолонами (ципрофлоксацин), либо защищенными пенициллинами (амоксциллин/клавулат) по поводу инфекции мочевыводящих путей — 5 (12,5 %) больных, пневмонии — 2 (5,0 %) больных,

хронического обструктивного бронхита в стадии обострения — 1 (2,5 %) больной. Данные инфекции были вызваны чувствительными к большинству антибиотиков штаммами микроорганизмов.

Поскольку вышеуказанные оперативные вмешательства у онкологических больных можно расценить как «контаминированные» операции, то периоперационно (за 30 мин до начала операции и в послеоперационном периоде) всем больным вводили антибактериальные препараты: цефалоспорины III–IV поколения или фторхинолоны с или без метронидазола. Так, 23/40 (57,5 %) больных получали цефоперазон/сульбактам, 7/40 (17,5 %) больных получали цефтазидим с метронидазолом, 5/40 (12,5 %) больных — цефепим с метронидазолом, 2/40 (5,0 %) больных — пefлоксацин с метронидазолом, 1/40 (2,5 %) больной — цефотаксим с метронидазолом, 1/40 (2,5 %) больной — левофлоксацин с метронидазолом, 1/40 (2,5 %) больной — моксифлоксацин. Длительность введения антибиотиков составила от 3 до 7 дней (в среднем 5,4 дня).

Результаты

В I группе были исследованы 36 патологических материалов, взятых у 21 больного, в том числе мок-

Таблица 1.
Характеристики больных, включенных в исследование ($n = 40$)

Характеристика	I группа ($n = 21$)	II группа ($n = 19$)
Средний возраст (пределы), годы	62,9 (44–79)	60,1 (46–76)
Пол:		
мужчины	17 (80,9 %)	15 (78,9 %)
женщины	4 (19,0 %)	4 (21,1 %)
Диагноз		
рак желудка	7 (33,3 %)	4 (21,1 %)
рак пищевода	7 (33,3 %)	9 (47,4 %)
рак желудка с переходом на пищевод	7 (33,33 %)	6 (31,57 %)
Оперативное лечение	21 (100 %)	19 (100 %)
Предшествующая химиотерапия	4 (19,1 %)	3 (15,8 %)
Сопутствующие заболевания		
сердечно-сосудистые заболевания	17 (80,9 %)	16 (82,2 %)
сахарный диабет	1 (4,8 %)	2 (10,5 %)
ожирение	3 (14,3 %)	2 (10,5 %)
ХОЗЛ ^а	15 (71,4 %)	14 (73,7 %)
хронич. заболевания ЖКТ ^б	21 (100 %)	19 (100 %)
хронич. пиелонефриты, циститы	3 (14,3 %)	2 (10,5 %)
алкоголизм	2 (9,5 %)	3 (15,8 %)
Предшествующая антибактериальная терапия	4 (19,0 %)	4 (21,1 %)

По всем параметрам разница статистически недостоверна ($p > 0,05$).

^а — Хронические обструктивные заболевания легких;

^б — Желудочно-кишечный тракт

рота/бронхиальный секрет — у 18/36 (50,0 %) больных, плевральная жидкость — у 2/36 (5,6 %) больных, отделяемое по дренажам — у 7/36 (19,4 %) больных, отделяемое из абсцесса — у 3/36 (8,3 %) больных, отделяемое из послеоперационной раны — у 1/36 % (2,7 %) больного, кровь из катетера — у 4/36 (11,1 %) больного, кровь из периферической вены — у 1/36 % (2,7 %) больного.

У 7/21 (33,3 %) больных причиной инфекции была только *P. aeruginosa*, у 15/21 (71,4 %) были выявлены ассоциации микроорганизмов (табл. 2).

Таблица 2.

Возбудители инфекционных осложнений в группе I (n = 21)

№ п/п	Патологический материал	Микроорганизмы
1	отделяемое из абсцесса	<i>P. aeruginosa</i>
2	мокрота	<i>P. aeruginosa</i> , MR-CNS ^a , <i>Enterococcus faecium</i> ^b
3	мокрота, отделяемое из абсцесса	<i>P. aeruginosa</i>
4	бронхиальный секрет	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. maltophilia</i>
5	бронхиальный секрет, отделяемое по дренажам	<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. faecium</i> ^b , <i>Candida spp.</i>
6	бронхиальный секрет, плевральная жидкость	<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i>
7	отделяемое по дренажу кровь из катетера	<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. faecium</i> ^b MR-CNS
8	бронхиальный секрет	<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. faecalis</i> ^b
9	бронхиальный секрет, отделяемое по дренажу кровь из катетера	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Candida parapsilosis</i> MR-CNS
10	бронхиальный секрет, отделяемое по дренажам кровь из катетера, периферической вены	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. maltophilia</i> , <i>Candida spp.</i> <i>P. aeruginosa</i>
11	бронхиальный секрет, отделяемое по дренажам	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Candida glabrata</i> , <i>S. maltophilia</i> , MRSA ^c
12	бронхиальный секрет, отделяемое по дренажам	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Candida spp.</i>
13	бронхиальный секрет	<i>P. aeruginosa</i>
14	бронхиальный секрет	<i>P. aeruginosa</i>
15	бронхиальный секрет	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. maltophilia</i>
16	мокрота кровь из катетера	<i>P. aeruginosa</i> MR-CNS

№ п/п	Патологический материал	Микроорганизмы
17	бронхиальный секрет отделяемое из послеоперационной раны	<i>P. aeruginosa</i> MR-CNS
18	бронхиальный секрет	<i>P. aeruginosa</i>
19	бронхиальный секрет, плевральная жидкость отделяемое по дренажу	<i>P. aeruginosa</i> , MRSA, <i>Candida spp.</i> <i>Serratia marcescens</i>
20	бронхиальный секрет	<i>P. aeruginosa</i>
21	отделяемое из абсцесса	<i>P. aeruginosa</i>

^a — метициллин-резистентный коагулазонегативный стафилококк;

^b — штаммы *E. faecalis* и *E. faecium* были чувствительны только к ванкомицину;

^c — метициллин-резистентный золотистый стафилококк

У 15/21 (71,4 %) больных I группы были выделены штаммы *P. aeruginosa*, резистентные к цефалоспорином III, IV генерации, амикацину, защищенным пенициллинам, но чувствительные к колистину, у 6/21 (28,6 %) больных штаммы *P. aeruginosa* были резистентны и к колистину.

У 11/21 (52,4 %) больных рост микроорганизмов был получен из 2 и более патологических материалов (у 1 — выделена *P. aeruginosa* в монокультуре, у 10 — получен рост 2 и более возбудителей). У 10/21 (47,6 %) больных рост микроорганизмов был получен из одного патологического материала (у 6 — выделена *P. aeruginosa* в монокультуре, у 4 — получен рост нескольких возбудителей). У 6/21 (28,6 %) больных также были выделены дрожжеподобные грибы *Candida spp.* (*Candida non-albicans*).

Во II группе был исследован 31 патологический материал от 19 больных. У 16/31 (51,6 %) больных — мокрота/бронхиальный секрет, у 7/31 (22,6 %) — отделяемое по дренажам, у 4/31 (12,9 %) — отделяемое из абсцесса, у 1/31 (3,2 %) — отделяемое из послеоперационной раны, у 1/31 (3,2 %) — кровь из катетера, у 1/31 (3,2 %) — кровь из периферической вены, у 1/31 (3,2 %) — моча.

У 5/19 (26,3 %) больных этиологическим агентом инфекции была только *P. aeruginosa*, у 14/19 (73,7 %) — ассоциации микроорганизмов (табл. 3).

У 10/19 (52,63 %) больных рост микроорганизмов был получен из 2 и более патологических материалов (у 2 — выделена *P. aeruginosa* в монокультуре, у 8 — получен рост 2 и более возбудителей). У 9/19 (47,4 %) больных рост микро-

Таблица 3.

Возбудители инфекционных осложнений в группе II (n = 19)

№ п/п	Патологический материал	Микроорганизмы
1	бронхиальный секрет	<i>P. aeruginosa</i> , MR-CNS ^a , <i>S. maltophilia</i> , <i>Candida albicans</i>
2	мокрота	<i>P. aeruginosa</i> , MR-CNS ^a , <i>Candida spp.</i>
3	мокрота, отделяемое из абсцесса	<i>P. aeruginosa</i>
4	бронхиальный секрет, отделяемое по дренажам	<i>P. aeruginosa</i>
5	бронхиальный секрет отделяемое по дренажам	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecium</i> ^b , <i>Candida spp</i>
6	бронхиальный секрет, отделяемое по дренажу кровь из катетера, периферической вены	<i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> MR-CNS
7	бронхиальный секрет	<i>P. aeruginosa</i>
8	бронхиальный секрет отделяемое из абсцесса	<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> (ESBL), MRSA ^c <i>P. aeruginosa</i> , <i>Candida spp.</i>
9	бронхиальный секрет отделяемое из абсцесса	<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> <i>P. aeruginosa</i>
10	мокрота	<i>P. aeruginosa</i>
11	отделяемое по дренажам	<i>P. aeruginosa</i>
12	отделяемое по дренажам	<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. faecalis</i> ^b , <i>S. maltophilia</i> , <i>Candida spp.</i>
13	бронхиальный секрет отделяемое по дренажам	<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. faecalis</i> ^b <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. faecalis</i> ^b
14	бронхиальный секрет	<i>P. aeruginosa</i> , MR-CNS ^a
15	мокрота, отделяемое из абсцесса	<i>P. aeruginosa</i> , MR-CNS ^a , <i>Candida spp.</i>
16	мокрота моча	<i>P. aeruginosa</i> <i>E. faecalis</i> ^b
17	бронхиальный секрет	<i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Candida albicans</i>
18	бронхиальный секрет отделяемое из послеоперационной раны	<i>P. aeruginosa</i>
19	отделяемое по дренажу	<i>P. aeruginosa</i> , MR-CNS ^a <i>P. aeruginosa</i> , <i>Candida spp.</i>

^a — метициллин-резистентный коагулазонегативный стафилококк;
^b — штаммы *E. faecalis* и *E. faecium* были чувствительны только к ванкомицину;
^c — метициллин-резистентный золотистый стафилококк

организмов был получен из 1 патологического материала (у 3 — выделена *P. aeruginosa* в монокультуре, у 6 — получен рост 2 и более возбудителей). У 8/19(42,1 %) выделены дрожжеподобные грибы: *non-albicans Candida* — 6/19 (31,6 %), *Candida albicans* — 2/19 (10,52 %).

Штаммы *P. aeruginosa*, выделенные из патологических материалов больных 2 групп, имели различную чувствительность к основным антисинегным препаратам, в частности к цiproфлоксацину, амикацину, цефтазидиму, цефепиму, пиперациллину/тазобактаму, имипенему/циластатину, меропенему, что учитывалось при назначении антибактериальных препаратов. Данные чувствительности *P. aeruginosa* суммированы в табл. 4.

Таблица 4.

Спектр антимикробной чувствительности *P. aeruginosa* в группе II

Антибиотики	Ципрофлоксацин	Амикацин	Пиперациллин/тазобактам	Цефтазидим	Цефепим	Имипенем	Меропенем
Количество больных							
9/19 (47,4 %)	S ^a	S	S	S	S	S	S
4/19 (21,1 %)	S	S	S	S	S	R ^b	R
2/19 (10,5 %)	R	S	R	S	R	R	R
2/19 (10,5 %)	S	S	S	S	S	R	S
1/19 (5,3 %)	R	S	R	S	R	R	R
1/19 (5,3 %)	S	S	R	R	S	R	R

^a — чувствительность;
^b — резистентность

Различия в спектре антимикробной чувствительности позволяют предположить наличие штаммов *P. aeruginosa* с различными механизмами резистентности.

Нами были также изучены послеоперационные осложнения, возникшие в I и II группах больных в течение первой недели и спустя 7 и более дней после операции (табл. 5).

Общее число инфекционных осложнений, развившихся спустя 7 дней после оперативного вмешательства, было в 2,6 — 2,8 раза выше в обеих группах. Кроме того, в тот же период времени в 1,7 — 2,5 раза чаще развивались неинфекционные осложнения в сравнении с 1-й нед. после операции.

В I группе спустя 7 сут после операции достоверно чаще развивались сепсис (28,6 % против 0 %), полиорганная недостаточность (42,9 % против 9,5 %),

Таблица 5.
Осложнения и время их возникновения у больных I ($n = 21$) и II группы ($n = 19$)

Осложнения/время возникновения	I группа до 7 дней	I группа позже 7 дней	II группа до 7 дней	II группа позже 7 дней
Инфекционные:				
сепсис	0/21*	6/21 (28,6%)*	0/19*	6/19 (31,6%)*
септический шок	0/21	3/21 (14,3%)	0/19*	4/19 (21,1%)*
гнойный эндобронхит	5/21 (23,8%)	1/21 (4,8%)	4/19 (21,1%)	2/19 (10,5%)
пневмония	4/21 (19,1%)	7/21 (33,3%)	4/19 (21,1%)	8/19 (42,1%)
эмпиема плевры	0/21*	5/21 (23,8%)*	1/19 (5,3%)	3/19 (15,8%)
медиастинит	1/21 (4,8%)	3/21 (14,8%)	1/19 (5,3%)	2/19 (10,5%)
нагноение послеоперационной раны	0/21	2/21 (9,5%)	1/19 (5,3%)	2/19 (10,5%)
перитонит/несостоятельность швов	1/21 (4,8%)	5/21 (23,8%)	2/19 (10,5%)	5/19 (26,3%)
анастомоза	3/21 (14,3%)	6/21 (28,6%)	0/19*	4/19 (21,1%)*
абсцесс	1/21 (4,8%)	1/21 (4,8%)	0/19	2/19 (10,5%)
катетер-ассоциированная инфекция				
инфекция мочевыводящих путей	1/21 (4,8%)	3/21 (14,3%)	1/19 (5,2%)	2/19 (10,5%)
Всего инфекционных осложнений	16	42	14	40
Неинфекционные:				
ПОН ^d	0/21*	9/21 (42,9%)*	1/19 (5,3%)	7/19 (36,8%)
ОПН ^e (изолированная)	0/21	2/21 (9,5%)	0/19	3/19 (15,8%)
ТЭЛА ^f	0/21	3/21 (14,3%)	0/19	1/19 (5,3%)
энцефалопатия	0/21	3/21 (14,3%)	1/19 (5,3%)	2/19 (10,5%)
нарушение ритма сердца	1/21 (4,8%)	0/21	3/19 (15,8%)	0/19
инфаркт миокарда	3/21 (14,3%)	0/21	0/19	1/19 (5,3%)
кишечная непроходимость	1/21 (4,8%)	3/21 (14,3%)	1/19 (5,3%)	2/19 (10,5%)
желудочно-кишечное кровотечение	1/21 (4,8%)	1/21 (4,8%)	0/19	1/19 (5,6%)
внутриплевральное кровотечение	1/21 (4,8%)	1/21 (4,8%)	1/19 (5,3%)	1/19 (5,3%)
внутрибрюшное кровотечение	1/21 (4,8%)	1/21 (4,8%)	2/19 (10,5%)	0/19
артерио-венозный тромбоз нижних конечностей	0/21	0/21	1/19 (5,3%)	1/19 (5,3%)
Всего неинфекционных осложнений	8	23	10	19

* Разница между значениями в пределах группы статистически достоверна ($p < 0,05$);

d — полиорганная недостаточность; **e** — острая почечная недостаточность; **f** — тромбоз эмболия легочной артерии

эмпиема плевры (23,8 % против 0 %). У 3 больных (14,3 %) на 2-й нед. послеоперационного периода развился септический шок в сравнении с 0 % на 1-й нед. В 5 раз чаще (23,8 % в сравнении с 4,8 %) развивался перитонит на фоне несостоятельности швов анастомоза ($p < 0,05$).

Во II группе больных через 7 сут после операции достоверно чаще развивались сепсис (31,6 % против 0 %), септический шок (21,1 % против 0 %), полиорганная недостаточность (36,8 % против 5,3 %), абсцессы (21,1 % против 0 %). В 2,5 раза чаще (26,3 % против 10,5 %) развивался перитонит на фоне несостоятельности швов анастомоза (см. табл. 5) ($p < 0,05$).

В отношении частоты развития других инфекционных и неинфекционных осложнений в исследуемых группах разница статистически не достоверна.

20 (95,2 %) больных I группы и 14 (73,7 %) больных

II группы (в целом у 32/40 (85,0 %) больных) в среднем на 7-е (3–19) сутки после операции в связи с утяжелением состояния, развитием синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), шока, тяжелых эндобронхитов, пневмоний, экстренной хирургической патологии были переведены на 2-ю линию терапии препаратами из группы карбапенемов (имипенем/циластатин, меропенем). 21/40 (52,5 %) больным в связи с выделением нескольких возбудителей требовалось добавление других антибиотиков: ванкомицина — в 17/40 (42,5 %) случаев, линезолида — в 3/40 (7,5 %) случаев, амикацина — в 11/40 (27,5 %) случаев и триметоприма/сульфаметоксазола (бисептола) — в 5/40 (12,5 %) случаев. Начиная с 3–4 сут послеоперационного периода все больные получали противогрибковую терапию флюконазолом или амфотерицином В.

У пациентов с чувствительной *P. aeruginosa* при выборе антибиотика руководствовались данными антибиотикограммы. Больные, у которых выделялись мультирезистентные штаммы *P. aeruginosa*, тем не менее вследствие отсутствия резервов антимикробной терапии и других вариантов лечения получали антисинегнойные препараты в максимальных дозировках. Поэтому комбинации антибактериальных препаратов в 2 группах больных не имели существенных различий.

Нами была проанализирована летальность в группах с мультирезистентной (группа I) и чувствительной к большинству антибиотиков (группа II) *P. aeruginosa* (см. табл. 3). При этом разница в летальности при инфекции, вызванной мультирезистентной *P.aeruginosa* (47,6 %) и *P.aeruginosa*, чувствительной к различным антисинегнойным препаратам (42,1 %) была статистически недостоверна ($p > 0,05$) (табл. 6).

Таблица 6.

Летальность среди больных с синегнойной инфекцией

	I группа (n = 21)	II группа (n = 19)
Летальность, %	10/21 (47,6 %)	8/19 (42,1 %)

Распределение инфекционных осложнений среди выживших и умерших больных в обеих группах отражено в табл. 7 и 8.

Таблица 7.

Характер распределения инфекционных осложнений у выживших и умерших больных среди пациентов с инфекциями, вызванными мультирезистентными штаммами *P. aeruginosa* (I группа, n = 21)

Инфекционные осложнения	Выжившие больные (n = 11)	Умершие больные (n = 10)
Сепсис	0/11*	6/10 (60,0%)*
Септический шок	0/11	3/10 (30,0 %)
Гнойный эндобронхит	2/11 (18,2 %)	4/10 (40,0 %)
Пневмония	4/11 (36,4 %)	7/10 (70,0 %)
Эмпиема плевры	1/11 (9,1 %)	4/10 (40,0 %)
Медиастинит	1/11 (9,1 %)	3/10 (30,1 %)
Нагноение послеоперационной раны	1/11 (9,1 %)	1/10 (10,0 %)
Перитонит/несостоятельность швов анастомоза	1/11 (9,1%)*	5/10 (50,0%)*
Абсцесс	3/11 (27,3 %)	6/10 (60,0 %)
Катетер-ассоциированная инфекция	1/11 (9,1 %)	1/10 (10,0 %)
Инфекция мочевыводящих путей	1/11 (9,1 %)	3/10 (30,0 %)

* $p < 0,05$

Таблица 8.

Характер распределения инфекционных осложнений среди выживших и умерших больных с инфекциями, вызванными чувствительными штаммами *P. aeruginosa* (II группа, n = 19)

Инфекционные осложнения	Выжившие больные (n = 11)	Умершие больные (n = 8)
Сепсис	0/11*	6/8 (75,0%)*
Септический шок	0/11	4/8 (50,0 %)
Гнойный эндобронхит	2/11 (18,2 %)	4/8 (50,0 %)
Пневмония	6/11 (54,5 %)	6/8 (75,0 %)
Эмпиема плевры	1/11 (9,1 %)	4/8 (50,0 %)
Медиастинит	1/11 (9,1 %)	2/8 (25,0 %)
Нагноение послеоперационной раны	1/11 (9,1 %)	2/8 (25,0 %)
Перитонит/несостоятельность швов анастомоза	1/11 (9,1%)*	7/8 (87,5%)*
Абсцесс	3/11 (27,3 %)	1/8 (12,5 %)
Катетер-ассоциированная инфекция	1/11 (9,1 %)	1/8 (12,5 %)
Инфекция мочевыводящих путей	2/11 (18,2 %)	1/8 (12,5 %)

* $p < 0,05$

При анализе числа и вида послеоперационных инфекционных осложнений среди выживших и умерших больных I группы видно, что в группе умерших достоверно чаще ($p < 0,05$) развивались сепсис (60,0 % против 0 %) и перитонит на фоне несостоятельности швов анастомоза (50,0 % против 9,1 %).

У 3/10 (30,0 %) больных из группы умерших было отмечено развитие септического шока (против 0 % среди выживших больных), в 2 раза чаще (40,0 % против 18,2 %) развивался гнойный эндобронхит, в 1,8 раза чаще (70,0 % против 36,4 %) — пневмония, в 4 раза чаще (40,0 % против 9,1 %) было отмечено развитие эмпиемы плевры, в 3 раза чаще — медиастиниты, абсцессы, инфекции мочевыводящих путей (см. табл. 7). Однако различия статистически недостоверны ($p > 0,05$).

При анализе числа и вида послеоперационных инфекционных осложнений среди выживших и умерших больных II группы видно, что среди умерших достоверно чаще развивались сепсис (75,0 % против 0 %), перитонит/несостоятельность швов анастомоза (87,5 % против 9,1 %).

У 50,0 % умерших больных было отмечено развитие септического шока, в 2,5 раза чаще (50,0 % против 18,2 %) развивался гнойный эндобронхит, в 5 раз чаще (50,0 % против 9,1 %) было отмечено развитие эмпиемы плевры ($p > 0,05$).

В других группах умерли 18/40 больных (45,0 %), в том числе 10 больных (47,6 %) в группе с инфекциями, вызванными мультирезистентной синегнойной

палочкой (I группа) и 8/19 (42,1 %) в группе с инфекциями, вызванными чувствительной синегнойной палочкой (II группа).

Непосредственной причиной летального исхода в I группе были: сепсис (6 больных, 60,0 %), перитонит (1 больной, 10,0 %), ТЭЛА (3 больных, 30,0 %), во II группе: сепсис (6 больных, 75,0 %), перитонит (1 больной, 12,5 %), ТЭЛА (1 больной, 12,5 %).

Среди умерших больных I и II группы достоверно чаще развивались перитонит/ несостоятельность швов анастомоза, требовавшие выполнения экстренных хирургических вмешательств ($p < 0,05$) (табл. 9).

В I группе у 10/21 (47,6 %) больных (в том числе у 9 (42,9 %) впоследствии умерших больных) были выполнены от 1 до 5 (в среднем 2,4) экстренных оперативных вмешательств. Во II группе 10/19 (52,6 %), в том числе 8 (42,1 %) впоследствии умершим больным были выполнены от 1 до 3 (в среднем 1,9) экстренных релапаротомий.

Среди выживших больных количество экстренных оперативных вмешательств составило от 0 до 1 (в среднем 0,1) — в I группе; от 0 до 2 (в среднем 0,2) — во II группе.

В целом, в исследуемой группе, у 18/40 (45,0 %) больных с летальным исходом было от 0 до 5 (в среднем 2,27) экстренных релапаротомий; у 22/40 (55,0 %) выживших больных было 0 до 2 (в среднем 0,14) повторных операций.

Распределение больных в зависимости от числа повторных оперативных вмешательств отражено в табл. 10.

Таблица 10.

Распределение больных в зависимости от количества повторных операций

Количество экстренных релапаротомий	N больных в группе с летальным исходом (%)	N больных в группе выживших (%)
0	2/18 (11,1 %)	19/22 (86,4 %)
1	3/18 (16,7 %)	2/22 (9,1 %)
2	4/18 (22,2 %)	1/22 (4,5 %)
3	3/18 (16,7 %)	0
4 и более	6/18 (33,3)	0

Таблица 9.

Количество повторных оперативных вмешательств в I и II группах больных

	I группа (n = 21)		II группа (n = 19)	
	Выжившие (n = 11)	Умершие (n = 10)	Выжившие (n = 11)	Умершие (n = 8)
количество больных, которым были выполнены экстренные релапаротомии	1/11 (9,0 %)	9/10 (90,0 %)*	2/11 (18,2 %)	8/8 (100 %)*

* $p < 0,05$

Исходя из вышеизложенного, резистентность *P. aeruginosa* к антибиотикам не влияла на послеоперационную летальность больных, несмотря на отсутствие адекватной антибиотикотерапии (в соответствии с данными, полученными *in vitro*).

Послеоперационная летальность зависела от тяжести состояния больных и была непосредственно связана с осложнениями, требующими повторных оперативных вмешательств.

Несмотря на отсутствие адекватной антибактериальной терапии при инфекциях, вызванных мультирезистентной *P. aeruginosa* у 11/21 (52,4 %) больных признаки инфекции в дальнейшем перестали определяться, и пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии.

Литература:

1. Дмитриева Н. В., Петухова И. Н., Багирова Н. С. и др. Резистентность микроорганизмов — возбудителей инфекции у онкологических больных. Сопроводительная терапия в онкологии. — 2005. — № 1. — С. 17–25.
2. Сидоренко С. В. Клиническое значение *Pseudomonas aeruginosa*. // Клиническая фармакология и терапия. — М., 2003. — № 2. — С. 1–7.
3. Bergen G., Shelhamer J. Pulmonary infiltrates in the cancer patient. *Infect Dis Clin North Am.* 1996; 10: 297–326.
4. Bonfiglio G., Lacsai Y., Franceshini N. et al. In vitro activity of piperacillin/tazobactam against 615 *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated in intensive care units. *Chemotherapy.* 1998; 44: 305–12.
5. Goosens H. Susceptibility of multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units: results from the European MYSTIC study group. *CMI.* 2003; 9: 980–3.
6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 1993; 13(24).

Клинические факторы прогноза при раке молочной железы с костными метастазами (одно- и многофакторный анализ)

Г. В. Вышинская, Л. Е. Ротобельская
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН

В настоящем исследовании выявлены и проанализированы наиболее благоприятные и неблагоприятные клинические факторы в отношении эффективности комбинированного лечения и выживаемости больных с костными метастазами рака молочной железы при использовании одно- и многофакторного анализа. Для каждого пациента были оценены 112 клинических признаков. Статистический анализ данных состоял в построении решающих правил и вычислении коэффициентов информативности.

Выявленные прогностически значимые факторы в отношении эффективности комбинированного лечения и выживаемости больных с костными метастазами рака молочной железы, будут способствовать рациональному выбору тактики лечения и индивидуальному подходу к терапии.

Течение рака молочной железы весьма вариативно, эти различия обусловлены биологическими особенностями опухоли. Определение клинических прогностических факторов предполагает выявление клинических характеристик болезни, связанных с биологическими особенностями опухоли и позволяющих прогнозировать течение болезни, предсказывать ответ на планируемую терапию [6, 7].

По влиянию на выживаемость оценены классические прогностические факторы:

- общее состояние;
- число метастатических очагов;
- предшествующая адъювантная химиотерапия;
- рецепторный статус опухоли.

Проведена сравнительная оценка клинических характеристик больных, чувствительных и резистентных к химиотерапии. Тем не менее, индивидуальный прогноз для конкретного больного весьма условен и проблема далека от решения [2, 3, 5, 9].

В задачу настоящего исследования входило выявить и проанализировать наиболее благоприятные и неблагоприятные клинические факторы в отношении влияния на эффективность лечения и выживаемость, используя одно- и многофакторный анализ [1, 4, 8].

Изучены данные 151 больной раком молочной железы с метастазами в кости. Для каждого пациента в общей сложности оценивали значение 112 признаков, отражающих общее состояние, возраст, менструальный статус, рецепторный статус, стадию заболевания (исходная), первичное лечение, свободный от болезни интервал, метастатическую болезнь по каждой зоне поражения, проведенную терапию, лечебный эффект по каждой метастатической зоне, токсичность, рецидивы болезни и их лечение, продолжительность жизни.

Для решения задачи 5-летнего прогноза жизни было выделено 2 группы больных раком молочной железы с костными метастазами:

- 1) Продолжительность жизни больных менее 5 лет.
- 2) Продолжительность жизни больных 5 и более лет.

Статистический анализ данных состоял в построении решающих правил (по методу Байеса), использующих различные наборы признаков. Вычислялись коэффициенты информативности Вапника—Червоненкиса. Для проверки достоверности различий значений признаков в группах использовались тесты хи-квадрат и точный критерий Фишера [1, 4].

Определены признаки, распределение которых в разных группах отличались достоверно: эффек-

Таблица 1.

Факторы, достоверно (*) влияющие на 5-летний прогноз жизни больных раком молочной железы с костными метастазами

№ п/п	Название признака	Градация	Продолжительность жизни менее 5 лет (n = 71)	Продолжительность жизни более 5 лет (n = 32)
1	Эффективность лечения	Полный	12,6 %	75,0 %
		Частичный	63,4 %	25,0 %
2	Длительность ремиссии	Более 24 мес.	14,7 %	75 %
3	Рецидив	Нет	40,8 %	71,9 %
4	Количество анатомических зон костного метастазирования	< 5	35,3 %	81,3
5	Суммарная доза доксорубицина (мг/м ²)	Более 350	15,4 %	40,6 %
6	Поражение легких	Да	9,9 %	0
7	Поражение печени	Да	16,9 %	6,2 %
8	Возраст	Старше 40 лет	48,2 %	72,6 %
9	Размер первичной опухоли	До 5 см	41,1 %	69,2 %

* значения *p* указаны в тексте

тивность лечения ($p = 0,007$), длительность ремиссии ($p = 0,008$), наличие рецидива заболевания ($p = 0,001$), количество проведенных курсов химиотерапии ($p = 0,012$), суммарная доза доксорубицина за время лечения ($p = 0,02$), возраст больных ($p = 0,03$), размер первичной опухоли ($p = 0,042$), число зон костного метастазирования ($p = 0,030$) (табл. 1).

Определены коэффициенты информативности наиболее значимых признаков для решения задачи 5-летнего прогноза больных костными метастазами рака молочной железы (рис. 1).

По нашим данным наиболее значимыми факторами в отношении 5-летнего прогноза жизни являются эффективность проведенного лечения, длительность ремиссии, наличие или отсутствие рецидива болезни, количество пораженных анатомических зон костной системы, суммарная доза доксорубицина, вовлеченность висцеральных органов, возраст больных.

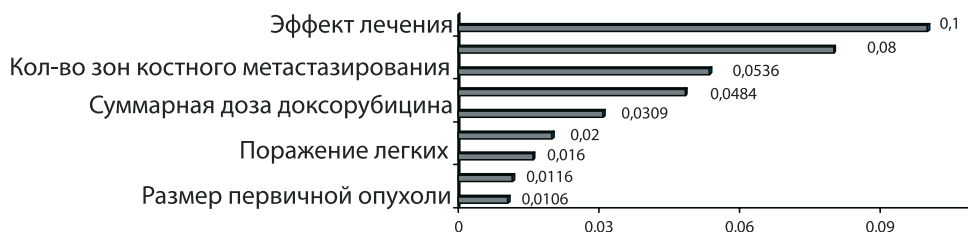


Рис.1. Информативность признаков при 5-летнем прогнозе заболевания больных костными метастазами рака молочной железы

На основании математической обработки было отобрано 9 наиболее информативных признаков, которые с вероятностью 82,5 % позволяют сделать прогноз 5-летней выживаемости для каждого индивидуально взятого больного, используя коэффициенты веса решающего правила.

Для принятия решения нужно сложить с учетом знака коэффициенты всех 9 признаков, удовлетворяющих данным каждого индивидуального больного, и, если сумма коэффициентов будет больше 0, то у этого больного будет неблагоприятный прогноз, а при отрицательном значении суммы коэффициентов — благоприятный прогноз (табл. 2).

Для наглядности использования и применения результатов многофакторного анализа приведем пример (табл. 3).

Таблица 3. Больная Т., 58 лет

№ п/п	Название признака	Градация	Коэффициент решающего правила
1	Эффективность лечения	Частичный	90
2	Длительность ремиссии	30 мес.	-157
3	Рецидив	Есть	74
4	Количество зон костного метастазирования		
		5-6	10
5	Количество курсов химиотерапии	6	-30
6	Суммарная доза доксорубицина	350	-79
7	Поражение легких	Нет	-9
8	Поражение печени	Нет	-3
9	Возраст	51-60	-34
Сумма коэффициентов			-138

Сумма коэффициентов (-138). Следовательно, прогноз у этой больной благоприятный. Из истории болезни следует, что продолжительность жизни составила 6 лет.

Прогноз лечебного эффекта

Для прогнозирования эффективности лечения были выделены 2 группы больных: леченные с объективным эффектом (119 пациенток) и не имеющие эффекта на фоне терапии (24 человека). Определены признаки, распределение которых между группами статистически достоверно (табл. 4).

Таблица 2.

Коэффициенты решающего правила для 5-летнего прогноза жизни больных раком молочной железы с костными метастазами

№ п/п	Название признака	Градация	Коэффициент решающего правила
1	Эффективность лечения	Полный	-165
		Частичный	90
		Стабилизация	183
2	Длительность ремиссии	До 24 мес.	111
		Более 24 мес.	-157
3	Рецидив	Есть	74
		Нет	-72
4	Количество анатомических зон костного метастазирования	1-2	-85
		3-4	-10
		5-6	10
		Более 6	214
5	Количество курсов ХТ	1-5	49
		6	-30
		7	-35
6	Суммарная доза доксорубицина (мг/м ²)	Более 7	-118
		До 120	115
		121-280	21
		281-350	3
7	Поражение легких	Более 350	-79
		Да	131
		Нет	-9
8	Поражение печени	Да	72
		Нет	-3
9	Возраст больных	До 30 лет	32
		31-40	34
		41-50	-2
		51-60	-34
		Более 60 лет	-38

Таблица 4.

Факторы, достоверно влияющие на эффективность лечения у больных раком молочной железы с костными метастазами

№ п/п	Название признака	Градация	Леченные с эффектом (n = 119)	Леченные без эффекта (n = 24)
1	Суммарная доза доксорубицина (мг/м ²)	До 120	3,4 %	50 %
		Более 350	25,2 %	4,2 %
2	Количество анатомических зон костного метастазирования	< 5	74,0 %	58,4 %
3	Поражение шейного отдела позвоночника	Да	13,4 %	29,2 %
4	Поражение печени	Да	9,2 %	20,8 %
5	Свободный от болезни интервал (мес.)	До 12	19,0 %	58,3 %
		Более 24	47,6 %	12,5 %

костного метастазирования, поражение индикаторных зон скелета и печени), свободный от болезни период. Возраст и менструальный статус менее информативны в плане прогноза эффективности лечения больных раком молочной железы с костными метастазами. Применение многофакторного анализа позволяет с вероятностью 75,3 % сделать индивидуальный прогноз эффективности терапии.

Для индивидуального прогноза заболевания необходимо сложить (с учетом знака) коэффициенты всех 10 признаков, удовлетворяющие данным больного, и, если сумма коэффициентов будет больше 0, то это говорит о благоприятном прогнозе для данного больного с вероятностью 75,3 %, а при отрицательном значении суммы коэффициентов — о неблагоприятном прогнозе (табл. 5).

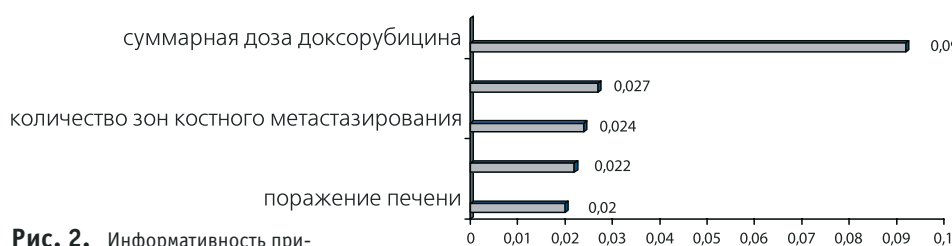


Рис. 2. Информативность признаков при анализе эффективности лечения больных

Определены коэффициенты информативности наиболее значимых признаков для решения прогноза эффективности лечения больных костными метастазами рака молочной железы (рис. 2).

Как видно на представленном рис. 2 важную роль в прогнозе эффективности терапии играет распространенность болезни (число анатомических зон

Длительность ремиссии

При анализе продолжительности ремиссии было оценено 143 больных, из которых у 93 наблюдалась ремиссия до 24 мес. и у 42 пациенток длительность ремиссии превысила 2 года. Из 51 признака, характеризующих клиническое течение болезни, выделены те, распределение которых между группами достоверно отличалось.

На основании математической обработки было отобрано 10 наиболее информативных признаков, которые с вероятностью 72,0 % позволяют сделать прогноз длительности ремиссии для каждого инди-

Таблица 5.

Коэффициенты решающего правила для прогноза эффективности проводимого лечения у больных раком молочной железы с костными метастазами

№ п/п	Название признака	Градация	Коэффициент решающего правила
1	Суммарная доза доксорубицина (мг/м ²)	До 120	-241
		121-180	-36
		181-280	66
		281-350	129
		Более 350	129
2	Количество курсов ХТ	1-2	-188
		3	-46
		4-5	62
		6	71
		7	128
3	Количество зон костного метастазирования	Более 7	183
		1-2	117
		3-4	28
		5-6	26
4	Поражение шейного отдела позвоночника	Да	-61
		нет	35
5	Поражение грудного отдела	Да	-40
		нет	30
6	Поражение ребер	Да	-31
		нет	26
7	Возраст больных	До 30 лет	-76
		31-40	32
		41-50	27
		51-60	16
		Более 60 лет	-127
8	Менструальная функция	Пременопауза	63
		Постменопауза	-21
9	Поражение печени	Да	-85
		нет	16
10	Свободный от болезни интервал	До 12	-109
		13-24	47
		Более 24	87

видуально взятого больного, используя коэффициенты веса решающего правила. На рис. 3 и в табл. 6 представлены значения коэффициентов информативности и решающего правила для решения задачи определения длительности ремиссии у больных раком молочной железы с метастазами в костях.

Таблица 6.

Факторы, влияющие на прогноз длительности ремиссии у больных костными метастазами рака молочной железы

№ п/п	Название признака	Градация	Ремиссия < 24 мес. (n = 93)	Ремиссия > 24 мес. (n = 42)
1	Эффективность лечения	Полный	8,6 %	83,3 %
		Частичный	75,2 %	14,3 %
		Стабилизация	16,2 %	2,4 %
2	Суммарная доза доксорубицина (мг/м ²)	До 120	14,7 %	0
		121-350	69,5 %	61,9 %
		Более 350	15,8 %	38,1 %
3	Количество курсов ХТ	1-3	42,1 %	19,0 %
		4-6	43,2 %	40,6 %
		Более 7	14,7 %	40,4 %
4	Возраст больных	До 30 лет	7,4 %	4,8 %
		31-40	37,9 %	21,4 %
		41-50	29,5 %	38,1 %
		51-60	18,9 %	33,3 %
		Более 60 лет	6,3 %	2,4 %
5	Рецепторы прогестерона	Положит.	32,6 %	60 %
		Отрицат.	67,4 %	40 %
6	Рецепторы эстрогена	Положит.	42,7 %	67,6 %
		Отрицат.	57,3 %	32,4 %
7	Количество зон костного метастазирования	1-3	49,5 %	59,5 %
		4-5	16,8 %	23,9 %
8	Поражение легких	Более 5	33,7 %	16,6 %
		Есть	11,6 %	2,4 %
9	Плеврит	Нет	88,4 %	97,6 %
		Есть	14,7 %	4,8 %
10	Метастазы в печень	Нет	85,3 %	95,2 %
		Есть	12,6 %	4,8 %
		Нет	87,4 %	95,2 %

Как видно на представленном рис. 3 важную роль в прогнозе длительности ремиссии играет достижение лечебного эффекта, интенсивность химиотерапии, распространенность опухолевого процесса, возраст больных, уровень рецепторов прогестерона.

Однозначно дать ответ о длительности ремиссии по одному какому-либо фактору нельзя. Для принятия решения необходимо сложить (с учетом знака) коэффициенты всех 10 признаков, удовлетворяющие данным каждого индивидуального больного,

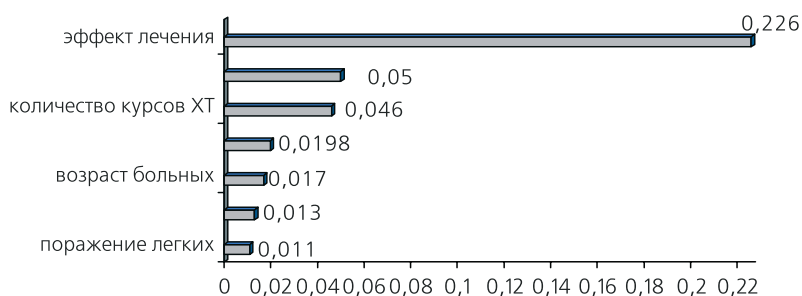


Рис. 3. Информативность признаков, включенных в анализ срока ремиссии

и если сумма коэффициентов будет больше 0, то у этого больного будет неблагоприятный прогноз, а при отрицательном значении суммы коэффициентов — благоприятный прогноз (табл. 7).

Таблица 7.

Коэффициенты решающего правила для прогноза длительности ремиссии у больных костными метастазами рака молочной железы

№ п/п	Название признака	Градация	Коэффициент решающего правила
1	Эффективность лечения	Полный	-215
		Частичный	155
		Стабилизация	131
2	Суммарная доза доксорубицина	До 120	196
		121-180	21
		181-280	67
		281-350	-45
		Более 350	-82
3	Количество курсов ХТ	1-2	112
		3	55
		4-5	48
		6	-37
		7	-64
		Более 7	-126
4	Возраст больных	До 30 лет	23
		31-40	55
		41-50	-22
		51-60	-52
		Более 60 лет	50
5	Рецепторы прогестерона	Положит.	-57
		Отрицат.	49
6	Рецепторы эстрогена	Положит.	-32
		Отрицат.	61
7	Количество пораженных зон костного метастазирования	1-2	-57
		3	-43
		4-5	-34
8	Метастазы в легкие	Более 5	57
		Есть	101
9	Плеврит	Нет	-9
		Есть	82
10	Метастазы в печень	Нет	-9
		Есть	56
		Нет	-7

Таким образом показано, что прогностически значимыми факторами в отношении эффективности комбинированного лечения больных с костными метастазами рака молочной железы являются:

- число анатомических зон костного метастазирования не более 4;
- отсутствие метастатического поражения шейного отдела позвоночника и печени;
- длительность свободного от болезни периода более 24 мес.

Прогностически значимыми факторами в отношении выживаемости у данного контингента больных являются:

- достижение полного лечебного эффекта;
- длительность ремиссии более 24 мес.;
- число анатомических зон костного метастазирования не более 4;
- отсутствие метастазов в висцеральные органы;
- возраст старше 40 лет.

Литература:

1. Вапник В. Н., Червоненкис А. Я. Теория распознавания образов: Наука, 1974, С. 64, 126, 347–8.
2. Герштейн Е. С., Кушлинский Н. Е. Молекулярные маркеры прогноза и лекарственной чувствительности рака молочной железы. // В сб.: Новое в терапии рака молочной железы / Под ред. Н. И. Переводчиковой. — М.—1998.— С. 19–24.
3. Переводчикова Н. И. Новое в терапии рака молочной железы. — М., 1998. — 98 с.
4. Armitage P., Berry C. Statistical methods in medical research. Oxford etc., 1988.
5. Coleman R. E, Smith P., Rubens R. D. Clinical course and prognostic factors following bone recurrence from breast cancer. Br J Cancer. 1998; 77: 336–40.
6. DeVita, Helman S., Rosenberg A. Cancer Principles and practice of oncology. USA, Philadelphia, 2001; VI pub.
7. Gregory R. Mundy Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. // 2002 Nature Publishing Group SI4. August 2002; Vol. 2.
8. Koizumi M., Yoshimoto M., Kasumi F., Ogata E. Comparison between solitary and multiple skeletal metastatic lesions of breast cancer patients. Ann of Oncology 2003; 14: 1234–40.
9. Rubens R. D. Bone metastases — the clinical problem. European Journal of Cancer. 1998; 34(2): 210–4.

Сравнительная активность цефтриаксона в отношении клинически значимых патогенов, выделенных из патологических материалов от онкологических больных

Н. В. Дмитриева

ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Цефтриаксон — цефалоспориновый антибиотик третьего поколения, широкого спектра антимикробной активности. По данным нашей клиники для более чем 80 % штаммов грамотрицательных палочек минимальные ингибирующие концентрации (МИС) цефтриаксона ниже 8 мкг/мл. При анализе числа резистентных к цефтриаксону штаммов за трехлетний период не отмечено нарастания резистентности со стороны клинически значимых патогенов, вызывающих инфекции у онкологических больных, что делает его препаратом выбора для лечения ряда инфекций.

Цефтриаксон является цефалоспориновым антибиотиком третьего поколения, широко и давно (более 10 лет) используемым в клиниках для лечения госпитальных и внегоспитальных инфекций. Цефтриаксон активен в отношении некоторых грамположительных кокков: стрептококков (включая пенициллин-резистентные пневмококки и зеленающие стрептококки), метициллин-чувствительных стафилококков (хотя препаратом выбора для лечения этих инфекций не является), коринебактерий (кроме *Corinebacterium jeikeium*). Менингококки и гонококки, как правило, чувствительны к цефтриаксону. Среди грамотрицательных палочек цефтриаксон активен в отношении *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, всего семейства энтеробактерий, (кроме продуцентов БЛРС, т. е. бета-лактамаз расширенного спектра) [1, 2].

Возможность применения цефтриаксона 1 раз/сут вследствие уникальной фармакокинетики и длительного периода полувыведения, а также высокая антибактериальная активность делают его одним из наиболее часто используемых и финансово выгодных антибиотиков.

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилось изучение сравнительной активности цефтриаксона с другими антибиотиками цефалоспоринового ряда в отношении клинически значимых возбудителей госпитальной инфекции, а также оценка динамики нарастания резистентности за последние годы с использованием автоматических и полуавтоматических микробиологических систем («АТВ-Expression» и «ВИТЕК-2», фирма «BioMerieux», Франция).

Материалы и методы

Исследование проводилось в лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии НИИ КО ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Идентификация микроорганизмов, выделенных из различных патологических материалов от онкологических больных, а также определение чувствительности к антибиотикам проводилось на полуавтоматическом микробиологическом анализаторе «АТВ-Expression» и на автоматической микробиологической системе «ВИТЕК-2».

Антибактериальная активность цефтриаксона сравнивалась с таковой у цефалоспоринов 2–3–4

поколений, наиболее часто используемых в клиниках для лечения госпитальных инфекций. Антибиотиками сравнения являлись: цефуроксим (цефалоспориновый антибиотик второго поколения), цефокситин (цефалоспориновый антибиотик второго поколения из группы цефамицина), цефтазидим (цефалоспориновый антибиотик третьего поколения с антисинегнойной активностью), цефепим (цефалоспориновый антибиотик четвертого поколения с антисинегнойной активностью).

Так как основное действие цефтриаксона, как и других цефалоспоринов третьего поколения, связано с грамотрицательными аэробными возбудителями, мы приводим данные в отношении наиболее часто встречающихся микроорганизмов из основных грамотрицательных патогенов: *Citrobacter freundii group*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*.

В то же время цефтриаксон не обладает высокой активностью в отношении синегнойных палочек, поэтому результаты чувствительности антибиотиков сравнения к этим микроорганизмам мы не приводим.

Цефтриаксон обладает некоторой активностью в отношении грамположительных кокков, но препаратом выбора для лечения инфекций, вызванных этими возбудителями, как и другие цефалоспорины третьего поколения, не является. По этой причине цефтриаксон отсутствует в плашках полуавтоматической микробиологической системы как тестовый антибиотик для определения чувствительности грамположительных кокков.

Как и другие бета-лактамы антибиотики, цефтриаксон нельзя применять в сочетании с карбапенемами ввиду их антагонизма [1].

Диско-диффузионный метод, вследствие его трудоемкости и высокой частоты ошибочных результатов, мы не использовали.

Статистическая обработка производилась по методу Стьюдента.

Результаты

Для определения чувствительности к антибиотикам было протестировано: в отношении цефтриаксона — 940 штаммов, цефуроксима — 551 штамм, цефокситина — 975 штаммов, цефтазидима — 1044 штамма, цефепима — 629 штаммов грамотрицательных палочек за 3-летний период с 2003 — 2005 гг.

Таблица 1.

Число чувствительных штаммов микроорганизмов к различным антибиотикам (2003–2005 гг., ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН)

Микроорганизмы	Антибиотики *				
	СТХ	CFU	СХТ	СТЗ	CFM
<i>Escherichia coli</i>	357/532 67 %	132/253 52 %	384/533 72 %	352/539 65 %	150/258 58 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	80/167 48 %	54/117 46 %	123/169 73 %	96/170 56 %	58/120 48 %
<i>Acinetobacter baumannii</i>	17/39 44 %	2/30 7 %	2/39 5 %	34/87 39 %	34/90 38 %
<i>Proteus mirabilis</i>	39/49 80 %	17/19 89 %	42/44 95 %	39/49 80 %	17/19 89 %
<i>Enterobacter cloacae</i>	73/148 49 %	18/103 17 %	1/147 1 %	81/157 52 %	68/112 61 %
<i>Citrobacter freundii gr.</i>	28/41 68 %	13/29 45 %	0/43 0 %	28/42 67 %	22/30 73 %

* СТХ — цефтриаксон, CFU — цефуроксим, СХТ — цефокситин, СТЗ — цефтазидим, CFM — цефепим

Как видно из табл. 1, количество чувствительных к цефалоспориновым антибиотикам штаммов кишечных палочек составляет 52–72 %. 68 % кишечных палочек были чувствительны к цефтриаксону. При этом статистически достоверной разницы между количеством кишечных палочек, чувствительных к цефтриаксону и антибиотикам сравнения, не было.

В отношении клебсиелл цефтриаксон был так же активен, как и цефалоспорины 3–4 поколения (48–56 % штаммов были чувствительны к этим препаратам), что, как и в случае кишечных палочек, связано с высоким количеством штаммов-продуцентов БАРС (бета-лактамаз расширенного спектра), в отношении которых цефалоспориновые антибиотики малоэффективны. Число чувствительных штаммов клебсиелл к цефокситину составило 73 % ($p < 0,0001$).

Количество штаммов энтеробактеров, чувствительных к цефтриаксону, достоверно не отличалось от других цефалоспориновых антибиотиков 3–4 поколений и составило 49–61 %. Устойчивость *Enterobacter spp.* обычно связана с гиперпродукцией хромосомных бета-лактамаз класса С [1].

Цефалоспорины второго поколения (цефуроксим и цефокситин) обычно мало активны в отношении энтеробактеров, ацинетобактеров и цитробактеров, что соответствует и нашим результатам (см. табл. 1).

Протеи были в 80–89 % чувствительны ко всем исследуемым антибиотикам ($p > 0,05$).

Таблица 2.

Динамика числа чувствительных штаммов к цефтриаксону и цефтазидиму за 2003–2005 гг.

Микроорганизмы	2003 г.		2004 г.		2005 г.	
	CTX	CTZ	CTX	CTZ	CTX	CTZ
<i>Escherichia coli</i>	165/232 71 %	160/239 67 %	154/243 63 %	154/243 63 %	38/57 67 %	38/57 67 %
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	34/60 57 %	35/61 57 %	40/71 56 %	40/71 56 %	6/36 17 %	21/38 21 %
<i>Acinetobacter baumannii</i>	9/19 47 %	18/45 40 %	6/17 35 %	14/39 36 %	2/3 -	2/3 -
<i>Proteus mirabilis</i>	16/17 94 %	16/17 94 %	15/22 68 %	15/22 68 %	8/10 80 %	8/10 80 %
<i>Enterobacter cloacae</i>	30/73 41 %	36/80 45 %	42/70 60 %	44/72 61 %	1/5 -	1/5 -
<i>Citrobacter freundii</i> gr.	11/18 58 %	11/18 58 %	11/15 73 %	11/16 69 %	6/8 75 %	6/8 75 %

CTX – цефтриаксон, CTZ – цефтазидим

Ацинетобактеры являются одним из наиболее «проблемных» возбудителей госпитальных инфекций, тяжело поддающихся терапии. Тем не менее, 38–44 % штаммов были чувствительны к цефтриаксону и другим цефалоспорином ($p > 0,05$), кроме цефалоспоринов второго поколения.

Число штаммов цитробактеров, чувствительных к цефалоспорином 3–4 поколений было, одинаково и составило 68–73 %.

В табл. 2 показана динамика количества чувствительных штаммов грамотрицательных палочек к цефтриаксону (CTX) в сравнении с цефтазидимом (CTZ).

Как видно из табл. 2, за последние 3 года, активность цефтриаксона в отношении кишечных палочек, ацинетобактеров и цитробактеров не изменялась и была сопоставима с цефтазидимом.

В отношении энтеробактеров за 2003–2004 гг. отмечено достоверное возрастание количества чувствительных штаммов как к цефтриаксону, так и цефтазидиму почти на 50 %. Судить о динамике чувствительности за 2005 г. не представляется возможным в связи с малым количеством штаммов.

Количество чувствительных штаммов протеев к цефтриаксону несколько снизилось ($p < 0,05$) в 2004 г. с 94 % до 68 % по сравнению с 2003 г., однако увеличилось в 2005 г. до 80 %, хотя разница по сравнению с 2004 г. статистически недостоверна.

Количество *K. pneumoniae*, чувствительных к обоим цефалоспорином, было несколько ниже 60 % и не изменялось в течение 2003–2004 гг. В

2005 г. число чувствительных штаммов значительно уменьшилось, хотя это может быть связано с небольшим числом тестированных штаммов.

За период с 01.01.2005 г. по 01.10.2005 г. были выполнены идентификация и определение чувствительности к грамотрицательным возбудителям с использованием автоматической микробиологической системы «VITEK-2», позволяющей определять минимальные ингибирующие концентрации антибиотика к конкретному патогену. Клиническое значение имеет оп-

ределение чувствительности грамотрицательных возбудителей к цефтриаксону, что соответствует ≤ 8 мкг/мл (табл. 3). Наличие промежуточной чувствительности имеет чисто теоретическое значение для данного антибиотика и говорит скорее о тенденции нарастания резистентности к препарату в клинике за определенный промежуток времени.

Таблица 3.

Минимальные ингибирующие концентрации (МИС, мкг/мл) для цефтриаксона (NCCLS)

Микроорганизмы/значения МИС	Чувствительные штаммы, мкг/мл	С промежуточной чувствительностью, мкг/мл	Устойчивые штаммы, мкг/мл
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 8	16–32	≥ 64
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 8	16–32	≥ 64
<i>Streptococcus agalactiae</i>	$\leq 0,5$	–	–
Грамотрицательные палочки	≤ 8	16–32	≥ 64
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (как возбудителя менингита)	$\leq 0,5$	1	≥ 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (как возбудителя других инфекций)	≤ 1	2	≥ 4

Как видно из табл. 4, среди штаммов цитробактеров, кишечных палочек, некоторых энтеробактеров и клебсиел количество чувствительных штаммов составляет свыше 80 %. Широкая встре-

Таблица 4.

Значения МИС для цефтриаксона по данным лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (01.01.2005 — 01.10.2005)

МИС, мкг/мл	<i>Acinetibacter baumanii</i> n = 19 (%)	<i>Citrobacter freundii</i> n = 7 (%)	<i>Enterobacter aerogenes</i> n = 7 (%)	<i>E. cloacae</i> n = 30 (%)	<i>E. coli</i> n = 121 (%)	<i>K. pneumoniae</i> n = 43 (%)	<i>K. oxytoca</i> n = 6 (%)	
1	} Ч	86	29	57	82	30	67	
2		86	29	60	82	30	67	
4		86	29	67	83	33	67	
8		5	86	43	77	83	33	67
16	} П	16	100	86	83	83	33	83
32		37		86	87	83	33	83
64	} У	100		100	100	100	100	100
128								
256								
> 256								

чаемость в настоящее время БЛРС-продуцентов среди *K. pneumoniae* (более 60 %) не позволяют использовать цефалоспорины третьего поколения для лечения этих инфекций.

Заключение

Таким образом, цефтриаксон сохраняет в настоящее время свою активность при большинстве грамотрицательных возбудителей, что было показано на полуавтоматических и автоматических микробиологических системах («АТВ-Expression» и «VITEK-2»). Он был сравним по активности в отношении основных грамотрицательных возбудителей госпитальных инфекций с цефалоспориновыми антибиотиками 3–4 поколений (цефтазидимом и цефепимом). Цефалоспорины второго поколения (цефуроксим и цефамидин) уступали по активности в отношении энтеробактеров, аци-

нетобактеров и цитробактеров цефалоспорином третьего поколения, что соответствует спектру их активности в отношении этих микроорганизмов. Мы не наблюдали существенного изменения активности цефтриаксона в отношении значимых грамотрицательных возбудителей инфекций и нарастания резистентности к нему за последние 3 года.

Таким образом, цефтриаксон можно считать препаратом выбора для лечения различных госпитальных инфекций, вызываемых грамотрицательными возбудителями.

Литература:

1. «Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии» / Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. — М., 2002. — 381 с.
2. Antibiotics. Action, Origins, Resistance. С. Walsh. ASM Press, Washington, D C, 2003; 335.

Кислородзависимая антимикробная активность нейтрофилов у больных раком молочной железы, получавших химиотерапию

З. Н. Никифорова, * Г. В. Варлан, * Н. А. Аверина, В. Е. Шевченко,
Н. В. Дмитриева, Н. Е. Арноцкая
ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва
* ГКБ № 33, Москва

Изучали кислородзависимую антимикробную активность (КЗАА) нейтрофилов у 8 больных РМЖ IV ст. до и после курса ХТ таксотером в монорежиме 100 мг/м² однократно либо по схеме ТАС (доксорубин 50 мг/м²; таксотер 75 мг/м²; циклофосфан 500 мг/м²) в сравнении с показателями, полученными у 100 здоровых доноров. Методом хемилюминесценции (ХЛ) регистрировалось образование активных форм кислорода (АФК) нейтрофилами пациентов до (0 ч) и через 24; 72; 192 и 312 ч после окончания ПХТ. Полученные данные свидетельствуют об уменьшении МПО- и НАДФН-зависимой генерации АФК не стимулированными НЛ еще до начала ХТ по сравнению с контролем. Миелотоксическое действие противоопухолевых препаратов проявлялось, начиная с 72 ч, и приводило к снижению на 3, 8, 13 сутки НАДФН-зависимого, а на 8 и 13 сутки МПО-зависимого образования АФК. Максимальное снижение абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) и кислородзависимой антимикробной активности НЛ больных РМЖ отмечалось на 8 сутки после завершения курса противоопухолевой терапии, а через 13 сут продукция АФК нейтрофилами все еще оставалась заметно ниже начальных значений. Таким образом, наряду с уменьшением АЧН, заметное снижение МПО- и НАДФН-зависимой генерации АФК нейтрофилами и ее медленное восстановление у пациентов после окончания курса ПХТ свидетельствуют об опасности возникновения инфекционных осложнений в этот период. В этой связи, индивидуальный мониторинг реактивности НЛ у больных раком молочной железы в процессе ПХТ позволит своевременно выявлять нарушения их антимикробной активности и проводить индивидуальную коррекцию МПО- и НАДФН-зависимой активности НЛ с помощью рекомбинантных миелоцитокинов.

Введение

Онкологические больные являются группой риска развития инфекционных осложнений после проведения курсов противоопухолевой терапии. Одним из факторов развития инфекций является фебрильная нейтропения и/или нарушение функциональной активности нейтрофилов (НЛ) пациентов [9, 12]. Известно, что у онкологических больных как опухолевый процесс, так и проводимая химиолучевая терапия оказывают модифицирующее воздействие на генерацию активных форм кислорода (АФК), играющих важную роль в кислородзависимой антимикробной активности (КЗАА) нейтрофилов [3, 9]. Ранее во

многих опытах *in vitro* было показано, что противоопухолевые препараты могут как подавлять, так и стимулировать образование АФК нейтрофилами доноров [7, 13]. Воздействию в той или иной степени подвергается весь каскад метаболизма кислорода в НЛ. До настоящего времени нет полной ясности в том, как изменяется антимикробная активность НЛ после проведенной противоопухолевой терапии (ПХТ). Ситуация еще более осложняется у онкологических пациентов после радикальной операции. Так у послеоперационных больных раком молочной железы (РМЖ) происходит снижение эффективности механизмов регуляции свободнорадикального окисления в гранулоцитах, что может приводить

к повышенной восприимчивости организма к различным инфекциям [3]. В этой связи особенно важной становится быстрая и точная индивидуальная оценка состояния КЗАА нейтрофилов больного.

Цель исследования

Целью данного исследования явилось изучение КЗАА нейтрофилов у больных РМЖ до и после курса ПХТ в сравнении с показателями для здоровых доноров.

Материалы и методы

Характеристика доноров. Для решения поставленных задач исследования изучалась генерация АФК нейтрофилами периферической крови, взятой у 100 доноров. Средний возраст доноров составлял 38,5 лет. **Характеристика больных.** Исследуемая группа включала больных с диагнозом рака молочной железы IV ст. ($n = 8$, женщины, средний возраст 53 года), которым ранее проводились курсы ПХТ (от 1 до 10 курсов). Исследовалось образование АФК нейтрофилами пациентов относительно нормы без и при стимуляции различными активаторами. Измерения выполнялись до и после ПХТ, проводимой по схеме: таксотер в монорежиме (одно введение препарата в дозе 100 мг/м^2) ($n = 3$); ТАС (доксорубин 50 мг/м^2 ; таксотер 75 мг/м^2 ; циклофосфан 500 мг/м^2) ($n = 5$). Продолжительность ПХТ составляла 1 день. Методом хемилюминесценции (ХЛ) регистрировалось образование АФК нейтрофилами пациентов до (0 ч) и через 24; 72; 192 и 312 ч после окончания ПХТ.

Изучение образования АФК нейтрофилами хемилюминесцентным методом. КЗАА НЛ оценивалась по их способности образовывать АФК при инкубации с опсонизированным зимозаном (ОЗ), форбол-12-миристан-13-

ацетатом (РМА) и N-формил-метионил-лейцил-фенил-аланином (ФМЛП).

Продукция АФК нейтрофилами изучалась с помощью хемилюминометра LKB 1251 (Финляндия). Люминол-усиленная хемилюминесценция (ЛХЛ) регистрировала весь пул АФК и отражала суммарную активность миелопероксидазы (МПО) и НАДФН-оксидазы, а люцегинин-усиленная ХЛ (ЛЦХЛ) измеряла образование супероксидного анион-радикала (O_2^-) и оценивала активность НАДФН-оксидазы. НЛ активировали ОЗ, РМА, ФМЛП. Хемилюминесценция оценивалась по следующим параметрам: $A_{\text{сп}}$ — среднее значение амплитуды спонтанной ХЛ (измеренное за 15 мин); $A_{\text{инд}}$ — максимальное значение амплитуды индуцированной ХЛ (измеренное за 140 мин); $S_{\text{сп}}$ — светосумма спонтанной ХЛ (измеренная за 15 мин); $S_{\text{инд}}$ — светосумма реактивной ХЛ (измеренная за 140 мин). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ Excel (Microsoft, США), Statistica 6,0 (Statsoft, Znc., США). Достоверность различий сравниваемых величин оценивалась с помощью параметрического t-критерия Стьюдента; непараметрического T- и W-критерия Вилкоксона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Обработка данных проводилась на компьютере IBM PC с использованием программы «Luminograf», разработанной в Томском НИИ онкологии Е. В. Борунтовым, И. А. Шепеткиным, Е. С. Чердынцевым и Н. В. Чердынцевой.

Для выполнения исследований в работе использовался декстран Т-500 («Pharmacia», Швеция); фикола-400 («Pharmacia», Швеция); урографин 76 % («Shering», Германия); люминол («Sigma», США); зимозан («Sigma», США); люцегинин («Sigma», США); N-формил-метионил-лейцил-фенилаланин («Sigma», США); форбол-12-миристан-13-ацетат («Sigma», США).

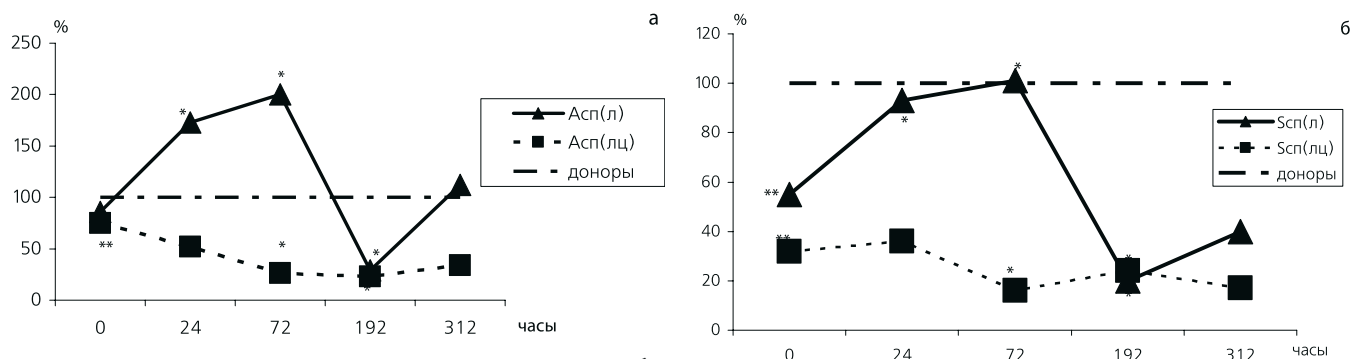


Рис. 1. Изменение среднего значения амплитуды (а) и светосуммы (б) для спонтанной ЛХЛ и ЛЦХЛ в нейтрофилах больных РМЖ до и после ПХТ относительно значений для доноров.

* Достоверность различия с соответствующими параметрами начальной точки ($p < 0,05$).
 ** Достоверность различия с соответствующими параметрами для доноров ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Образование АФК не активированными нейтрофилами. Полученные данные свидетельствуют об уменьшении МПО- и НАДФН-зависимой генерации АФК не стимулированными НЛ еще до начала ПХТ по сравнению с контролем (рис. 1). Так, среднее значение спонтанной амплитуды для ЛЦХЛ, спонтанная светосумма для ЛХЛ и ЛЦХЛ нейтрофилов были ниже нормы на 25 %, 45 % и 68 % ($p < 0,05$), соответственно. В тоже время $A_{\text{сп}}$ для ЛХЛ достоверно не отличалась от показателей для доноров.

Как видно из рис. 1, через 24 и 72 ч после окончания курса терапии $A_{\text{сп}}$ и $S_{\text{сп}}$ для ЛХЛ нейтрофилов больных превышали как начальные значения, так и показатели для доноров, тогда как для НАДФН-зависимого образования через 24 часа после окончания ПХТ наблюдалась только тенденция к увеличению значений $S_{\text{сп}}$. Необходимо подчеркнуть, что на 3 сутки после окончания курса ПХТ значения $A_{\text{сп}}$ и $S_{\text{сп}}$ для ЛЦХЛ были достоверно ниже исходного уровня в 2,9 и 2 раза, соответственно.

Максимальное снижение параметров ЛХЛ и ЛЦХЛ не активированных НЛ отмечалось на восьмые сутки после окончания ПХТ (см. рис. 1): $A_{\text{сп}}$ для ЛХЛ и ЛЦХЛ снизились относительно начальных данных в 3 и 3,3 раза ($p < 0,05$), а $S_{\text{сп}}$ для ЛХЛ и ЛЦХЛ в 2,8 и 1,3 раза ($p < 0,05$), соответственно. Через 312 ч после окончания ПХТ наблюдалась тенденция к увеличению параметров для спонтанной ЛХЛ, тогда как максимальная амплитуда для ЛЦХЛ оставалась достоверно ниже начальных показателей в 2,2 раза. Таким образом, максимальное подавление генерации АФК в не стимулированных НЛ приходилось на восьмые сутки после окончания ПХТ.

Эффект увеличения образования АФК, в частности, можно объяснить активацией МПО не стимулированных НЛ в первые сутки после ее окончания. Ранее показано, что таксотер может усиливать НАДФН- и цитохром С зависимое образование АФК [14,15]. Эффект доксорубина и его главного метаболита (доксорубинола) на кислородный взрыв в НЛ зависел от концентрации препаратов. При 0,3 мкг/мл наблюдалось подавление, а при 0,03 мкг/мл — стимуляция образования АФК нейтрофилами [13].

Миелотоксическое действие противоопухолевых препаратов проявлялось, начиная с 72 ч, и приводило к снижению на 3, 8, 13 сутки НАДФН-зависимого образования АФК, а на 8-е и 13-е сутки

МПО-зависимого, что подтверждает данные предыдущих исследований [16].

Образование АФК после стимуляции нейтрофилов ФМЛП. Для изучения антимикробной активности НЛ, связанной с рецепторами к формилпептидам, НЛ активировались ФМЛП-продуктом метаболизма бактерий. До начала ПХТ при стимуляции нейтрофилов больных ФМЛП выявлялось уменьшение параметров для ЛХЛ и ЛЦХЛ относительно нормы ($p < 0,05$) (рис. 2): $A_{\text{инд}}$ для ЛХЛ и ЛЦХЛ на 64 % и 48 %; $S_{\text{инд}}$ для ЛХЛ и ЛЦХЛ на 65 % и 60 %, соответственно.

Через 24 ч после завершения курса ПХТ наблюдалось достоверное увеличение параметров индуцированной ЛХЛ относительно начального уровня (см. рис. 2): $A_{\text{инд}}$ в 2,25 раз, $S_{\text{инд}}$ в 1,7 раза. В тоже время максимальная амплитуда для ЛЦХЛ достоверно уменьшалась в 2 раза по сравнению с начальными значениями, а для светосуммы ЛЦХЛ отмечалась тенденция к уменьшению. Через 72 ч светосумма и амплитуда для ЛХЛ превышали начальные значения в 1,6 и 1,8 раза ($p < 0,05$), соответственно.

Как видно из рис. 2, на восьмые сутки после окончания лечения светосумма и амплитуда ЛХЛ досто-

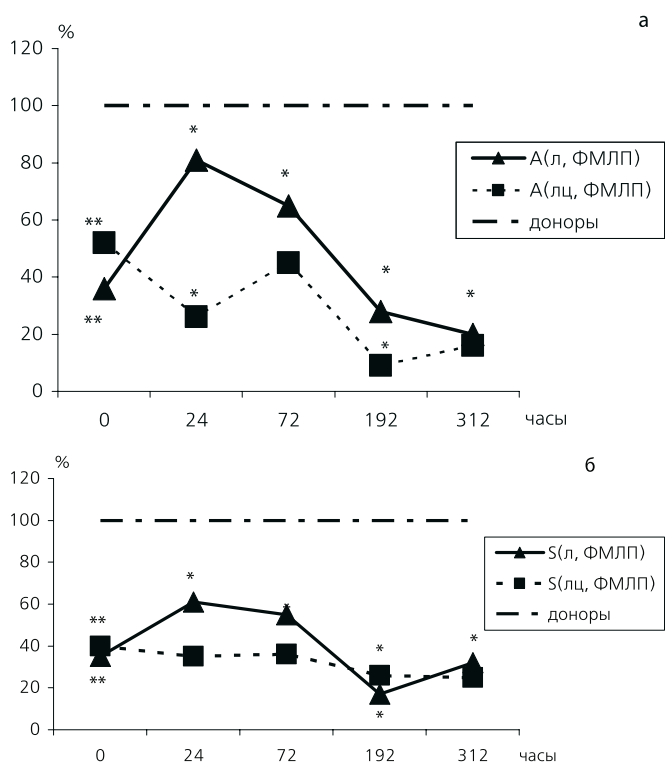


Рис. 2. Изменение индуцированных максимальных амплитуд (а) и светосуммы (б) для ЛХЛ и ЛЦХЛ при стимуляции ФМЛП нейтрофилов больных РМЖ до и после ПХТ относительно значений для доноров.

* Достоверность различия с соответствующими параметрами начальной точки ($p < 0,05$).

** Достоверность различия с соответствующими параметрами для доноров ($p < 0,05$).

верно снизились в 2 и 1,3 раза, соответственно, а для ЛЦХЛ — в 1,5 и 5,8 раза по сравнению с начальными уровнями (см. рис. 2). На 13 день светосумма и амплитуда ЛХЛ ($p < 0,05$) и ЛЦХЛ оставались ниже начальных параметров. Наши данные частично согласуются с результатами работы [11], в которой показано, что у пациентов при проведении курса ПХТ в режиме В-NHL образование АФК нейтрофилами достоверно снижалось на 2 день после окончания терапии при стимуляции гранулоцитов ФМЛП, тогда как у больных леченных в режиме DехаВЕАМ генерация АФК не изменялась [12].

Таким образом, проводимая ПХТ имела два эффекта: один проявлялся в первые три дня после окончания ПХТ и показал увеличение МПО и уменьшение НАДФН-зависимого образования АФК. Другой эффект наблюдался на 8 и 13 день после окончания ПХТ, здесь проявлялось токсическое действие химиопрепаратов на генерацию АФК нейтрофилами больных. Снижение МПО- и НАДФН-зависимого образования АФК в ответ на ФМЛП на 8 и 13 день после окончания ПХТ можно объяснить, в частности, уменьшением экспрессии рецепторов к ФМЛП на цитоплазматической мембране нейтрофилов, вследствие чего в НЛ больных не образуется адекватный ответ на стимуляцию ФМЛП. Таким образом, снижение экспрессии рецепторов к ФМЛП после окончания ПХТ может приводить к значительному снижению МПО- и НАДФН-зависимой антимикробной активности НЛ больных.

Образование АФК нейтрофилами после стимуляции РМА. Для оценки состояния сигнальных путей НЛ, связанных с участием протеинкиназы-С (ПК-С) в регуляции активности НАДФН-оксидазы, нейтрофилы премировали РМА — прямым активатором ПК-С. Анализ полученных данных показал, что до начала ПХТ максимальная амплитуда и светосумма для ЛХЛ были достоверно ниже значений для доноров на 40 % и 67 %, соответственно (рис. 3). Как видно из рис. 3, показатели $S_{инд}$ и $A_{инд}$ для ЛЦХЛ также были снижены относительно нормы на 64 % и 63 % ($p < 0,05$), соответственно. Таким образом, до начала терапии МПО- и НАДФН-зависимое образование АФК в нейтрофилах, стимулированных РМА, было снижено, в основном, за счет уменьшения генерации супероксидного анион-радикала (O_2^-).

Через 24 и 72 ч после ПХТ выявлялась тенденция к увеличению показателей $S_{инд}$ и $A_{инд}$ для ЛХЛ (см. рис. 3). Суммарная генерация O_2^- достоверно увеличилась на первые сутки относительно начальных зна-

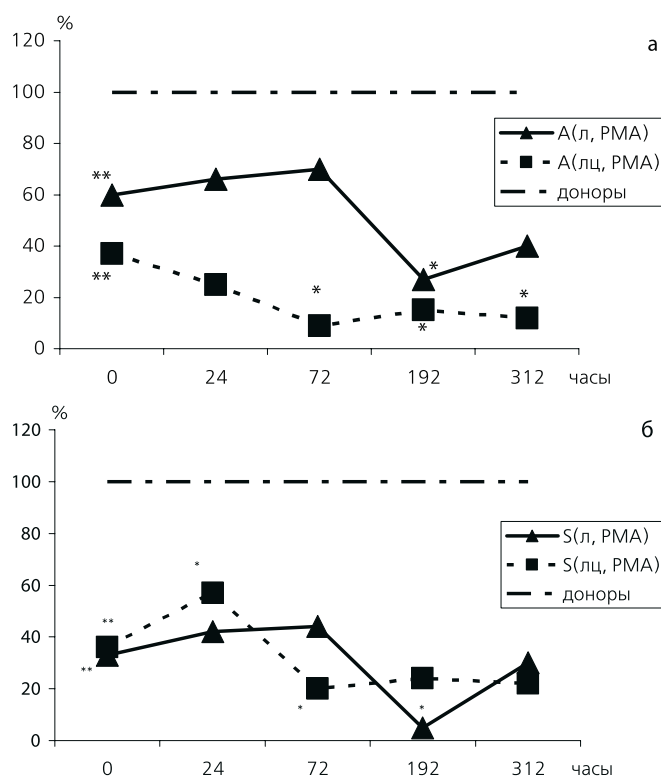


Рис. 3. Изменение индуцированных максимальных амплитуд (а) и светосуммы (б) для ЛХЛ и ЛЦХЛ при стимуляции РМА нейтрофилов больных РМЖ до и после ПХТ относительно значений для доноров.

* Достоверность различия с соответствующими параметрами начальной точки ($p < 0,05$).
 ** Достоверность различия с соответствующими параметрами для доноров ($p < 0,05$).

чений в 1,6 раза, а для одномоментного образования O_2^- отмечалась тенденция к уменьшению (см. рис. 3 а). На 3 сутки $S_{инд}$ и $A_{инд}$ для ЛЦХЛ достоверно снижались в 1,8 и 4 раза, а на 8 сутки — в 2,5 ($p < 0,05$) и 1,5 ($p > 0,05$) раза, соответственно. Наши данные частично согласуются с результатами работы [12], в которой показано, что после окончания ПХТ в режиме DехаВЕАМ уменьшается генерация АФК нейтрофилами больных, стимулированными РМА.

Как видно из рис. 3, через 192 ч после завершения курса терапии $S_{инд}$ и $A_{инд}$ для ЛХЛ достоверно уменьшались относительно исходных уровней в 6,6 и 2,2 раза, соответственно. Следует отметить, что на 13 день показатели индуцированной ЛХЛ достоверно не отличались от значений ЛХЛ до начала терапии, тогда как амплитуда для ЛЦХЛ была ниже в 3 раза ($p < 0,05$).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что после окончания цитостатической терапии вначале начинает снижаться НАДФН-зависимое образование АФК, а МПО-зависимое достоверно уменьшается только на 8 сутки после окончания ПХТ. Вероятно, что в первые дни после окончания ПХТ происходит компенсаторное

увеличение генерации АФК отличных от супероксидного анион-радикала, но на 8 сутки компенсаторные возможности НЛ больных истощаются, и наблюдается уменьшение образования всех форм кислорода.

Образование АФК нейтрофилами, стимулированными опсонизированным зимозаном. Для изучения кислородзависимой антимикробной активности НЛ, связанной с фагоцитозом, клетки активировали опсонизированным зимозаном, полученным из стенок дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Анализ экспериментальных данных показал, что до начала ПХТ при стимуляции нейтрофилов ОЗ показатели $S_{инд}$ и $A_{инд}$ для ЛХЛ были достоверно снижены по сравнению с донорами на 34 % и 55 %, соответственно (рис. 4). Полученные данные согласуются с результатами работы [10], в которой показано, что у больных РМЖ IV ст. при стимуляции НЛ опсонизированным зимозаном максимальная амплитуда и светосумма для ЛХЛ были ниже нормы.

Показатели ХЛ для одномоментного и суммарного образования O_2^- были ниже нормы на 58 % и 54 % ($p < 0,05$), соответственно, что указывало на снижение МПО- и НАДФН-зависимой антимик-

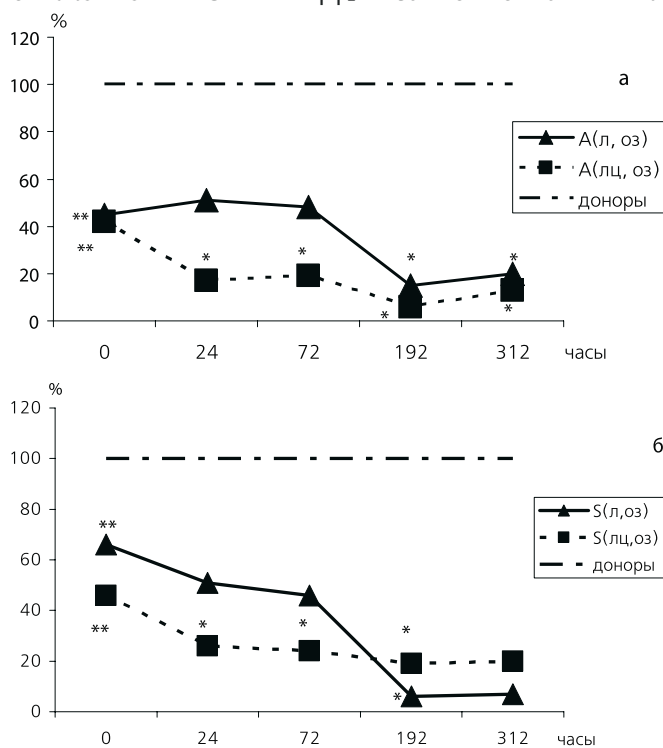


Рис. 4. Изменение индуцированных максимальных амплитуд (а) и светосуммы (б) для ЛХЛ и ЛЦХЛ при стимуляции ОЗ нейтрофилов больных РМЖ до и после ПХТ относительно значений для доноров

* Достоверность различия с соответствующими параметрами начальной точки ($p < 0,05$).

** Достоверность различия с соответствующими параметрами для доноров ($p < 0,05$).

робной активности НЛ пациентов до начала очередного курса ПХТ.

Через 24 и 72 ч после окончания ПХТ не наблюдалось значимых изменений $A_{инд}$ для ЛХЛ, а для показателей $S_{инд}$ для ЛХЛ (см. рис. 4) отмечалась тенденция к их уменьшению. В тоже время одномоментное и суммарное образование O_2^- через 24 часа снижалось относительно начальных уровней в 2,5 и 1,8 раза ($p < 0,05$), соответственно. На 3 сутки эти показатели были также достоверно ниже исходных значений (см. рис. 4).

Как видно из рис. 4, достоверное уменьшение всех показателей для ЛХЛ и ЛЦХЛ наблюдалось на восьмые сутки после окончания ПХТ. Максимальная амплитуда для ЛХЛ и ЛЦХЛ снижалась по сравнению с начальными значениями в 3 и 7 раз, а светосумма в 11 и 2,4 раза ($p < 0,05$), соответственно. Таким образом, через 192 ч после окончания курса терапии МПО- и НАДФН-зависимая антимикробная активность НЛ больных уменьшалась. Наши данные согласуются с данными работы [12], в которой отмечалось, что на 2 сутки после окончания ПХТ в режимах В-NHL и DехаВЕАМ у больных происходило снижение образования АФК нейтрофилами, стимулированными *E.coli*, по сравнению с нормой.

На 13 сутки отмечалась тенденция к восстановлению способности образовывать АФК нейтрофилами пациентов, но одномоментная генерация АФК для ЛХЛ и ЛЦХЛ оставались достоверно ниже показателей до ПХТ в 2,3 и 3,2 раза, соответственно (см. рис. 4 а).

Следует отметить, что у всех пациентов до проведения ПХТ абсолютное число лейкоцитов и НЛ в периферической крови не отличалось от нормы. Через 24 и 72 ч после окончания ПХТ абсолютное число нейтрофилов (АЧН) в крови также заметно не отличалось от нормы, тогда как МПО- и НАДФН-зависимая активность покоящихся и активированных НЛ начинала изменяться уже через 24 ч после окончания ПХТ. На восьмой день уровень абсолютного числа лейкоцитов максимально снижался по сравнению с начальными показателями до $1,062 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), а сегментоядерных нейтрофилов до 23 % ($p < 0,05$). Эти данные коррелировали с уменьшением на 8 сутки после окончания ПХТ активности как покоящихся, так и стимулированных активаторами (РМА, ФМЛП, ОЗ) нейтрофилов больных.

Суммируя результаты проведенного исследования, необходимо подчеркнуть, что максимальное снижение АЧН и кислородзависимой антимикроб-

ной активности НЛ больных РМЖ отмечалось на 8 сутки после завершения курса противоопухолевой терапии, а через 13 сут продукция АФК нейтрофилами все еще оставалась заметно ниже начальных значений. Таким образом, наряду с уменьшением АЧН, заметное снижение МПО- и НАДФН-зависимой генерации АФК нейтрофилами и медленное ее восстановление у пациентов после окончания курса ПХТ свидетельствуют об опасности возникновения инфекционных осложнений в этот период. В этой связи, индивидуальный мониторинг реактивности НЛ у больных раком молочной железы в процессе ПХТ позволит своевременно выявлять нарушения их антимикробной активности и проводить индивидуальную коррекцию МПО- и НАДФН-зависимой активности НЛ с помощью рекомбинантных миелоцитокинов.

Литература:

1. *Маянский А. Н., Маянский Д. Н.* Очерки о нейтрофиле и макрофаге. — Новосибирск: Наука, 1983. — 255 с.
2. *Долгушин И. И., Бухарин О. В.* Нейтрофилы и гомеостаз. — Екатеринбург: УрО РАН, 2001. — 278 с.
3. *Allen R. C.* Phagocytic leukocyte oxygenation activities and chemiluminescence: a kinetic approach to analysis. *Meth Enzym.* 1984; 133: 449–93.
4. *Babior B. M.* NADPH oxidase: an update. *Blood.* 1999; 93(5): 1464–76.
5. *Clark R. A.* Activation of the neutrophil respiratory burst oxidase. *J Inf Dis.* 1999; 179 (Suppl. 2): 309–17.
6. *Hampton M. B., Kettle A. J. and Winterbourn C. C.* Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase and bacterial killing. *Blood.* 1998; 92(9): 3007–17.
7. *Hara N., Ichinose Y., Motohiro A., Kuda T., Aso H., Ohta M.* Influence of chemotherapeutic agents on superoxide anion production by human polymorphonuclear leukocytes. *Cancer.* 1990; 66(4): 684–8.
8. *Okada Y., Kawagishi M., and Kusaka M.* Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on human neutrophil adherence in vitro. *Experientia.* 1990; 46: 1050–52.
9. *Rodriguez-Adrian L. J., Graziutti M. L., Rex J. H. and Anaissie E. J.* The potential role of cytokine therapy for fungal infections in patients with cancer: is recovery from neutropenia all that is needed? *Clin Inf Dis.* 1998; 26: 1270–8.
10. *Chasseing N. A., Baranao R. I., Fernandez O., Rumi L. S.* Chemiluminescence production by neutrophils and immune complex levels in cancer patients. *Cancer Investigation.* 1993; 11(5): 517–22.
11. *Garelli S., Valbonesi M., Schieppati G., Banfi L.* Defective function of granulocytes in patients with cancer. *Tumori.* 1981, 67(5): 415–23.
12. *Volk J., Kleine H.-D., Buthmann U., Freund M.* Oxidative burst measurement in patients treated with cytostatics: influence of G-CSF and role as a prognostic factor. *Ann. Hematol.* 2000; 79: 187–97.
13. *Nielson C. P., Brenner D., Olson R. D.* Doxorubicin and doxorubicin-induced alterations in human polymorphonuclear leukocyte oxygen metabolite generation. *J. Pharmacol Exp Ther.* July, 1986; 238(1): 19–25.
14. *Cao D. X., Qiao B., Ge Z. Q., Yuan Y. J.* Comparison of burst of reactive oxygen species and activation of caspase-3 in apoptosis of K562 and HL-60 cells induced by docetaxel. *Cancer Lett.* October 8, 2004; 214(1): 103–13.
15. *Varbiro G., Veres B., Gallyas F. Jr., Sumegi B.* Direct effect of Taxol on free radical formation and mitochondrial permeability transition. *Free Radic Biol Med.* August 15, 2001; 31(4): 548–58.
16. *Yoshida M., Yanagisawa R., Ishida Y., Kishi H.* Influence of cytotoxic chemotherapy on superoxide production by neutrophils in cancer patients. *Kansenshogaku Zasshi.* January 1993; 67(1): 30–5.

Образование активных форм кислорода нейтрофилами у больных раком молочной железы с фебрильной нейтропенией при терапии гранулоцитарным колониестимулирующим фактором и цефтриаксоном

* Г. В. Варлан, * Н. А. Аверина, З. Н. Никифорова,
В. Е. Шевченко, Н. В. Дмитриева, Н. Е. Арноцкая
ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва
*ГКБ №33, Москва

У 10 больных раком молочной железы (РМЖ) IV ст. с фебрильной нейтропенией (ФН) после ХТ (от 5 до 12 курсов) и лучевой терапии (СОД 40 Гр) изучали образование активных форм кислорода (АФК) нейтрофилами (НЛ) в процессе терапии с использованием рГ-КСФ (филграстим, 5 мкг/кг массы тела пациента, подкожно, 1 раз/сут) на фоне антимикробной терапии цефтриаксоном (2 г в/в × 1 раз/сут) в сравнении с показателями у 100 здоровых доноров. Образование АФК нейтрофилами больных определяли методом хемилюминесценции (ХЛ) до ПХТ (0 ч) и через 24; 72 и 144 ч после начала терапии рГ-КСФ и цефтриаксоном. Показатели ХЛ не активированных НЛ пациентов до начала терапии рГ-КСФ были достоверно снижены относительно нормы, что свидетельствует о существенном уменьшении функциональной активности не активированных НЛ пациентов после проведенных курсов ПХТ и лучевой терапии. В процессе терапии рГ-КСФ и цефтриаксоном генерация АФК увеличивалась. После отмены препаратов, МПО-зависимое образование АФК продолжало возрастать, а показатели для спонтанной ХЛ превышали значения для доноров, тогда как НАДФН-зависимое образование АФК не превышало показатели для нормы, но было выше начального уровня. Следует отметить, что после окончания курса лечения наблюдалось сохранение эффекта проводимой терапии в течение нескольких дней, в основном для МПО-зависимого образования АФК не активированными НЛ. Нарушение кислородзависимых механизмов антимикробной активности НЛ является одним из предрасполагающих факторов развития инфекционных осложнений у этих больных.

Введение

Частыми осложнениями противоопухолевой химиотерапии (ПХТ) у онкологических больных с нейтропенией являются бактериальные инфекции. Лечение инфекционных осложнений на фоне тяжелого иммунодефицита, нейтропении и снижения функциональной активности нейтрофилов (НЛ) затруднено. Нейтрофилы участвуют в анти-

микробной защите организма, выделяя цитотоксические и бактерицидные факторы, к которым, в частности, относятся активные формы кислорода (АФК) — супероксидный анион-радикал (O_2^-), гидроксильный радикал (ОН), перекись водорода (H_2O_2), синглетный кислород (1O_2) и т. д. Все они образуются при стимуляции кислородзависимого метаболизма в НЛ [4, 7, 9] и являются ключевыми элементами кислородзависимой антимикробной

активности (КЗАА) нейтрофилов. В этой связи особое значение приобретает быстрая и точная оценка состояния антимикробной активности пула НЛ у больных с фебрильной нейтропенией.

Способность рекомбинантного человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (рчГ-КСФ) увеличивать пролиферацию и активность НЛ вызывает интерес к его потенциальному применению одновременно с антимикробной терапией при фебрильной нейтропении. В частности, рчГ-КСФ может усиливать действие некоторых антибиотиков [15, 19] за счет повышения их внутриклеточной концентрации, что приводит к более эффективному лечению инфекций [19].

Известно, что в ответ на инфекцию или нейтропению уровень эндогенного Г-КСФ, циркулирующего в крови, возрастает [6, 11]. Наивысшие концентрации Г-КСФ обнаруживаются у больных с нейтропенией и коррелируют с повышением температуры тела.

Существуют противоречивые данные по клиническому эффекту рчГ-КСФ на течение инфекционных осложнений у пациентов. Так в исследовании [8] при введении рчГ-КСФ больным с нейтропенией отмечено уменьшение потребности во введении парентеральных антибиотиков у 37 % пациентов по сравнению с 58 % для группы плацебо. Одновременно с этим значительно снижалось количество случаев заболеваний, связанных с госпитальной инфекцией. Установлено, что при назначении рчГ-КСФ усиливалась фагоцитарная активность НЛ у больных СПИДом [12, 20] и у онкологических пациентов [14, 16], тогда как в другом исследовании [13], авторы не выявили никаких эффектов на функциональную активность (хемотаксис, дегрануляцию, микробицидность) НЛ доноров.

В настоящее время нет единого мнения по действию терапии с использованием как рчГ-КСФ, так и его комбинаций с антибиотиками на антимикробную активность НЛ у онкологических больных с фебрильной нейтропенией. В данной работе изучалось образование АФК нейтрофилами больных раком молочной железы (РМЖ) с фебрильной нейтропенией в процессе терапии с использованием рчГ-КСФ и цефтриаксона.

Материалы и методы исследования

Характеристика доноров и пациентов. Для решения поставленных задач проводилось сравнительное изучение образования АФК нейтрофилами

периферической крови доноров и онкологических пациентов. Группа доноров состояла из 100 человек (средний возраст — 38,5 лет). Группа пациентов включала больных раком молочной железы IV ст. ($n = 10$, женщины, средний возраст — 52 года), получавших курсы ПХТ (от 5 до 12 курсов) с или без лучевой терапии (СОД 40 Гр). После курса химиолучевой терапии у больных наблюдалась фебрильная нейтропения III–IV ст. по шкале ВОЗ. У этих пациентов очаги инфекции не выявлялись, посевы крови были отрицательными. Больные получали рчГ-КСФ (филграстим) в дозе 5 мкг/кг массы тела пациента подкожно 1 раз/сут и цефтриаксон 2 г в/в \times 1 раз/сут. Продолжительность терапии составляла от 3 до 6 дней. Образование АФК нейтрофилами больных определяли до ПХТ (0 ч) и через 24; 72 и 144 ч после начала терапии.

Оценка образования АФК нейтрофилами методом хемилюминесценции (ХЛ). Функциональную активность НЛ изучали по их способности образовывать АФК при инкубации с опсонизированным зимозаном (ОЗ), форбол-12-миристан-13-ацетатом (РМА) и N-формил-метилонил-лейцил-фенилаланином (ФМЛП).

Продукцию АФК нейтрофилами регистрировали с помощью хемилюминометра LKB 1251 (Финляндия). Люминол-усиленная хемилюминесценция (ЛХЛ) регистрировала весь пул АФК и отражала суммарную активность миелопероксидазы (МПО) и НАДФН-оксидазы, а люцегинин-усиленная ХЛ (ЛЦХЛ) измеряла образование супероксидного анион-радикала (O_2^-) и оценивала активность НАДФН-оксидазы. Нейтрофилы активировали ОЗ, РМА, ФМЛП. Хемилюминесценцию оценивали по следующим параметрам: $A_{\text{сн}}$ — среднее значение амплитуды спонтанной ХЛ (измеренное за 15 мин); $A_{\text{инд}}$ — максимальное значение амплитуды индуцированной ХЛ (измеренное за 140 мин); $S_{\text{сн}}$ — светосумма спонтанной ХЛ (измеренная за 15 мин); $S_{\text{инд}}$ — светосумма реактивной ХЛ (измеренная за 140 мин). Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ Excel (Microsoft, США), Statistica 6,0 (Statsoft, Знс., США). Достоверность различий сравниваемых величин оценивалась с помощью параметрического t -критерия Стьюдента; непараметрического T - и W -критерия Вилкоксона. Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Обработка ХЛ данных проводилась на компьютере IBM PC с использованием программы «Luminograf», разработанной в Томском НИИ онкологии Е. В. Борунтовым, И. А. Шепеткиным, Е. С. Чердынцевым и Н. В. Чердынцевой.

Для выполнения исследований в работе использовался декстран Т-500 («Pharmacia», Швеция); фикокол-400 («Pharmacia», Швеция); урографин 76 % («Shering», Германия); люминол («Sigma», США); зимозан («Sigma», США); люцегинин («Sigma», США); N-формил-метионил-лейцил-фенилаланин («Sigma», США); форбол-12-миристан-13-ацетат («Sigma», США).

Результаты и обсуждение

В процессе терапии рГ-КСФ и цефтриаксоном у пациентов наблюдалось постепенное увеличение абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) в периферической крови относительно начальных значений, которое достигало максимальной величины на 3-й день лечения и превышало норму. Через 144 ч после начала терапии АЧН постепенно снижалось до нормальных показателей. Изменение образования АФК нейтрофилами больных в процессе терапии рГ-КСФ и цефтриаксоном имело сложный характер. На рис. 1 – 4 приведены данные по ХЛ нейтрофилов (%) относительно значений для доноров (норма) до, в процессе и после окончания терапии. Следует отметить, что образование АФК не активированными и активированными НЛ пациентов имело свои закономерности.

Действие терапии с использованием рГ-КСФ и цефтриаксона на образование АФК не активированными НЛ пациентов. На первом этапе исследования изучалась способность не активированных НЛ больных генерировать АФК. До начала терапии средняя амплитуда и светосумма для спонтанной ЛХЛ и ЛЦХЛ нейтрофилов были снижены относительно нормы на 71 %; 80 % и 87 %; 93 % ($p < 0,05$), соответственно.

Через 24 ч после начала терапии (рис. 1 а, б) образование АФК не активированными НЛ достоверно возросло по сравнению с начальными показате-

лями: $A_{\text{сп}}$ и $S_{\text{сп}}$ для ЛХЛ в 5,5 и 5 раз, соответственно; Асп для ЛЦХЛ в 5,5 раза. В тоже время, суммарная генерация O_2^- имела только тенденцию к увеличению (рис. 1 б).

Через 72 ч после начала терапии показатели для ЛХЛ продолжали увеличиваться: $A_{\text{сп}}$ и $S_{\text{сп}}$ возросли относительно начальных показателей в 7,4 и 6 раз ($p < 0,05$), соответственно. Рост ЛХЛ наблюдался и через 144 ч: светосумма и амплитуда для спонтанной ЛХЛ достоверно превышали начальные показатели в 6,5 и 9 раз ($p < 0,05$) и были выше нормы на 29 % и 165 %, соответственно (см. рис. 1 а, б).

Как видно из рис. 1 б, суммарное образование O_2^- не активированными НЛ через 72 и 144 ч после начала курса терапии оставалось выше начального уровня в 2 раза ($p < 0,05$), тогда как одномоментная генерация O_2^- снижалась по сравнению с параметрами в процессе лечения, но была достоверно выше начальных значений в 2,8 раза (см. рис. 1 а).

Таким образом, показатели ХЛ не активированных НЛ пациентов до начала терапии рГ-КСФ и цефтриаксоном были достоверно снижены относительно нормы (см. рис. 1 а, б), что свидетельствует о существенном уменьшении функциональной активности не активированных НЛ пациентов после проведенных курсов ПХТ и лучевой терапии. В процессе терапии генерация АФК увеличивалась. После отмены препаратов, МПО-зависимое образование АФК продолжало возрастать, и показатели для спонтанной ЛХЛ превышали значения для доноров. Тогда как НАДФН-зависимое образование АФК не превышало нормальные показатели, но было выше начального уровня (см. рис. 1 а, б). Следует отметить, что после окончания курса лечения наблюдалось сохранение эффекта проводимой терапии в течение нескольких дней, в основном для МПО-зависимого образования АФК не активированными НЛ.

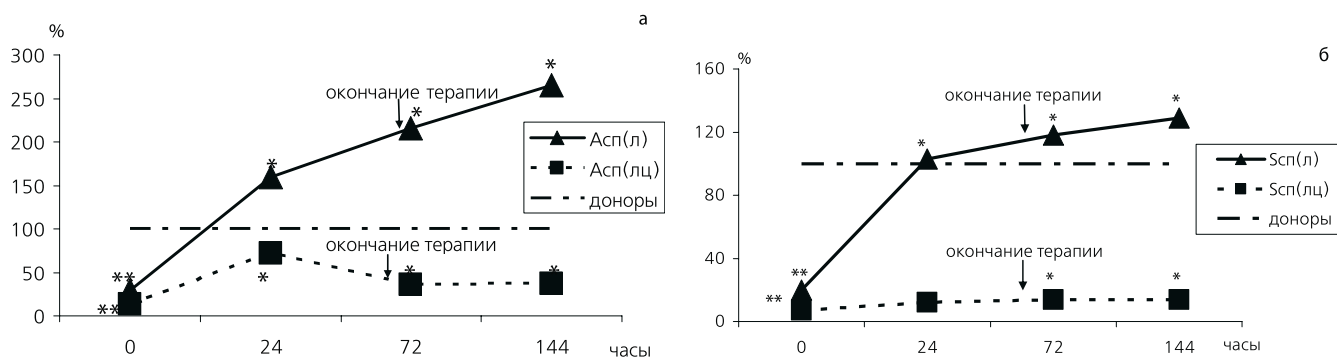


Рис. 1. Изменение среднего значения амплитуды (а) и светосуммы (б) для спонтанной ЛХЛ и ЛЦХЛ в нейтрофилах больных РМЖ при терапии рГ-КСФ и цефтриаксоном относительно значений для доноров

* Достоверность различия с соответствующими параметрами начальной точки ($p < 0,05$).

** Достоверность различия с соответствующими параметрами для доноров ($p < 0,05$).

Действие терапии рГ-КСФ и цефтриаксоном на генерацию АФК нейтрофилами, стимулированными ФМЛП. Известно, что существуют различные пути активации кислородного взрыва в НЛ, которые зависят от вида стимулирующего агента. На поверхности НЛ имеются рецепторы к N-формилметионилпептидам — хемотактантам бактериального происхождения, способным вызывать в НЛ ряд метаболических сдвигов, ответственных за образование АФК, дегрануляцию, хемотаксис [2]. Для изучения КЗАА нейтрофилов, в ответ на эти факторы, НЛ стимулировали ФМЛП-синтетическим аналогом продуктов метаболизма бактерий. Эффект этого активатора связан с рецепторзависимой активацией Ca^{2+} -мобилизирующего сигнального пути. Как видно из рис. 2 а, б, до начала терапии максимальная амплитуда и светосумма для индуцированной ЛХЛ были ниже нормы на 96 % и 92 % ($p < 0,05$), а для индуцированной ЛЦХЛ — на 70 % и 69 % ($p < 0,05$), соответственно. Таким образом, генерация АФК нейтрофилами больных, связанная с МПО и НАДФН-оксидазой, была значительно ниже нормы, и в большей степени обуславливалась снижением МПО-зависимой антимикробной активности.

Через 24 ч после начала курса терапии наблюдалось достоверное увеличение максимальной амплитуды и светосуммы для ЛХЛ в 8,3 и 2,5 раза, соответственно, по сравнению с начальными уровнями, а светосуммы для ЛЦХЛ — в 2,6 раза ($p < 0,05$). В тоже время, амплитуда для ЛЦХЛ не изменилась относительно исходных значений (рис. 2 а). Полученные экспериментальные данные согласуются с работой [21], в которой показано, что после введения донорам рГ-КСФ сигнал ЛЦХЛ нейтрофилов, активированных ФМЛП, увеличивался по сравнению с начальными показателями.

После завершения курса терапии рГ-КСФ и цефтриаксоном светосумма для ЛХЛ не изменялась по сравнению со значениями, полученными во время проведения терапии и достоверно превышала начальные показатели в 2,5 раза (см. рис. 2 б), тогда как амплитуда для ЛХЛ возросла по сравнению с начальным уровнем в 25 раз и достигала значений ХЛ для доноров (см. рис. 2 а). Через 144 ч после начала терапии МПО-зависимая генерация АФК нейтрофилами больных превышала начальные значения: $S_{инд}$ и $A_{инд}$ в 6 и 16 раз ($p < 0,05$), соответственно, но оставались ниже показателей для нормы (см. рис. 2). Полученные данные согласуются с результатами работы [10], в которой отмечено увеличение сигнала ЛХЛ в НЛ, предварительно обработанных рГ-КСФ при их стимуляции ФМЛП и ОЗ. В этой работе авторы установили, что рГ-КСФ усиливает внеклеточный выброс АФК нейтрофилами, стимулированными ФМЛП.

Как видно из рис. 2 а, б, одномоментное образование O_2^- нейтрофилами больных после завершения курса терапии продолжало увеличиваться и превышало начальные значения в 1,4 раза ($p < 0,05$), а через 144 ч после начала лечения — в 1,7 раза ($p < 0,05$). Тогда как суммарное образование O_2^- через 72 часа после начала терапии не отличалось от начальных значений, но через 144 ч отмечалась тенденция к его увеличению (см. рис. 2 б). А. Ohsaka и соавт. [14] и А. Lindemann и соавт. [16] также наблюдали увеличение образование O_2^- после рГ-КСФ терапии у больных с солидными опухолями при стимуляции нейтрофилов ФМЛП.

При росте новообразований происходит нарушение продукции цитокинов в организме больного, что может приводить к нарушению цитокиновой регуляции иммунной системы. Полученные экспериментальные данные ХЛ анализа свидетельствуют о том, что при терапии с использованием

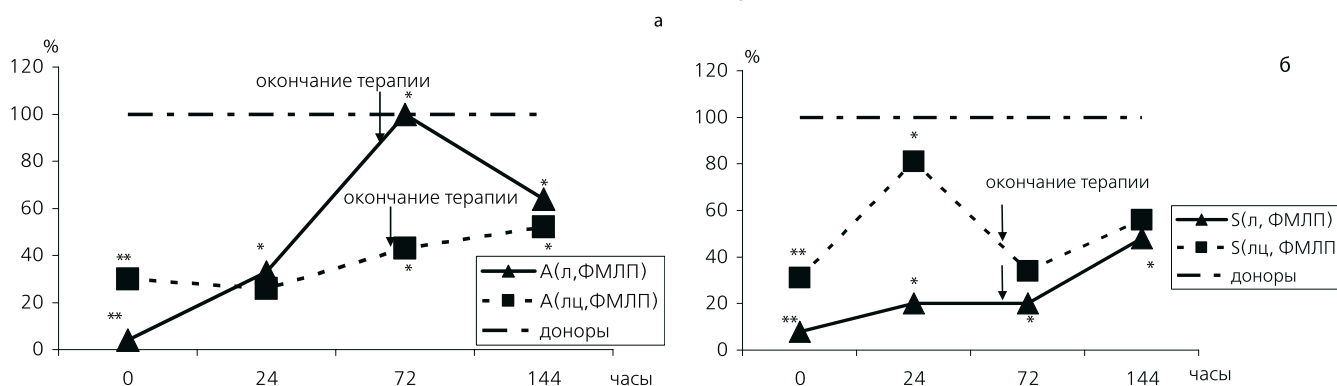


Рис. 2. Изменение индуцированных максимальных амплитуд (а) и светосуммы (б) для ЛХЛ и ЛЦХЛ при стимуляции ФМЛП нейтрофилов больных РМЖ при терапии рГ-КСФ и цефтриаксоном относительно значений для доноров

* Достоверность различия с соответствующими параметрами начальной точки ($p < 0,05$).

** Достоверность различия с соответствующими параметрами для доноров ($p < 0,05$).

рчГ-КСФ и цефтриаксона увеличивается МПО- и НАДФН-зависимая антимикробная активность НЛ больных в ответ на ФМЛП. Это происходит предположительно, за счет изменения количества и/или активности рецепторов к ФМЛП. После окончания терапии МПО- и НАДФН-зависимая генерация АФК нейтрофилами превышала начальные уровни (см. рис. 2 а, б), что указывает на сохранение эффекта терапии на реактивность НЛ в течение нескольких дней после ее окончания.

Действие терапии с применением рчГ-КСФ и цефтриаксона на генерацию АФК нейтрофилами, стимулированными РМА. Для оценки состояния сигнальных путей НЛ, связанных с участием протеинкиназы-С (ПК-С) в регуляции активности НАДФН-оксидазы, НЛ стимулировали РМА — активатором ПК-С.

При стимуляции РМА нейтрофилов, взятых у больных до начала терапии, выявлялось снижение светосуммы и амплитуды для индуцированной ЛХЛ по сравнению с нормой на 95 % ($p < 0,05$) и 53 % ($p > 0,05$), а ЛЦХЛ на 79 % и 68 % ($p < 0,05$), соответственно, что указывало на уменьшение МПО- и НАДФН-зависимого образования АФК.

Из рис. 3 а, б видно, что через 24 ч после начала терапии $A_{\text{инд}}$ для ЛЦХЛ не изменялась относительно начального уровня, а $S_{\text{инд}}$ для ЛЦХЛ имела тенденцию к увеличению по сравнению с начальными значениями, тогда как $A_{\text{инд}}$ и $S_{\text{инд}}$ для ЛХЛ увеличивались в 2,3 и 8 раз, соответственно ($p < 0,05$).

После завершения терапии МПО-зависимое образование АФК нейтрофилами пациентов превышало исходные значения по светосумме для ЛХЛ в 8,4 ($p < 0,05$), тогда как максимальная амплитуда не изменялась. Через 144 ч после начала терапии $A_{\text{инд}}$ и $S_{\text{инд}}$ для ЛХЛ оставались выше начальных значений в 2,4 и 4 раза ($p < 0,05$), соответственно, тогда как генерация O_2^- через 24 и 72 ч снизилась до исходного уровня (рис. 3 а, б).

Таким образом, в процессе терапии с использованием рчГ-КСФ и цефтриаксона НАДФН-зависимое образование АФК значительно не изменялось, тогда как МПО-зависимое увеличивалось в процессе терапии и после ее завершения оставалось выше начальных значений. Наши данные согласуются с работой [16], в которой показано, что в течение курса рчГ-КСФ терапии в НЛ у больных с солидными опухолями не изменялось образование O_2^- в ответ на РМА. Другие исследователи [22] также отметили, что после введения донорам рчГ-КСФ, в НЛ, стимулированных РМА, не происходит увели-

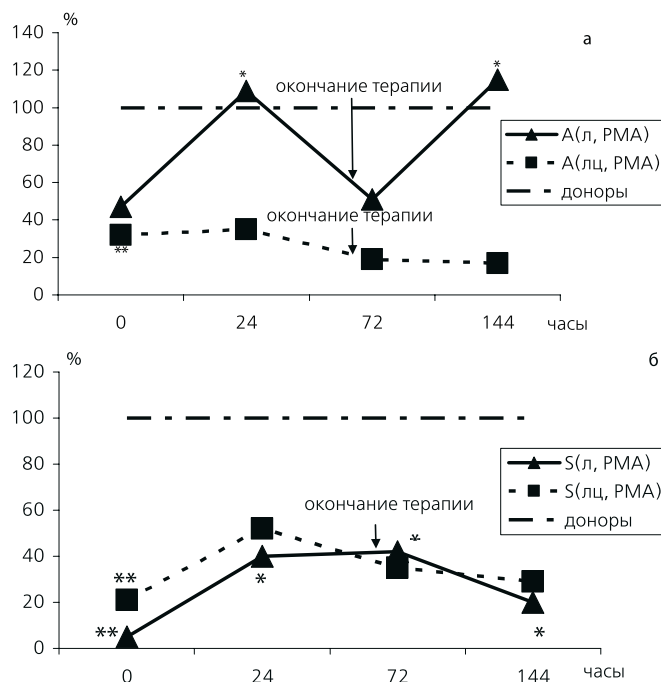


Рис. 3. Изменение индуцированных максимальных амплитуд (а) и светосуммы (б) для ЛХЛ и ЛЦХЛ при стимуляции РМА нейтрофилов больных РМЖ при терапии рчГ-КСФ и цефтриаксоном относительно значений для доноров

* Достоверность различия с соответствующими параметрами начальной точки ($p < 0,05$).

** Достоверность различия с соответствующими параметрами для доноров ($p < 0,05$).

чения генерации O_2^- . Анализ полученных данных свидетельствуют о том, что активность протеинкиназы-С практически не изменяется под действием проведенной терапии и остается ниже нормы.

Действие терапии с использованием рчГ-КСФ и цефтриаксона на генерацию АФК нейтрофилами, стимулированными опсонизированным зимозаном. Для изучения КЗАА НЛ, связанной с фагоцитозом, клетки активировали опсонизированным зимозаном, полученным из стенок дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Как видно из рис. 4 а, б, до начала курса терапии ЛХЛ и ЛЦХЛ нейтрофилов, стимулированных ОЗ были снижены в равной степени: $S_{\text{инд}}$ и $A_{\text{инд}}$ для ЛХЛ на 86 % и 95 % ($p < 0,05$), а для ЛЦХЛ на 86 % и 95 % ($p < 0,05$), соответственно. Снижение МПО- и НАДФН-зависимого синтеза АФК нейтрофилами больных можно объяснить истощением резервных возможностей клеток на фоне развивающейся патологии и проводимого противоопухолевого лечения.

Через 24 ч после начала курса лечения (см. рис. 4 а, б) наблюдалось увеличение $S_{\text{инд}}$ и $A_{\text{инд}}$ относительно начального уровня: для ЛХЛ в 2,4 и 6,4 раза ($p < 0,05$), а для ЛЦХЛ в 2 ($p > 0,05$) и 5,2 раза ($p < 0,05$), соответственно. Полученные результаты не согласуются с данными исследования [13], в котором не

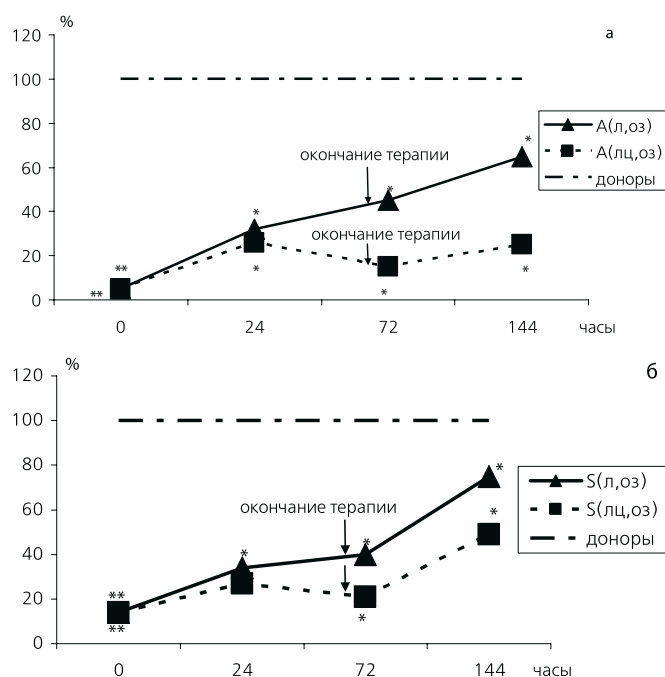


Рис. 4. Изменение индуцированных максимальных амплитуд (а) и светосуммы (б) для ЛХЛ и ЛЦЛ при стимуляции ОЗ нейтрофилов больных РМЖ при терапии рГ-КСФ и цефтриаксоном относительно значений для доноров

* Достоверность различия с соответствующими параметрами начальной точки ($p < 0,05$).

** Достоверность различия с соответствующими параметрами для доноров ($p < 0,05$).

наблюдалось никаких изменений в образовании O_2^- нейтрофилами, стимулированными ОЗ, в процессе введения рГ-КСФ здоровым донорам. В то же время *Y. Katsura* и соавт. показали [10], что в НЛ доноров, предварительно обработанных рГ-КСФ, увеличивается сигнал ЛХЛ (ОЗ). Выявленные расхождения, по-видимому, можно объяснить различными условиями проведения экспериментов.

Через 72 ч после начала курса терапии МПО-зависимое образование АФК нейтрофилами продолжало увеличиваться — $A_{инд}$ и $S_{инд}$ для ЛХЛ были достоверно выше начальных значений в 9 и 2,9 раза, соответственно. Следует отметить, что после отмены препаратов (144 ч после начала терапии) максимальная амплитуда и светосумма для ЛХЛ приближались к значениям для доноров и превышали начальные данные в 13 и 5,3 раза ($p < 0,05$), соответственно (см. рис. 4 а, б).

В то же время, НАДФН-зависимое образование АФК через 72 ч после начала лечения снизилось относительно значений, полученных в процессе терапии, но оставалось выше начальных величин: $A_{инд}$ и $S_{инд}$ для ЛЦЛ в 3 и 1,5 раза ($p < 0,05$), соответственно. После отмены препаратов (144 ч после начала терапии) одномоментная и суммарная генерация O_2^- достоверно превышала начальные данные в 5 и 3,5 раза, соответственно.

Полученные данные по ХЛ свидетельствуют о том, что после окончания курса ПХТ отмечалось снижение общей способности НЛ больных продуцировать АФК в процессе фагоцитоза ОЗ по сравнению с контролем. Нарушение кислородзависимых механизмов антимикробной активности НЛ является одним из предрасполагающих факторов развития инфекционных осложнений у этих больных.

После окончания курса лечения с использованием рГ-КСФ и цефтриаксона у больных РМЖ с фебрильной нейтропенией наблюдалось увеличение МПО- и НАДФН-зависимой антимикробной активности НЛ. Следует особо подчеркнуть, что проводимая терапия в большей степени усиливала МПО-зависимую генерацию АФК нейтрофилами пациентов и воздействовала на сигнальные пути, которые слабо зависят от внутриклеточного обмена $[Ca^{+2}]$ и активации ПК-С.

Литература:

1. *Маянский А. Н., Маянский Д. Н.* Очерки о нейтрофиле и макрофаге. — Новосибирск: Наука, 1983. — 255 с.
2. *Долгушин И. И., Бухарин О. В.* Нейтрофилы и гомеостаз. — Екатеринбург: УрО РАН, 2001. — 278 с.
3. *Allen R. C.* Phagocytic leukocyte oxygenation activities and chemiluminescence: a kinetic approach to analysis. *Meth Enzym.* 1984; 133: 449–93.
4. *Babior B. M.* NADPH oxidase: an update. *Blood.* 1999; 93(5): 1464–76.
5. *Balazovich K. J., Almeida H. I., Boxer L. A.* Recombinant human G-CSF and GM-CSF prime human neutrophils for superoxide production through different signal transduction mechanisms. *J Lab Clin Med.* 1991; 118(6): 576–84.
6. *Cebon J., Layton J. E., Maher D., Morstyn G.* Endogenous hemopoietic growth factors in neutropenia and infection. *Br J Haematology.* 1994; 86: 265–74.
7. *Clark R. A.* Activation of the neutrophil respiratory burst oxidase. *J Inf Dis.* 1999; 179 (Suppl. 2): 309–17.
8. *Geller R. B.* The Use of cytokines in the treatment of patients with acute myelocytic leukemia. *Top Supp Care Oncology.* 1997; 2(23): 4–7.
9. *Hampton M. B., Kettle A. J. and Winterbourn C. C.* Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase and bacterial killing. *Blood.* 1998; 92(9): 3007–17.
10. *Katsura Y., Tsuru S., Noritake M., Kayashima S., Wakiyama H., Shinomiya N., Shinomiya M., Rokutanda M.* Granulocyte colony – stimulating factor enhances the extracellular emission of reactive oxygen from neutrophils stimulated with formylmethionylleucylphenylalanine. *Cell Immunol.* 1993; 148(1): 10–7.
11. *Kawakami M., Tsutsumi H., Kumakawa T. et al.* Levels of serum granulocyte colony – stimulating factor in patients with infection. *Blood.* 1990; 76: 1962–4.
12. *Kuritzkes D. R.* Neutropenia, neutrophil dysfunction, and bacterial infection in patients with human immunodeficiency virus disease: the role of granulocyte colony – stimulating factor. *Clin Infect Dis.* 2000; 30(2): 256–60.
13. *Leavey P. J., Sellins K. S., Thurman G., Elsi D. et al.* In vivo treatment with granulocyte colony – stimulating factor results in divergent effects on neutrophil functions measured *in vitro*. *Blood.* 1998; 92(11): 4366–74.

14. Lindemann A., Herrmann F., Oster W., Haffner G., Meyenburg W., Souza L. M., Mertelsmann R. Hematologic effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients with malignancy. *Blood*. 1989; 74(8): 2644–51.
15. Natarajan U., Brummer E., and Stevens D. A. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on the candidacidal activity of polymorphonuclear neutrophils and their collaboration with fluconazole. *Antimicrob Ag Chem*. 1997; 41(7): 1575–78.
16. Ohsaka A., Kitagawa S., Sakamoto S., Miura Y., Takanashi N., Takaku F., Saito M. In vivo activation of human neutrophil functions by administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients with malignant lymphoma. *Blood*. 1989; 74(8): 2743–2748.
17. Okada Y., Kawagishi M., and Kusaka M. Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on human neutrophil adherence in vitro. *Experientia*. 1990; 46: 1050–52.
18. Rodriguez-Adrian L. J., Graziutti M. L., Rex J. H. and Anaissie E. J. The potential role of cytokine therapy for fungal infections in patients with cancer: is recovery from neutropenia all that is needed? *Clin Inf Dis*. 1998; 26: 1270–8.
19. Root R. and Dale D. C. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: comparisons and potential for use in the treatment of infections in nonneutropenic patients. *J Inf Dis*. 1999; 179 (Suppl. 2): 342–52.
20. Vecchiarelli A., Monari C., Baldelli F., Pietrella D., Retini C., Tascini C., Francisci D., Bistoni F. Beneficial effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on fungicidal activity of polymorphonuclear leukocytes from patients with AIDS. *J Infect Dis*. 1995; 171: 1448–54.
21. Volk J., Kleine H.-D., Buthmann U., Freund M. Oxidative burst measurement in patients treated with cytostatics: influence of G-CSF and role as a prognostic factor. *Ann. Hematol*. 2000; 79: 187–97.
22. Yuo A., Kitagawa S., Ohsaka A., Ohta M., Miyazono K., Okabe T., Urabe A., Saito M., Takaku F. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor as an activator of human granulocytes: potentiation of responses triggered by receptor-mediated agonists and stimulation of C3bi receptor expression and adherence. *Blood*. 1989; 74(6): 2144–9.



4-я Международная конференция «Инфекции и сопроводительная терапия в онкологии»

состоится 18–19 мая 2006 г.

Конференц-зал НИИ КО РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

www.netoncology.ru

supportcare@list.ru

Тел. 007-095-324-18-40, факс 007-095-324-18-30

Требования к рукописям статей, направляемых для публикации в журнале

- Рукопись предоставляется в электронном варианте (в виде единого файла Word) с прилагаемой бумажной распечаткой.
- Иллюстрации (рисунки, графики, схемы) предоставляются в виде отдельных файлов (разрешение не менее 300 dpi) с прилагаемой бумажной распечаткой.
- Интервал между строк – полуторный.
- Выравнивание по левому краю, без абзацных отступов.
- Таблицы оформляются линиями стандартной толщины, без дополнительного форматирования.
- Основной текст должен быть набран одним шрифтом одного размера (например, Times New Roman, 12)
- Полужирным выделяются только заголовки и подзаголовки.
- Все картинки и схемы называются рисунками (кроме таблиц).
- В десятичных дробях ставится запятая.
- Латинские буквы не должны стоять вплотную с русскими не должны заменяться русскими. Например, Т-лимфоциты, рН, гепатиты В и С (Т, рН, В и С должны быть латинскими)
- Не вводится лишних сокращений (если термин встречается не слишком часто, писать полностью). Это не относится к общепринятым сокращениям (например, АД, в/в, ЦНС, АКТГ)
- Резюме статьи должно быть объемом $1/2 - 1/3$ страницы.
- Ссылки на литературу даются в виде цифр в квадратных скобках.
- В списке литературы источники указываются в алфавитной последовательности по фамилиям авторов. Сначала русские, затем – иностранные.
- Список литературы не должен превышать 30 источников (за исключением обзорных статей)
- В качестве образца оформления списков литературы см. текущие номера нашего журнала