

2/2006

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. 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

Возможности лечения и профилактики печеночной
токсичности у онкологических больных 2
Ларионова В.Б., Рябухина Ю.Е., Косухина Н.В.

ЛЕКЦИИ

НЕОПУХОЛЕВЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ
БОЛЬНЫХ: Этиология, патогенез, клинические признаки 15
Кассиль В.Л.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Профилактика нарушений системы гемостаза и послеопера-
ционных тромботических осложнений у больных опухолями
опорно-двигательного аппарата 28
Сомонова О.В., Маджуга А.В., Елизарова А.Л., Свиридова С.П.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка элиминации цитокинов и других белковых
фракций при проведении гемофильтрации
онкологическим больным с сепсисом 34
*Вохминова Д.В., Громова Е.Г., Доненко Ф.В., Киселевский М.В.,
Курмуков И.А., Кузнецова Л.С.*

Образование активных форм кислорода нейтрофилами
больных раком пищевода и желудка до и после
оперативного вмешательства 41
*Никифорова З.Н., Шевченко В.Е., Волкова З.В.,
Гудошникова О.В., Дмитриева Н.В., Арноцкая Н.Е.*

**Статьи, опубликованные в журнале
«Сопроводительная терапия в онкологии»
в 2005 г. 49**

На первой странице обложки – «Союз Медицины и Хирургии»,
потолочная фреска анатомического театра Антонио Скарпы, Университет г. Павия, Италия

УДК 616 – 006 – 053 : 616.36 – 097.3 : 08

Возможности лечения и профилактики печеночной токсичности у онкологических больных

В.Б. Ларионова, Ю.Е. Рябухина, Н.В. Косухина
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Представлен подробный анализ современной литературы по лечению и профилактике гепатотоксичности у онкологических больных. Авторы останавливаются на механизмах лекарственного повреждения печени, препаратах, используемых в терапии токсических поражений печени, а также приводят результаты собственного опыта лечения печеночно-клеточной недостаточности препаратом S-адеметионин (Гептрал).

(Ключевые слова: лекарственные повреждения печени; печеночно-клеточная токсичность; желтуха; холестаза; печеночная энцефалопатия)

Лекарственные поражения печени составляют около 10 % всех побочных реакций, связанных с применением фармакологических препаратов. Поскольку печень — один из основных звеньев биотрансформации цитостатиков, ее лекарственные поражения возникают, по-видимому, даже чаще, чем о том свидетельствует официальная медицинская статистика.

Пациенты онкологического профиля представляют собой особый контингент больных. Данное обстоятельство обусловлено несколькими факторами: нередко латентным течением опухолевых поражений печени; токсическим воздействием полихимиотерапии (ПХТ); глубокой иммуносупрессией, обусловленной как самой опухолью, так и лечением; часто неадекватной трактовкой клинической симптоматики и клинико-лабораторных показателей на фоне инфицирования вирусами гепатитов.

Развитие опухолевого процесса в организме сопровождается нарушением всех видов метаболизма [9]. Одной из основных причин структурно-функциональных нарушений гепатоцитов является синдром эндотоксикоза, развивающийся в резуль-

тате опухолевой интоксикации, присоединяющихся бактериальных и вирусных инфекций, а также массивного лизиса опухолевой ткани в ответ на введение противоопухолевых препаратов [3; 10; 18; 21; 25; 27]. Печень является и тем органом, где метаболизируется большинство цитостатиков [24; 30; 37]. В литературе накопилось значительное количество данных, демонстрирующих участие монооксигеназ печени в их метаболизме [34; 35; 36]. Снижение эффективности этой ферментной системы приводит к увеличению токсичности цитостатиков. Негативной стороной использования противоопухолевых препаратов является и то, что большинство из них обладают низкой селективностью действия, что обуславливает возникновение побочных эффектов [1; 2; 5; 8; 23; 27; 31; 33; 44] и ограничивает достижение максимального лечебного эффекта. Следует отметить, что цитостатики могут во много раз усиливать чувствительность к эндотоксину [5]. Поскольку возможность выведения вредных для печени веществ в этих условиях достаточно проблематична, противоопухолевые агенты могут оказать кумулятивное токсическое действие на ее функциональное состояние [17; 27; 28; 35].

Метаболизм лекарственных препаратов в печени можно, хотя и несколько условно, разделить на три фазы:

1 фаза — метаболизм с участием системы микросомальной фракции гепатоцитов, монооксигеназ, цитохром-С-редуктазы и цитохрома P450. Универсальным кофактором в этих системах служит восстановленный никотинамиддинуклеотидфосфат (NADP);

2 фаза — биотрансформация, которой подвергаются лекарства или их метаболиты. Сущность данной фазы состоит в конъюгации метаболитов с эндогенными молекулами. При этом следует подчеркнуть, что ферментные системы, обеспечивающие эту конъюгацию, не являются специфичными для печени, однако обнаруживаются в ней в достаточно высокой концентрации;

3 фаза — активный транспорт и экскреция биотрансформированных продуктов с желчью и мочой.

При печеночной недостаточности оказываются угнетенными в той или иной степени все функции печени, но, как показывают клинические наблюдения, самым серьезным является нарушение ее детоксикационной способности [3; 9; 22]. Особую роль в детоксикационных процессах играет группа связанных с глутатионом ферментов — глутатионтрансферазы, которые катализируют реакцию конъюгирования тиоловых групп глутатиона с токсическими веществами [6; 46]. Существует несколько типов глутатионтрансфераз, среди которых основное значение имеют изоферменты AI, MI и PI, кодируемые соответственно генами *GSTAI*, *GSTMI*, *GSTPI*. Эти гены подвержены полиморфизму, причем ферменты, кодируемые полиморфными аллелями, существенно различаются по активности и детоксикационной способности. Это имеет большое значение для переносимости ПХТ [15]. Центральным участком собственной системы детоксикации является цитохром P450, с помощью которого осуществляется окисление большого числа лекарственных соединений, в том числе и цитостатиков [30; 37; 39; 47]. Система цитохрома P450 представлена семейством гемопротеинов и располагается в эндоплазматической сети гепатоцитов. В настоящее время идентифицировано как минимум 55 изоферментов системы P450, каждый из которых кодируется отдельным геном. Превращение лекарств в печени у человека обеспечивают цитохромы, относящиеся к трем семействам: P450 I, II, III. Каждый цитохром способен метаболизи-

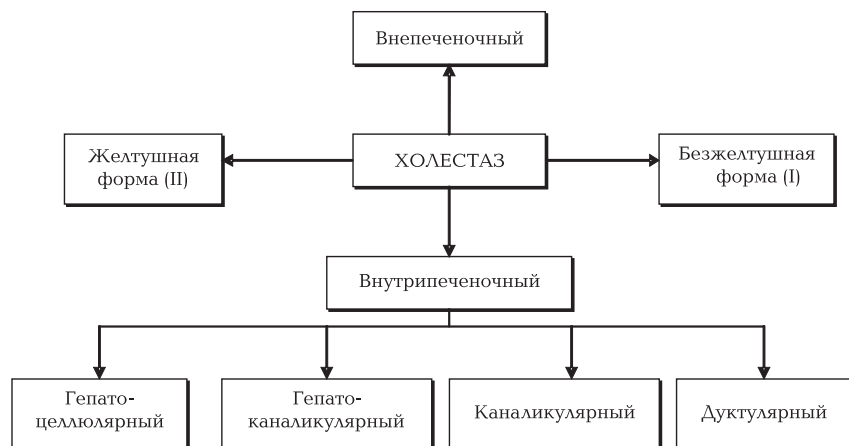
ровать несколько лекарств. Однако не все лекарственные препараты способны метаболизироваться через систему печеночных ферментов, подвергаясь дальнейшей биотрансформации. К настоящему времени изучены и иные механизмы повреждения печени при приеме лекарственных препаратов, например механизм иммунной гепатотоксичности. Лекарственное вещество или его метаболит может оказаться гаптеном для белков печеночной паренхимы, вызывая ее иммунное повреждение.

Важное место в развитии поражения клеточных мембран принадлежит активации процессов свободного перекисного окисления липидов (СПОЛ), снижению антиоксидантной защиты и повышению активности лизосомальных ферментов [4; 9; 10; 16]. Генерация активных форм кислорода (АФК) в условиях окислительного стресса приводит не только к активации СПОЛ, но и к окислительной модификации белков. Внутриклеточный уровень окисленных белков, отражающий баланс между скоростями окисления и деградации окисленных белков, рассматривается как один из факторов регуляции синтеза белков, нарушение которого может играть определенную роль в процессах эндотоксикоза. Многочисленными клиническими и экспериментальными исследованиями установлено, что при любом патологическом процессе может возникнуть декомпенсация защитных и регуляторных систем организма, в результате чего нарушается внутриклеточный обмен. Разбалансировка общего гомеостаза способствует накоплению токсических продуктов обмена, оказывающих негативное влияние на течение биохимических процессов и играющих важную роль в формировании клинического синдрома эндогенной интоксикации, что существенно влияет на структурно-функциональное состояние печени, обуславливая возникновение серьезных побочных эффектов.

Спектр клинко-морфологических поражений печени при цитостатической терапии опухолей очень широк. Выделяют три основных группы гепатотоксических осложнений: гепатопатии, токсические гепатиты, циррозы печени.

В зависимости от вида повреждения, продолжительности и интенсивности повреждающего воздействия выделены следующие морфологические варианты лекарственных поражений печени: некроз гепатоцитов III зоны ацинуса, некроз гепатоцитов I зоны ацинуса, митохондриальные цитопатии, фиброз, стеатогепатит, поражение сосудов, острый гепатит, хронический гепатит, реакции

гиперчувствительности, холестаза (канальцевый, паренхиматозно-канальцевый, внутрипротоковый, желчный сладж, склерозирующий холангит) (рис. 1), опухоли печени.



1. Холестаз без желтухи:
ЩФ (N), ЛАП (>N), ГТП (>N).

2. Холестаз без желтухи, но с повреждением гепатоцитов:
ЩФ (>N), ЛАП (>N), ГТП (>N),
АЛТ (>N), АСТ (>N), ГЛДГ (>N).

I.

1. Холестаз с желтухой:
ЩФ (>N), ГТП (N), билирубин (>N).

2. Холестаз с желтухой и повреждением гепатоцитов:
ЩФ (>N), ГТП (>N), билирубин (>N),
АЛТ (>N), АСТ (>N), ГЛДГ (>N).

II.

Рисунок 1. Варианты холестаза. Примечание: ЛАП — лейцин-аминопептидаза, ГЛДГ — глутамат-дегидрогеназа, ГТП — гамма-глутамин-транспептидаза

Некроз гепатоцитов III зоны ацинуса может возникнуть при применении парацетамола, салицилатов, кокаина. Повреждение гепатоцитов при этом типе лекарственного поражения печени обусловлено в основном активными метаболитами лекарств, имеющих высокую полярность. Эти промежуточные вещества оказывают выраженное алкилирующее или ацетилирующее действие, что сопровождается снижением внутриклеточной детоксикации и характеризуется значительным уменьшением содержания глутатиона. Глутатион — внутриклеточный небелковый тиол, обладающий полифункциональными свойствами, играет важную роль во многих внутриклеточных процессах, включая синтез белка, регуляцию и экспрессию генов кле-

точного цикла, восстановление гидроперекисей в процессах ПОЛ, а также, взаимодействуя с глутатион-S-трансферазой, играет важную роль в детоксикации ксенобиотиков. Эффект гепатотоксичности

парацетамола связан с действием не самого препарата, а его нестабильного метаболита, который в свою очередь инактивируется глутатионом. Когда истощаются запасы глутатиона, метаболит ковалентно связывается с белками плазмы, в результате чего образуются комплексы, вызывающие некроз. К особенностям клинического течения при этом типе лекарственного поражения печени следует отнести поражение других органов и систем, в частности почек, что выражается нарушениями их функций, вплоть до развития острой почечной недостаточности.

Некроз гепатоцитов I зоны ацинуса способны вызвать препараты железа и фосфорорганические соединения при приеме внутрь в больших дозах. В клинической картине отсутствуют выраженные признаки вовлечения в процесс почек, однако поражение пищеварительного тракта, выражающееся гастритом и энтеритом, наблюдается часто.

Митохондриальные цитопатии ассоциированы с приемом антибиотиков тетрациклинового ряда (доксикалин, метацилин), аналогов нуклеозидов, применяемых для лечения вирусных инфекций (диданозин, зальцитабин, зидовудин). Механизм токсического действия обусловлен воздействием лекарственных препаратов на митохондрии, а точнее, блокадой ферментов дыхательной цепи. С клинической точки зрения поражение характеризуется частым развитием гипераммониемии, лактат-ацидоза, гипогликемией, диспептического синдрома и полинейропатией. Морфологические особенности поражения печеночной паренхимы характеризуются некрозом гепатоцитов, в основном в III зоне.

Стеатогепатит чаще всего обусловлен применением синтетических эстрогенов, антагонистов ионов кальция, противомаларийных препаратов. Клинически поражение представлено очень широко — от бессимптомного повышения активности

трансаминаз до развития фульминантной печеночной недостаточности (последний вариант встречается в 2–6 % случаев лекарственного поражения данного типа). Кроме того, возможно присоединение стойкого холестатического синдрома.

Фиброз печени ассоциирован с применением цитостатиков, ретиноидов, соединений мышьяка. Фиброз той или иной степени выраженности, как морфологический процесс, развивается при повреждениях печеночной паренхимы практически любого типа. Однако, при некоторых вариантах лекарственного повреждения печени, данный морфологический признак может быть основным. При этом фиброзная ткань образуется преимущественно в перисинусоидальных пространствах, вызывая, в первую очередь, нарушение кровотока в синусоидах и в значительно меньшей степени нарушение функции гепатоцитов. Клиническим проявлением лекарственного поражения печени данного варианта является нецирротическая портальная гипертензия.

Поражение сосудов представлено несколькими морфологическими вариантами, в числе которых расширение синусоидов, пелиоз, вено-окклюзионная болезнь. Расширение синусоидов в основном локализуется в I зоне ацинуса и может наблюдаться при применении контрацептивов, анаболических стероидов и азатиоприна. Пелиоз — морфологический вариант лекарственного поражения печени, характеризующийся образованием крупных полостей, заполненных кровью. Такое повреждение печени может быть обусловлено применением контрацептивов, андрогенов, анаболических стероидов, антиэстрогеновых препаратов (тамоксифен), антигонадотропных препаратов. Вено-окклюзионная болезнь наиболее часто ассоциирована с приемом цитостатиков (циклофосфана, производных мочевины) и характеризуется повреждением, в первую очередь, мелких печеночных вен III зоны ацинуса, которые особенно чувствительны к токсическим агентам. Клинически поражение печени характеризуется ее увеличением и болезненностью, асцитом, при этом выраженность цитолиза и желтухи в начальной стадии незначительна. Возникновение вено-окклюзионного синдрома может быть связано также с облучением печени, при этом, помимо поражения сосудов, часто выявляют морфологическую картину острого гепатита.

Острый гепатит описан при использовании противотуберкулезных агентов (изониазид), аминокликозидов, противогрибковых препаратов (ке-

токоназол, флуконазол), андрогенов (флутамид). Поражение печени выявляют приблизительно через 5–8 дней после начала приема лекарственного препарата. Прогнозировать его развитие не представляется возможным. Клинически отличить поражение печени данного типа от острого вирусного гепатита не представляется возможным. Преджелтушный период характеризуется неспецифическими симптомами: анорексия, диспепсия, адинамия. В желтушном периоде наблюдается ахолия, потемнение мочи, гепатомегалия, коррелирующая с повышением активности трансаминаз. При отмене препарата, предположительно вызвавшего данные изменения, регресс клинической симптоматики проходит достаточно быстро, однако возможны случаи фульминантной печеночной недостаточности. Морфологическая картина лекарственного поражения печени данного типа неотличима от таковой при остром вирусном гепатите: возможно развитие некрозов, выраженность воспалительной инфильтрации различна в зависимости от активности заболевания.

Хронический гепатит по своим признакам напоминает аутоиммунный гепатит: отсутствуют маркеры вирусной инфекции, в некоторых случаях возможно обнаружение аутоантител. Следует подчеркнуть, что хронический лекарственный гепатит часто выявляется случайно, без диагностированного ранее эпизода острого гепатита. Морфологическая картина характеризуется в основном ацинарной и перипортальной локализацией поражений, содержанием большого количества плазматических клеток в инфильтрате, иногда выраженным фиброзом. Из лекарственных препаратов, способных вызвать поражение печени данного типа, можно отметить изониазид, нитрофураны, антибиотики.

Реакции гиперчувствительности могут быть вызваны сульфаниламидами, нестероидными противовоспалительными препаратами, антигистаминными средствами, противосудорожными средствами. Клиническая картина такого поражения печени многообразна: от проявлений обычного острого гепатита с умеренной активностью до высокоактивных форм с выраженной желтухой, артритами, кожным васкулитом, эозинофилией и гемолизом. Морфологическая картина также разнообразна: выраженные «пестрые» некрозы, частое вовлечение в процесс желчных канальцев, значительная эозинофильная инфильтрация печеночной паренхимы, иногда возможно формирование гранулем.

Основная причина развития канальцевого холестаза обусловлена приемом гормональных препаратов, содержащих циклопентанпергидрофенантроновое кольцо, таких как андрогенов, эстрогенов. Кроме того, данную патологию в печени могут вызвать анаболические стероиды, циклоспорин А. Патофизиология данного процесса сводится к уменьшению тока желчи, не зависящему от желчных кислот, подавлению Na^+ , K^+ -АТФазы, уменьшению проницаемости мембран синусоидов, нарушению плотности межклеточных контактов, снижению сократительной способности околоканальцевых микрофиламентов. К основным клиническим проявлениям относятся кожный зуд при незначительном уровне билирубина, транзиторное увеличение активности трансаминаз, в то время как повышение активности ЩФ регистрируется не всегда, часто она остается в пределах нормальных значений. Морфологическим признаком является сохраненная архитектоника печени, холестатический компонент затрагивает в основном III зону ацинуса с развитием слабовыраженной клеточной пиреакции.

При паренхиматозно-канальцевом холестазе отмечается более значительное повреждение гепатоцитов. Основные препараты, вызывающие данный тип поражения печени: сульфаниламиды, пенициллины, макролиды (эритромицин). Отличительной чертой является длительность холестатического синдрома (несколько месяцев или даже лет, несмотря на отмену препарата). Морфологическая картина представлена холестатическим компонентом, в большей степени в I–III зонах ацинуса, с выраженной клеточной реакцией, локализующейся преимущественно портально, при этом в инфильтрате обнаруживают эозинофилы в большом количестве, возможно также образование гранулем.

Основным морфологическим субстратом внутрипротокового холестаза является заполнение протоков и канальцев сгустками концентрированной желчи без воспалительной реакции в окружающих тканях. Сгустки содержат билирубин. Данное лекарственное поражение печени встречается очень редко (описывалась подобная реакция при приеме только бензоксипрофена, лечение которым в настоящее время запрещено).

Желчный сладж характеризуется в большей степени нарушением пассажа желчи, в основном по внепеченочным протокам. Этот феномен обусловлен нарушением, с одной стороны, транспорта желчных кислот в печени, с другой — экскреции

липидов с желчью. Изменение физико-химических свойств желчи сочетается с увеличением содержания кальциевых солей лекарственных препаратов. Клинически синдром часто протекает бессимптомно, но у некоторых больных может развиваться приступ желчной колики. Основные лекарственные препараты, применение которых ассоциировано с развитием сладж-синдрома — антибиотики цефалоспориновой группы (в первую очередь цефтриаксон и цефтазидим).

Основные причины развития склерозирующего холангита обусловлены введением противоопухолевых средств (5-фторурацил, цисплатин) непосредственно в печеночную артерию, рентгенотерапия с облучением нижней части живота. Клиническая картина характеризуется стойким и упорным холестазом. Основным признаком, по которому данное осложнение можно отличить от первичного склерозирующего холангита, является интактность панкреатических протоков.

Согласно рекомендациям ВОЗ, различают пять степеней интенсивности побочного действия противоопухолевых препаратов, в том числе, и проявлений гепатотоксичности от 0 — отсутствие проявлений до 4 — печеночная кома. С учетом этого разработана следующая корректировка доз цитостатиков в зависимости от сохранности функции печени:

1. Уменьшение дозы антрациклинов на 50 %, прочих цитостатиков на 25 % при повышении уровня общего билирубина в 1,26–2,5 раза, трансаминаз — в 2–5 раз.
2. Снижение дозы антрациклинов на 75 %, прочих цитостатиков — на 50 % при повышении уровня общего билирубина в 2,6–5 раз, трансаминаз — в 5,1–10 раз.

При сохраняющемся дальнейшем отклонении лабораторных показателей от нормального уровня рекомендуется прекращение противоопухолевой терапии [49].

Значительная роль в развитии патологических изменений печени отводится также вирусной инфекции, риск развития которой обусловлен частыми переливаниями компонентов крови при использовании цитостатиков [25]. Наличие вирусной инфекции может существенно затруднять проведение ПХТ и способствовать развитию тяжелых осложнений, вплоть до летального исхода [11; 25; 27]. В частности, частота встречаемости вирусных гепатитов В и С до начала лечения гемобластоза составляет 5,9 %, в период ремиссии, после проведе-

ния ПХТ — 18,5 %, а в отдаленном периоде лечения 72 %, причем в 38 % случаев для последней группы пациентов — в фазе репликации вируса [7; 14].

Поражения печени в сочетании с воспалительными изменениями желчных путей могут развиваться и при других вирусных инфекциях, таких как герпетическая и цитомегаловирусная. В меньшей степени этим осложнением чреваты варицелла-зостер-вирусная инфекция (опоясывающий лишай), аденовирусная и энтеровирусная инфекции. Соответственно, вирусы-возбудители этих инфекций не рассматриваются как гепатотропные, но у иммунокомпрометированных лиц (сюда можно отнести почти всех больных онкологического профиля) порой именно они играют ведущую роль в развитии патологического процесса в печени и могут провоцировать как безжелтушные формы поражения, так и выраженные формы с желтухой.

Своевременное распознавание и устранение провоцирующих факторов печеночно-клеточной недостаточности (ПН) уменьшает риск развития печеночной энцефалопатии (ПЭ), которая, как показывают клинические наблюдения, является весьма частым осложнением течения ПН, а при ее выраженных формах — просто неизбежным. ПЭ определяется как потенциально обратимое нарушение функции головного мозга, возникающее как у больных с хроническими заболеваниями печени, так и у пациентов с фульминантным острым гепатитом.

Диагностика лекарственного поражения печени часто затруднена, и от врача требуется не только собрать анамнез пациента, но и хорошо ориентироваться в его клинических и морфологических проявлениях. Учитывая, что морфологическое исследование печени удастся провести далеко не всем больным, анализ биохимических показателей, с определенной долей вероятности, позволяет уточнить уровень и ведущий механизм развития нарушений функции печени. В клинической практике именно измененные лабораторные показатели часто являются отправным пунктом для проведения дифференциальной диагностики и определения формы патологии печени. На основании лабораторных показателей можно судить о тяжести патологического процесса в печени, прогнозировать течение заболевания, а также оценить эффективность проводимой терапии. Биохимические показатели в дифференциальной диагностике холестатического синдрома представлены в таблице 1.

Успех лечения определяется возможностью распознавания этиологического фактора и ведущего

патогенетического механизма его развития, а также адекватно подобранной терапии. Весьма часто клинические симптомы характеризуются как интоксикацией, так и желтухой различной степени выраженности. При повреждении клетки печени отвечают структурными изменениями, которые захватывают как паренхиматозную, так и мезенхимальную ткани. Для оценки степени и глубины повреждения гепатоцитов обычно применяют клинико-биохимические исследования целостности клетки, экскреторной активности и холестаза, функциональной способности печени, мезенхимальной и иммунной реакций.

С целью подтверждения результатов различных клинических и биохимических исследований может быть использован целый ряд технических, диагностических методов, таких как компьютерная томография (КТ), сцинтиграфия печени, ультразвуковая эхография. Для оценки поверхности и структуры печени особое значение имеют лапароскопия и биопсия.

Диагноз печеночной недостаточности вирусной этиологии требует обязательного подтверждения с помощью принятого комплекса маркеров.

Программа лечения больного с печеночной недостаточностью должна быть комплексной. Этиологическое лечение очень часто является проблематичным, в частности, при вирусных гепатитах В и С у пациентов с онкологическими заболеваниями. С одной стороны, возникает необходимость прерывания лечения онкологического заболевания, что снижает эффективность терапии. С другой стороны, при достижении противоопухолевого эффекта, вирусный гепатит может способствовать формированию цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

Большинству больных назначается патогенетическое и симптоматическое лечение. Арсенал препаратов целенаправленного действия при поражениях печени невелик. К ним можно отнести: S-адеметионин (Гептрал), урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) (Урсофальк, Урсосан), L-орнитин-L-аспартат, или ОА (Гепта-Мерц), флумецинол (зиксорин), метадоксин (Метадоксил).

S-адеметионин — биологически активное вещество, которое присутствует во всех тканях организма, но в наивысшей концентрации — в печени. Он выступает в качестве необходимого структурного элемента в трех важных биохимических цепочках: трансметилировании, транссульфировании, аминокпропилировании (рис. 2).

Таблица 1.
Биохимические показатели в дифференциальной диагностике холестатического синдрома

Клиническая интерпретация	Профили биохимических показателей						№ профиля
	Гамма-глобулин	Трансаминазы	Конъюгированный билирубин	Холестерин	ГГП	ЩФ	
Механическая желтуха, врожденная атрезия желчных протоков, обструкция подпеченочных желчевыводящих путей	норма	увел.	увел.	увел.	увел.	увел.	1
Аутоиммунная деструкция желчных протоков (первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит), развернутая стадия заболевания	увел.	увел.	увел.	увел.	увел.	увел.	2
Аутоиммунная деструкция желчных протоков, ранняя стадия заболевания	увел.	N или увел. в 2,5 раза	норма	увел.	увел.	увел.	3
Аутоиммунная деструкция желчных протоков, финальная стадия заболевания, вторичный билиарный цирроз печени	увел.	увел.	увел.	норма или сниж.	увел.	увел.	4
Внутриклеточный холестаз с нарушением цитоскелета и некрозом гепатоцитов (гепатиты различной этиологии, сепсис и другие бактериальные инфекции)	норма	увел. > в 2,5 раза	увел. или норма	увел.	увел.	увел.	5
Нарушение метаболизма и состава желчных кислот (идиопатические холестазаы, доброкачественный возвратный внутрипеченочный холестаз)	норма	увел. или норма	увел. или норма	увел.	увел.	увел.	6
Любой вариант внутри- и внепеченочного холестаза в сочетании с врожденной гипофосфатазией или гипотиреозом, или пернициозной анемией	увел. или норма	увел. или норма	увел. или норма	норма	увел.	увел.	7
Холестаз отсутствует. Иметь ввиду заболевание костей, гипертиреоз, злокачественные опухоли, сердечную недостаточность, беременность, растущий организм и др.	норма или увел.	норма	норма	норма	норма	увел.	8

PS. увел. – увеличение показателя

К числу наиболее важных реакций адеметионин-зависимого трансметилирования относится синтез фосфолипидов. Нарушение транссульфирования адеметионина приводит к дефициту глутатиона (эндогенного пептида) — одного из самых важных внутриклеточных детоксицирующих агентов. Недостаточность глутатиона и изменение активности глутатионтрансферазы снижает устойчивость печени к повреждающему действию свободных ради-

калов и других гепатотоксических воздействий. Реакция аминопропилирования имеет отношение к процессам пролиферации гепатоцитов и регенерации печени (синтез полиаминов). Известно об антидепрессивном действии адеметионина. Многофункциональность адеметионина делает значимым его применение в клинике. Препарат разрешен Фармкомитетом к применению в качестве средства лечения заболеваний печени и антидепрессан-

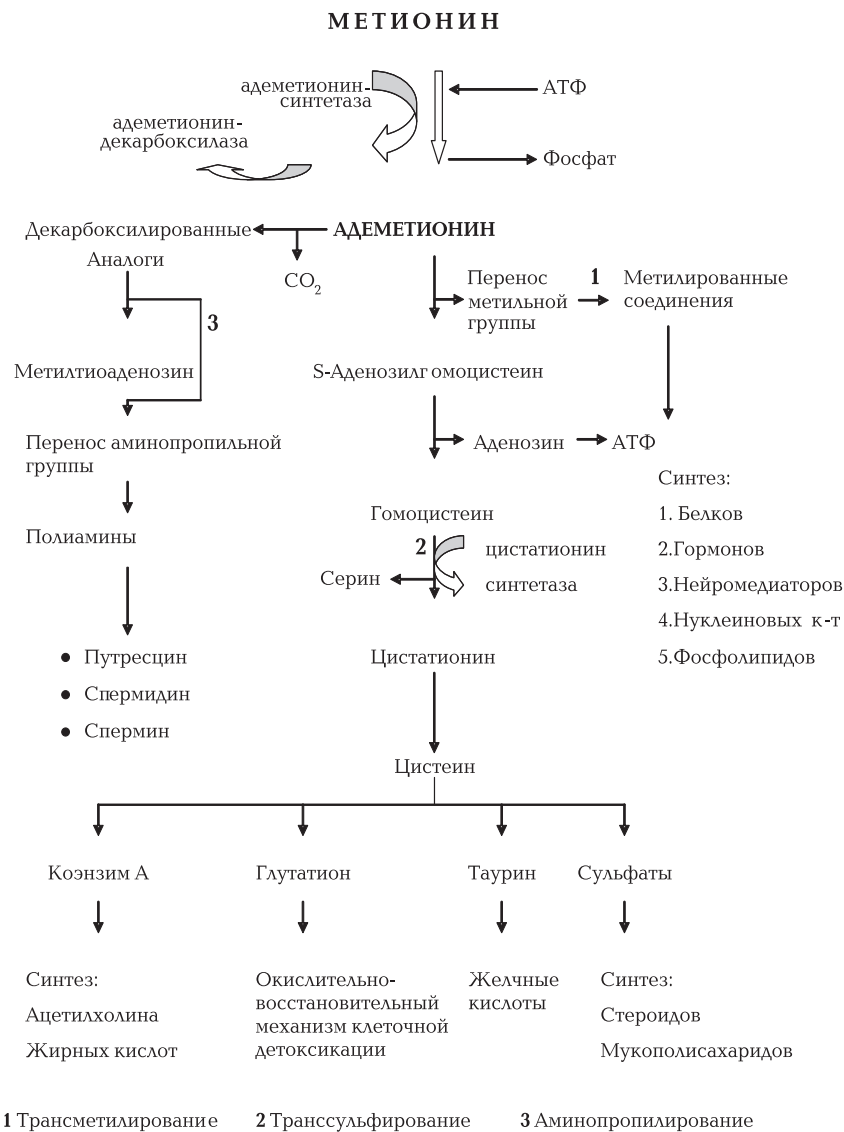


Рисунок 2. Основные метаболические пути с участием гептрала (адеметионина). (По Friedel et al., 1989; Stramentinoli et al., 1997)

та. Он выпускается в лиофилизированной форме во флаконах для инъекций и в таблетках в кишечнорастворимой оболочке.

УДХК — третичная желчная кислота, образующаяся в гепатоцитах и в кишечнике, является гидрофильной и нетоксичной.

В настоящее время эти два препарата используются в качестве патогенетической терапии холестаза (таблица 2).

В результате лечения адеметионином нормализуется проницаемость клеточных мембран, повышается активность $Na^+ - K^+ - ATP$ азы, увеличивается энергетический потенциал клетки и таким образом улучшается захват компонентов желчи из крови, их внутриклеточный транспорт и выделение в каналцы. В клетках увеличивается синтез и содержание тиолов (глутатиона, таурина, сульфа-

тов), которые обладают защитным действием от свободных радикалов, желчных кислот и других токсических компонентов, поступающих или образующихся в гепатоцитах, в том числе и биологических субстанций, ответственных за появление кожного зуда (пруритогенов). Показанием к назначению адеметионина является появление желтухи и гиперферментемия (повышение трансаминаз в 5 раз и более) при токсическом или вирусном гепатите. Назначение адеметионина показано и больным, исходно инфицированным вирусами гепатитов В и С; пациентам, в анамнезе которых имелось поражение печени при предыдущих курсах ПХТ; а также при планирующейся высокодозной ПХТ с трансплантацией костного мозга. Препарат назначается вначале парентерально по 5–10 мл (400–800 мг) внутривенно или внутримышечно в течение 10–14 дней, а затем по 400–800 мг (1–2 таблетки) 2 раза в день. Продолжительность курса лечения составляет 30 дней. При необходимости возможно продление или повторение курса. Противопоказаний к назначению адеметионина не установлено. Опыт работы нашей клиники показывает, что защитное действие данного препарата позволяет сократить количество вынуж-

денных изменений протоколов ПХТ, связанных с поражением печени, у 50 % больных. Применение адеметионина позволяет улучшить субъективное состояние больных, уменьшить признаки депрессии и повысить антидиспепсический эффект.

Прием УДХК приводит к уменьшению в энтерогепатической циркуляции гидрофобных желчных кислот, предупреждая тем самым их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и на эпителий желчных протоков, а также к нормализации антигенов на поверхности клеточных мембран, что снижает их аутоиммунность. Кроме того, УДХК обладает желчегонным эффектом в результате холегепатической циркуляции на уровне внепеченочных желчных протоков — базолатеральная мембрана гепатоцитов (рис. 3). УДХК назначается по 10–15 мг/кг в сутки до разрешения холестаза.

Таблица 2.
Патогенетическая терапия холестаза

№	Механизмы холестаза	Этиология	Препараты первого выбора
1.	Снижение текучести (проницаемости) базолатеральной и (или) каналикулярной мембраны гепатоцитов	Алкогольные и лекарственные поражения печени, беременность	Адеметионин
2.	Ингибирование Na ⁺ -K ⁺ -АТФазы и других мембранных переносчиков	Лекарственные поражения печени, бактериальные инфекции (эндотоксин)	Адеметионин
3.	Разрушение цитоскелета гепатоцитов, нарушение везикулярного транспорта	Гепатиты вирусные, алкогольные, лекарственные, циррозы печени, эндотоксемии, сепсис, доброкачественный возвратный холестаз	Адеметионин
4.	Нарушение формирования мицелл желчи, изменение состава желчных кислот	Идиопатические холестаза. Заболевания кишечника, сопровождающиеся нарушением состава нормальной микрофлоры, парентеральное питание, синдром Целлвегера	УДХК
5.	Нарушение целостности канальцев (мембран микрофиламентов, клеточных соединений)	Лекарственные средства, пероральные контрацептивы, бактериальные инфекции, болезнь Бейлера	Адеметионин
6.	Нарушение целостности эпителия протоков и их проходимость	ПБЦ, ПСХ, ВСХ, состояние после пересадки печени, идиопатическая дуктопения, билиарная атрезия, болезнь Ходжкина	УДХК, можно в сочетании с адеметионином

P.S. ПБЦ — первичный билиарный цирроз, ПСХ — первичный склерозирующий холангит, ВСХ — вторичный склерозирующий холангит



Рисунок 3. Спектр действия урсодезоксихолевой кислоты (Н.Ю. Каширская и соавт., 1998)

Флумецинол (зиксорин) отнесен в группу индукторов фенобарбитального типа. При его введении отмечается значительное увеличение общего

содержания ключевого фермента монооксигеназной системы цитохрома P450, а также увеличивается активность микросомного фермента печени глутатион-S-трансферазы. Назначение зиксорина показано больным, исходно инфицированным вирусами гепатитов В и С, больным в анамнезе которых имеются сведения о значительных реакциях печени на предшествующую терапию. Рекомендованный режим приема препарата составляет 10 мг/кг массы тела (но не более 800 мг) 1 раз в неделю. Для уменьшения уже развившихся проявлений гепатопатии 1–2 приема зиксорина, для предупреждения проявлений гепатотоксичности необходим постоянный прием зиксорина на протяжении всей химиотерапии.

Метадоксин представляет собой ионную пару пиридоксина и пирролидон-карбоксилат. Данное соединение физиологически присутствует в некоторых тканях организма и поступает в организм с продуктами питания или образуется в результате физиологической циклизации глутаминовой кислоты. Пирролидон-карбоксилат, являясь предшественником глутатиона, превращается в организме в последний и облегчает синтез АТФ прямой активацией пуринового синтеза и увеличением числа предшественников глицина и глутамин (восстанавливает нормальную защитную функцию гепатоцитов и активность митохондрий). Пироглутамат одновременно оказывает прямое воздействие на центральную нервную систему, куда он попадает достаточно легко, т. к. это соединение способно преодолевать гемато-энцефалический барьер. Это имеет большое

клиническое значение для процесса восстановления нормальной высшей нервной деятельности, нарушенной в результате интоксикации. Назначение метадоксина показано больным, у которых в анамнезе имеются сведения об алкогольных поражениях печени, о токсических реакциях печени при предыдущих курсах ПХТ, а также при планирующейся высокодозной ПХТ и трансплантации костного мозга. Метадоксин назначается вначале парентерально по 5–10 мл (300–600 мг) внутривенно или внутримышечно в течение 10–14 дней, а затем по 500–1000 мг (1–2 таблетки) 2 раза в день. При внутривенном введении необходимую дозу препарата разводят в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида или в 5%-ом растворе глюкозы и вводят капельно в течение 1,5 часов. Продолжительность курса лечения составляет 30 дней. При необходимости возможно продление или повторение курса. Применение метадоксина позволяет улучшить субъективное состояние больных, уменьшить признаки депрессии.

L-орнитин-L-аспарат, или ОА, является препаратом, воздействующим на определенные звенья патогенеза печеночной энцефалопатии. Установлено несколько механизмов гипоаммониемического действия ОА: орнитин стимулирует в перипортальных гепатоцитах карбамилфосфатсинтетазу — основной фермент синтеза мочевины, аспарат — глутаминсинтетазу в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге; орнитин и аспарат сами являются субстратами цикла синтеза мочевины. [12; 13; 20; 24; 29; 34; 36] (рис. 4).

Лечение ПЭ осуществляется по ступенчатой схеме.

1. Установление и устранение факторов, способствующих развитию печеночной энцефалопатии.
2. Диетические мероприятия.
3. Медикаментозная терапия.

Кроме того, проводят общие мероприятия, к которым относятся назначение постельного режима, что способствует уменьшению образования аммиака в мышцах.

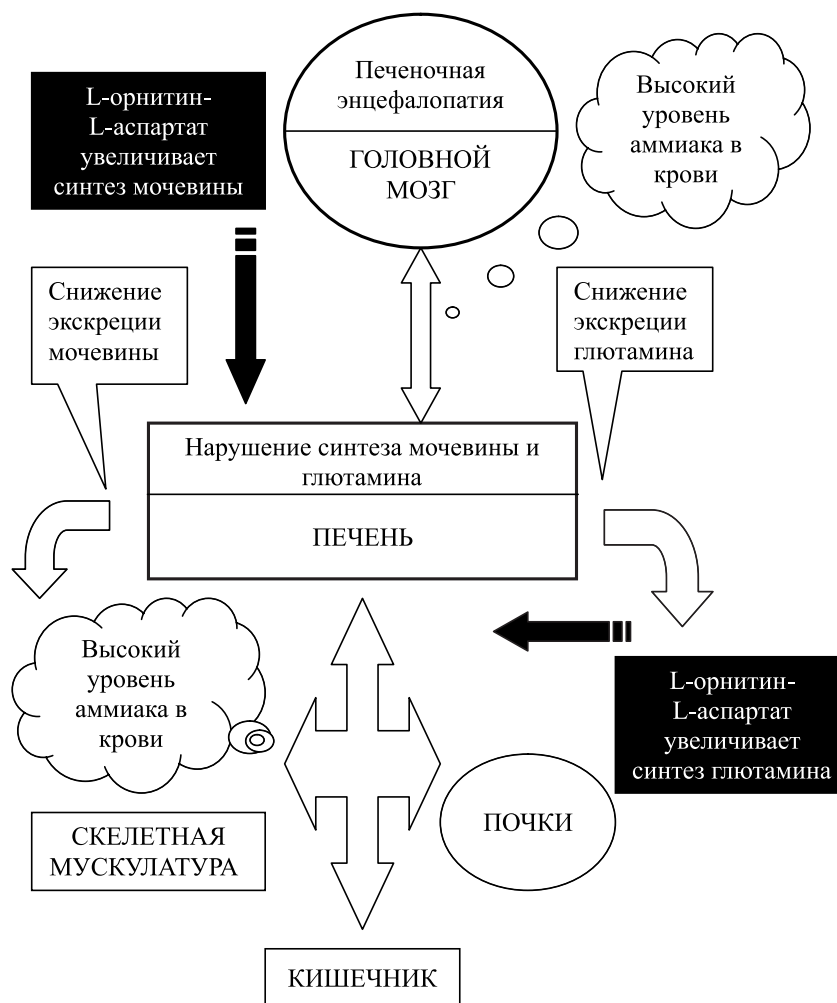


Рисунок 4. Механизмы гипоаммониемического действия L-орнитин-L-аспарата

Диетические мероприятия у больных с ПЭ ограничивают поступление белка с пищей, тем самым уменьшается образование аммиака в толстой кишке. Это снижает степень выраженности гипераммониемии. Энергетическая ценность пищи должна обеспечивать не менее 1500 ккал/день, что способствует подавлению процессов катаболизма и также снижает выраженность гипераммониемии.

Препараты, уменьшающие образование и абсорбцию аммиака и других токсинов, образующихся в толстой кишке:

— лактулоза 10–30 мл 3 раза в сутки или лактитол 0,3–0,5 г/кг в сутки. Дозу подбирают индивидуально. Оптимальной считают дозу, при назначении которой достигается мягкий стул 2–3 раза в сутки [40; 42].

— антибиотики (ципрофлоксацин, метронидазол). Эффективность антибиотиков сходна с таковой лактулозы. Кроме того, антибиотики быстрее купируют симптомы ПЭ и лучше переносятся, чем

лактолоза. Существенным недостатком лечения антибиотиками является ограниченная продолжительность их применения (5–7 дней).

Препаратом, улучшающим образование аммиака в печени, является L-орнитин-L-аспартат [13; 32; 38; 43; 45]. Схема применения препарата представлена в таблице 3.

Таблица 3.
Схема применения L-орнитина-L-аспартата

Форма препарата	
Гранулят	Концентрат для инфузий
Хронические гепатиты различного генеза (в т. ч. вирусные, алкогольные, токсические), жировая дистрофия	Хронические гепатиты различного генеза (в т.ч. вирусные, алкогольные, токсические), жировая дистрофия
При выраженной симптоматике: 3 раза по 2 пакетика гранулята в день	При выраженной неврологической симптоматике (высокая дозировка): до 4 ампул в день
При средне-выраженных симптомах: 2–3 раза по 1 пакетик гранулята в день	Цирроз печени со средне-выраженной симптоматикой: 1–4 ампулы в день
Цирроз печени с выраженной симптоматикой печеночной энцефалопатии: 3 раза по 1–2 пакетика гранулята в день в зависимости от тяжести заболевания	Цирроз печени с выраженной симптоматикой печеночной энцефалопатии с расстройствами сознания (прекома) или коматозное состояние: до 8 ампул в день

P.S. Гранулят растворяют в 200 мл жидкости и принимают после еды. Концентрат для инфузионного введения растворяют в 500 мл инфузионного раствора.

В отделении химиотерапии гемобластозов ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в программу интенсивной терапии при печеночно-клеточной недостаточности, развившейся при полихимиотерапии, были включены препараты, направленные на улучшение метаболических процессов в печени, в частности изучена эффективность действия препарата L-орнитин-L-аспартат.

Группу обследуемых составили 44 больных гемобластозами с печеночно-клеточной недостаточностью. Лечение печеночной недостаточности включало диетические мероприятия и медикаментозную терапию. Препарат Гепта-Мерц назначался в дозе 10–20 гр. в сутки внутривенно капельно в течение 8–14 дней (в дни кондиционирования и в период после химиотерапии).

При ПЭ первой и второй стадии Гепта-Мерц применялся по следующей схеме: первый этап — семь внутривенных вливаний по 20 г в день, второй этап — семь внутривенных вливаний по 10 г в день. Проводился мониторинг уровня трансаминаз, ГГТП, ЩФ, содержания билирубина в сыворотке крови. Детоксикационная способность печени оценивалась по содержанию глутатиона (Г) и активности глутатион-S-трансферазы (ГТ) в эритроцитах [6,46]. Для объективизации психоневрологических изменений ПЭ применялся тест связи чисел [13; 41].

В результате проведенных исследований по выполнению теста связи чисел (30 сек.) у 75 % больных определена клинически выраженная ПЭ (I–III ст.), у 25 % — латентная ПЭ (ЛПЭ). Выявлена прямая корреляционная зависимость между степенью тяжести проявлений печеночной недостаточности и глубиной нарушений системы глутатиона (снижением содержания Г и возрастанием активности ГТ).

Эффективность лечения зависела от исходной степени тяжести ПЭ. Нормализация показателей психометрических тестов отмечена у 50 % больных. У остальных пациентов время выполнения психометрических тестов сократилось на 50–80 % по сравнению с исходными параметрами.

Клиническое состояние начинало улучшаться к 8–14 дню лечения и характеризовалось нормализацией ритма сна или значительным уменьшением дневной сонливости, улучшением памяти, общего самочувствия, уменьшением астенического синдрома. Одновременно отмечалась тенденция к снижению биохимических показателей, характеризующих синдром холестаза и цитолиза (положительная динамика показателей АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубина и протромбинового времени) и детоксикационной функции печени (положительная динамика показателей системы глутатиона).

Переносимость препарата была хорошей. В качестве побочного эффекта отмечалось появление тошноты. Коррекция состояния печени позволила провести всем больным запланированное лекарственное лечение. По завершении курса химиотерапии ни у одного пациента не было отмечено ухудшения функции печени.

Если необходимость лечения больных с клинически выраженной ПЭ не вызывает сомнений, то вопрос об обязательном лечении ЛПЭ является предметом дискуссии. Наиболее перспективным в лечении ЛПЭ являются препараты, уси-

ливающие обезвреживание аммиака в печени. Пациентам с хронической печеночной недостаточностью в период клинико-гематологической ремиссии рекомендовано принимать курсовые дозы ОА (9–18 г/сут).

Литература:

1. Богуш Е.А. Снижение гепатотоксичности противоопухолевой химиотерапии путем коррекции монооксигеназы печени//Автореф. на соискание канд. мед. наук. — М., 1997. — 23 с.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей //под ред. Ивашкина В.Т. — М., 2002. — 432 с.
3. Гершанович М.Л. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. — М.: Медицина, 1982. — 224 с.
4. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тунов А.А. Общие механизмы токсического действия. — Л.: Медицина, 1986. — 279 с.
5. Городецкий В.М. Осложнения противоопухолевой терапии. Гематология и трансфузиология. — 1998. — № 1. — С. 11–15.
6. Горожанская Э.Г., Ларионова В.Б., Зубрихина Г.Н. и др. Роль глутатионзависимых пероксидаз в регуляции утилизации липопероксидов в злокачественных опухолях//Биохимия. — 2001. — 66 (2): 273–278.
7. Журавлев А.И. Биоантиокислители в живом организме//Биоантиокислители. — Л., 1975. — 19–30.
8. Ивашкин В.Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени. Современные аспекты мембранной терапии печени. — М., 1998. — С. 5–8.
9. Кан В.К. Холестаз: новое в патогенезе, диагностике и лечении//Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии. — 1997. — №3. — С. 25–29.
10. Клиническая онкогематология//под ред. Волковой М.А. — М.: Медицина, 2001. — 572 с.
11. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. — М.: Медицина, 1999. — 423 с.
12. Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Энтеропатии в гематологической клинике//Тер. архив. — 1991. — Т. 63. — № 7. — С. 129–134.
13. Подымова С.Д., Нагинская М.Ю., Буеверов А.О., Богданов А.Н. Печеночная энцефалопатия: применение препарата Гепа-Мерц и методы контроля его эффективности//Российский гастроэнтерологический журнал. — 1996. — № 1. — С. 45–49.
14. Поспелова Т.И. Клинико-функциональные и метаболические особенности поражения печени при некоторых формах гемобластозов. Автореферат на соискание уч. степени д-ра мед. наук. — Новосибирск, 1998. — 45 с.
15. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний//под ред. Н.И. Переводчиковой. — М.: Практическая медицина, 2005. — С. 670.
16. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Исаев В.Г., Кучер Р.А. Стратегия терапии острых миелоидных лейкозов взрослых//Тер. архив. — 1993. — № 7. — С. 4–16.
17. Франциянц Е.М., Сигоренко Ю.С., Розенко А.Я. Перекисное окисление липидов в патогенезе опухолевой болезни. — Ростов-на-Дону, 1995. — 176 с.
18. Шептулин А.А. Новые возможности применения урсодезоксиголевой кислоты в гастроэнтерологии//Клин. мед. — 1996. — № 4. — С. 8–10.
19. Arico M., Maggiore G., Silini E. et al. Hepatitis C virus infection in children treated for acute lymphoblastic leukemia//Blood. — 1994. — 84 (9): 2919–2922.
20. Banko G., Zollener H. Does ornithine stimulate carbamoyl-phosphat?//Int. J. Biochem. — 1985. — 17: 503–507.
21. Beli A.T. Hepatic encephalopathy. In Kaplowitz N. (ed.): Liver and Biliary Diseases. Williams & Wilkins, Baltimore, 1992. — 552 p.
22. Conn O., Leevy C.M., Vlahcevic Z.R. et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy//Gastroenterology, 1977. — 72: 573–583.
23. Desmet V., Gerber M., Hoofnagle J.H. et al. Классификация хронического гепатита, диагностика, определение степени тяжести и стадии лечения: Обзор// Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии — 1995. — Т. 5. — № 2. — С. 38.
24. Egberts E.H., Schomerus H., Hamster W., Jurgens P. Branched chain amino acids in the treatment of latent portosystemic encephalopathy. A double-blind placebo-controlled crossover study//Gastroenterology, 1985. — 88: 887–895.
25. Exadaktylos P., Reiss T., Schobess R. et al. Acute hepatotoxicity with intermediate-dose methotrexate in children with leukemia and non-Hodgkin's lymphoma//Klin. Padiatr., 1994. — 206 (4): 315–318.
26. Feldman G. Liver apoptosis//Hepatol. — 1997. — 22: 1–11.
27. Ferenci P., Grimm G. Benzodiazepinantagonisten in der Behandlung der hepatischen Enzephalopathie//Leber Magen Darm. — 1989. — 6: 322–325.
28. Gitlin N. Subclinical portal-systemic encephalopathy//Am. J. Gastroenterol. — 1988; 82:8–11.
29. Glutathione Metabolism and Physiological Functions. — Ed. J.Vina. Boston, — 1990. — 378 p.
30. Gores G.J. Холестатические заболевания печени: прогрессирование, остановленное урсодезоксиголевой кислотой//Gastroenterology, hepatology. — Update. — 1997. — № 4. — С. 22.
31. Groeneweg M., Juan C.Quero, Ilone De Bruijn et al. Хроническая печеночная недостаточность — Влияние субклинической печеночной энцефалопатии на качество жизни//МБГ — 2000. — № 3. — С. 97–102.
32. Healy H.G., Clarkson A.R. Renal complications of cytotoxic therapy // Austral. and N.Z.J.Med., 1983. — 13 (5): 531–539.
33. Hendricks R., Hellwey H.-P. Therapie von Lebererkrankungen mit oral verabreichtem Ornithine-Aspartat//Mod.Welt. — 1984. — 35: 596–600.
34. Hultqvist M., Hegbrant J. et al. Plasma concentrations of vitamin C, vitamin E and/or malondialdehyde as markers of oxygen free radical production during hemodialysis//Clin.Nephrol., 1997. — 47: 37–46.
35. Jansen P.L., Van der Lelie H. Intrahepatic cholestasis and biliary cirrhosis associated with extrahepatic Hodgkin's disease // Neth.J.Med. — 1994. — 44 (3): 99–102.
36. Kazis LE. Health outcome assessments in medicine: history, applications and new directions//Adv Intern Med. — 1991. — 36: 109–130.
37. Kirty D.W., Votaw M.L., Thomas E. Jaundice and hepatorenal syndrome associated with cytosine arabinoside // J.Natl. Vtd. Assoc. — 1990. — 82 (3): 217–218.
38. Laidlaw S.T., Reilly J.T., Suarna S.K. Fatal hepatotoxicity associated with 6-mercaptopurine therapy // Postgrad. Med. J., 1995. — 71(849): 639.
39. Leweling H. Effects of ornithine aspartat on plasma ammonia and plasma amino acids in patients with liver cirrhosis. A double-blind, randomized study using a four-fold crossover design. // J.Hepatol. — 1990 — Vol. 10, Suppl. 1, 1/28, abstract.
40. Lindros K.D. Zonation of cytochrome P-450 expression. Drug metabolism and toxicity in liver.// Gen.Pharmacol. — 1997. — 28 (2): 191–196.

41. McClain C.J., Potter T.J., Kromhout J.P., Zieve L. The effect of lactulose for the treatment of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *J. Hepatol.* — 1989; 8: 208–217.
42. Moore J.W., Dunk A.A., Crawford J.R., Deans H., Besson J.A.O., De Lacey G., Sinclair T.S., et al. Neuropsychological deficits and morphological MRI brain scan abnormalities in apparently healthy non-encephalopathic patients with cirrhosis. // *J. Hepatol.* — 1989; 9: 319–325.
43. Morgan M.Y., Alonso M., Stange L.C. Lactitol and lactulose for the treatment of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. // *J. Hepatol.* — 1989; 8: 218–226.
44. Muller-Kengelbach P. Behandlung cronischen Leberschaden mit Ornithine–Aspartat // *Therapiewoche* — 1986; 36: 3743–3749.
45. Pessayre D., Freneaux E. Mechanismes des hepatitis mediacametosos // *Acta gastroenterol.* — 1988. — 51 (1): 65–82.
46. Stauch S., Rosch W. Ornithin-Aspartat in der hepatischen Enzephalopathie. Eine plazebocontrollierte Doppelblindstudie // *Behandlung der hepatischen Enzephalopathie.* PMI Verlag. — 1992 — P. 85–93.
47. Wang L., Gloves J., Hepburn M., Bowen D. Glutathione-S-transferase enzyme expression in hematopoietic cell lines implies a differential protective role for TI, and AI isoenzymes in erythroid and for MI in lymphoid lineages // *Haematologica.* — 2000; 85 (6): 573–579.
48. Watkins M.D. Role of cytochromes P-450 in drug metabolism and hepatotoxicity. // *Seminars in liver disease.* — 1990; 10 (4): 235–250.
49. Yen C.L., Liaw Y.E. Somatosensory evoked potentials and number connection test in the detection of subclinical hepatic encephalopathy. // *Hepatogastroenterology.* — 1990; 37: 332–334.

УДК 616. 24: 616 – 006 – 053

НЕОПУХОЛЕВЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ: Этиология, патогенез, клинические признаки

Кассиль В.Л.

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

В работе приведены краткие сведения об этиологии, патогенезе и клинических проявлениях неопухолевых поражений легких у онкологических больных. Наряду с инфекционными осложнениями, часто развивающимися у пациентов, которым проводят противоопухолевое лечение (хирургическое, химиотерапевтическое и лучевое), и к которым они особо предрасположены в результате депрессии иммунитета, внимание уделяется таким неинфекционным процессам, как лучевой и лекарственный пульмонит, диффузные альвеолярные кровоизлияния, идиопатический пневмонический синдром, облитерирующий бронхит, эмболия ветвей легочной артерии и острый респираторный дистресс-синдром. Вопросы инструментальной и лабораторной диагностики, а также основных направлений лечения будут рассмотрены во второй части данной работы (журнал «Сопроводительная терапия» №3 2006 г).

(Ключевые слова: госпитальная пневмония, этиология и патогенез, пульмонит, ОРДС)

Пневмония у онкологических больных

Пневмония — основное инфекционное осложнение в онкологии, она чаще всего полиэтиологична, увеличивает летальность, длительность госпитализации и стоимость лечения [2; 16].

Причинами особой предрасположенности больных злокачественными опухолями к легочной инфекции являются:

1. Нарушения иммунитета в результате проведения агрессивной химиотерапии, лучевого лечения и применения иммунодепрессантов при аллогенной трансплантации костного мозга. Кроме того, определенная степень иммуносупрессии вообще характерна для больных злокачественными новообразованиями, особенно при заболеваниях крови, вызывающих угнетение кроветворения. У 43 % пациентов с гемобластомами поражение легких приводит к острой дыхательной недостаточности [3]. Большое значение имеют нарушения местного иммунитета органов дыхания, вызванные угнетением мукоцеллюлярного аппарата дыхательных

путей, который теряет способность эвакуировать наружу нерастворимые антигены, а также снижением функции легочных макрофагов, переставших поглощать антигены растворимые. Исход воспалительного процесса в легких во многом зависит от нормального функционирования лимфоидного аппарата кишечника, который физиологически связан с местным лимфоидным аппаратом легких и часто поражается при химиотерапии и после операций на органах брюшной полости. Именно поступление в органы дыхания специфических иммунокомпетентных Т- и В-лимфоцитов из лимфатической системы кишечника влияет на состояние легочного лимфоидного аппарата и, в конечном счете, на иммунокомпетентность всей иммунной системы органов дыхания [1].

2. Пожилой и старческий возраст большинства пациентов, у которых часто имеют место сопутствующие заболевания легких (эмфизема, пневмосклероз, бронхоэктатическая болезнь и др.). Эти пациенты более склонны к гиподинамии, среди них много курильщиков.

3. Первичная или метастатическая опухоль легких может сдавить дыхательные пути с развитием гиповентилируемых участков и обтурационных ателектазов, в которых легко развиваются воспалительные процессы. Сдавление легких возникает также при обширном выпоте в плевральные полости и высоком стоянии диафрагмы (асцит, ранний период после оперативных вмешательств на органах брюшной полости, ранение диафрагмальных нервов во время операций на органах средостения и др.).

Внебольничная пневмония

Возбудителями внебольничной пневмонии у онкологических больных, как и в общей популяции, чаще являются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* или *Moraxella catarrhalis*. Реже встречаются *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* или *Chlamydia pneumoniae*. Стафилококковая пневмония бывает редко, обычно она возникает на фоне вирусной инфекции. Внебольничный легионеллез протекает особенно тяжело, пациенты часто нуждаются в интенсивной терапии. У онкологических больных чаще выделяется более одного возбудителя (в общей популяции это бывает редко и более характерно для аспирационной пневмонии). У больных с иммуносупрессией нередко орофарингеальная колонизация кишечной грам-отрицательной флорой. Сопутствующая бактериемия — относительно раннее проявление внебольничной пневмонии и не служит плохим прогностическим признаком [10]. *Bacillus cereus*, чаще всего являющаяся контаминантной микрофлорой, может вызывать гастроинтестинальную интоксикацию и, реже, тяжелое системное поражение. Тяжесть последнего связана с некрозами тканей, вызванными высвобождением токсина. Пневмония, вызванная *B. cereus*, поражает в основном иммунокомпрометированных пациентов и имеет плохой прогноз [13].

Нозокомиальная (госпитальная) пневмония

Онкологические больные предрасположены к нозокомиальной легочной инфекции, особенно респиратор-индуцированной при применении ИВЛ, кроме того, у них чаще выявляется бактериемия. Бактериемия *Pseudomonas aeruginosa* характерна как для больных с солидными опухолями, так и для больных гемобластозами с нейтропенией, несмотря на ранее эмпирическое применение

антибиотиков у последних [1; 25]. Нозокомиальная пневмония часто рецидивирует, при этом «вторая волна» бывает обусловлена либо *P. aeruginosa*, либо *Acinetobacter spp.* [2].

Абсцессы легких и абсцедирующая пневмония

Множество факторов может способствовать развитию абсцесса легких: бронхоэктазы, эмболия ветвей легочной артерии, экстра- или интрабронхиальная обструкция, часто сопряженная с новообразованием в легких.

У неонкологических пациентов абсцессы легких обычно вызываются анаэробами полости рта (бактероиды, фузобактерии, актиномицеты), а также аэрофильными и микроаэрофильными кокками и такими патогенными возбудителями как *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*. У онкологических больных возбудителями, кроме того, могут быть кишечные грам-отрицательные аэробы (в частности, *Pseudomonas spp.*), синегнойная палочка, *Legionella spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Novcardia spp.* и грибы. Плохие прогностические признаки — множественные абсцессы, вовлечение нижней доли правого легкого, присутствие *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, а также пожилой возраст. Летальность при абсцессе легкого достигает 30 % [15].

Пневмония у больных с нейтропенией

Пневмония у больных с нейтропенией, в первую очередь — сопровождающаяся бактериемией, является основной причиной их смерти, особенно при инфицировании *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp.* и другими энтеробактериями, а также *Streptococcus pneumoniae* [7]. Факторами повышенного риска возникновения стафилококковой пневмонии являются постоянные венозные катетеры, орофарингеальная колонизация стафилококками и мукозиты, вызванные химиотерапией. Последние могут повысить способность грам-отрицательных бактерий проникать в дыхательный эпителий.

У пациентов с глубокой нейтропенией (менее 100 кл/мм³) риск развития пневмонии, резистентной к антибактериальной терапии, намного выше, чем у больных с числом клеток более 500 в мм³ [2].

При кратковременной нейтропении (менее 1 нед) самая частая микрофлора — грам-отрицательные бактерии, которые находятся в желудочно-кишечном тракте и колонизируют ротоглот-

ку. Обычно это *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* и *Enterobacter spp.*, но могут быть и *Legionella spp.* и *Aspergillus spp.* Клинические симптомы обычно развиваются одновременно с лихорадкой, но рентгенологические признаки могут проявляться позже. Эти пневмонии часто не поддаются лечению в начале эмпирической антибактериальной терапии. Такие «резистентные» пневмонии могут быть вызваны *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Corynebacterium spp.* и *Bacteroides fragilis*, а также *Legionella spp.*, *Mycobacterium spp.*, *Nocardia spp.*, *Cryptococcus spp.* и диморфными грибами.

Легионеллез. Проявления легионеллеза варьируют от субфебрильной температуры до дыхательной и полиорганной недостаточности. Характерны малопродуктивный кашель, боли в грудной клетке, кровохарканье, общие симптомы — головная боль, понос, относительная брадикардия. На рентгенограмме — двусторонние очаговые, часто сливающиеся тени, плевральный выпот, иногда каверноподобные просветления. Нередки миокардит, синуситы, панкреатит, перитонит, пиелонефрит, бактериемия [24].

Микозы. При длительной нейтропении (более 1 нед) основным возбудителем пневмонии могут быть грибы, от 30 до 60 % составляют *Aspergillus spp.* Кроме того, могут обнаруживаться *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.*, *Candida spp.*, что не исключает наличия грамотрицательных бактерий, цитомегаловируса, *Pneumocystis carinii*, *Legionella spp.*, *Nocardia spp.* и микобактерии. Грибковая инфекция (наиболее ранняя — *Candida spp.*) нередко присоединяется к бактериальной при нозокомиальной пневмонии. При ней характерно появление в легких теней различной плотности, долевого уплотнения, иногда плеврального выпота. На компьютерной томограмме часто видны треугольные инфильтраты, обращенные основанием к плевре и окруженные зоной просветления [2]. Фунгемия обычно происходит из постоянных катетеров или из желудочно-кишечного тракта, пораженного мукочитом при химиотерапии. Для грибковых поражений легких характерно его прогрессирование на фоне активной антибиотикотерапии.

Легочный аспергиллез. При инвазивном легочном аспергиллезе характерны лихорадка, одышка, сухой непродуктивный кашель, сухие хрипы, плевральные боли в грудной клетке. Часты одышка, кровохарканье, вызванное тромбозом сосудов малого круга кровообращения и инфар-

ктами легких. У больных с лихорадкой, сохраняющейся, несмотря на лечение антибиотиками, на рентгенограмме могут быть видны периплевральные очаговые тени, иногда полости, а также диссеминированное поражение [11]. При спиральной компьютерной томографии легких: утолщения стенок крупных бронхов и мелкие инфильтраты в перенхиме. При бронхоскопии часто виден специфичный пенный экссудат на стенках бронхов.

Пневмония у больных с дефицитом преимущественно клеточного иммунитета

Нарушения клеточного иммунитета наблюдаются у больных с хроническим лимфолейкозом, болезнью Ходжкина, неходжкинской лимфомой, а также получающих кортикостероиды, и после трансплантации костного мозга. У этих пациентов ослаблена защита против внутриклеточных инфекционных агентов (*Legionella spp.*, грибы, вирусы). Легочная инфекция у больных с трансплантацией развивается быстрее, протекает намного тяжелее и труднее поддается лечению. Чаще, чем у других больных, выявляется пневмоцистоз. У 4 % пациентов возникает острая дыхательная недостаточность [2]. У больных с аллогенной трансплантацией костного мозга пневмония бывает чаще, чем у пациентов с аутогенной трансплантацией [22].

Нарушениям клеточного иммунитета способствуют: истощение, белково-калорийная недостаточность, подготовка к какой-либо трансплантации костного мозга. Характерно снижение абсолютного количества Т-лимфоцитов, снижение соотношения CD4/CD8 субпопуляций Т-клеток [1].

У онкологических больных с латентным течением туберкулеза, существует риск его обострения в связи с химиотерапией и облучением, обычно появляются инфильтраты верхних долей легких, часто развиваются каверны. Иногда туберкулезное поражение можно принять за рак легких. Если легочные инфильтраты на фоне соответствующей терапии имеют тенденцию к исчезновению, их следует расценивать, как туберкулезные, грибковые или вызванные другой оппортунистической инфекцией. Выявление кислотоустойчивых бактерий в мокроте до идентификации микроба следует рассматривать как туберкулез. Однако нетуберкулезные микобактерии (*M. kansasii* и быстро растущие микобактерии — *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. abscessus*), которые присутствуют в окружающей среде, чаще выявляются у онкологических больных, чем

туберкулез. Они могут колонизировать дыхательные пути и вызвать появление растущих легочных инфильтратов.

Актиномикоз. Актиномицеты имеют признаки как грибов, так и бактерий, в норме они встречаются в полости рта. Изредка легочная инфекция может быть обусловлена их инвазией, обычно в сочетании с другими микроорганизмами [8]. Клиническая картина: сухой мучительный кашель, сильные плевральные боли в грудной клетке, высокая лихорадка, потеря в весе, кровохарканье. В легких часто выслушивается шум трения плевры. Клиническая и рентгенологическая картина (вовлечение плевры с развитием эмпиемы и аденопатия, на фоне фиброзных или цирротических изменений в легком видны отдельные или сгруппированные тонкостенные кисты, каверны; возможен симптом «ампутации» бронха) может быть принята за туберкулез, нокардиоз, бластомикоз, кокцидиомикоз. Как и рак, актиномикоз распространяется за границы анатомических образований, что необычно для большинства бактерий. Для дифференциального диагноза с раком легких необходимо гистологическое подтверждение. Хронический актиномикоз вызывает образования характерных гранулем. Описан также милиарный актиномикоз [16].

Нокардиоз. *Nocardia spp.* — грам-положительные сапрофитные бактерии, которые не должны рассматриваться как результат контаминации. У человека инфекцию вызывают два вида — *Nocardia asteroides* (80 %) и *Nocardia brasillensis* (15 %). Распространяются гематогенно. Чаще всего поражаются легкие. Легочный нокардиоз характеризуется некротическими абсцессами с тонкостенной капсулой, но формирование гранулем зависит от степени нарушения клеточного иммунитета. Нокардиоз течет более остро, чем актиномикоз, и прогноз при нем хуже. Проявления — лихорадка, ночные поты, упорный сухой кашель, в легких выслушиваются рассеянные сухие хрипы. Выраженность симптомов зависит от степени иммуносупрессии, но у трети больных не бывает клинических признаков инфекции.

Внегочные поражения при нокардиозе — ЦНС (33 % случаев), кожа, мягкие ткани и кости. Рентгенологические проявления различны. Обычно видны очаговые тени, часто сливающиеся с отчетливыми границами и зонами просветления в них. В отличие от туберкулеза нет предрасположения к поражению верхних долей. В связи с частым поражением ЦНС даже при отсутствии неврологичес-

ких нарушений рекомендуются компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга [1; 10].

Пневмоцистная пневмония. У больных хроническим лимфолейкозом, лимфомой, после трансплантации костного мозга, при длительной кортикостероидной терапии (обычно в момент снижения дозы) может развиваться пневмония, вызванная *Pneumocystis carini*. Клинические симптомы пневмоцистоза обычно появляются быстро: лихорадка, сухой кашель, тахипноэ. У большинства пациентов наблюдается гипоксемия и гипокапния с увеличенным альвеолярно-артериальным градиентом по кислороду. На рентгенограмме — двусторонние интерстициальные инфильтраты, распространяющиеся к периферии. Изредка, особенно в раннем периоде, на рентгенограмме изменений нет или можно видеть очаги просветления [18]. Более информативным методом является спиральная КТ.

Микозы. *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* и *Coccidioides immitis* могут вызвать появление неспецифических инфильтратов в легких. Начальные проявления также неспецифичны: лихорадка, сухой кашель, плевральные боли в груди. Плевральный выпот встречается редко. Внегочные проявления: перикардит, артриты и узелковая эритема при гистоплазмозе, менингит при кокцидиомикозе и, что важнее, при криптококкозе (криптококковый менингит) [27].

Вирусные поражения легких

Одной из частых причин поражения легких является вирусная инфекция. Нередко герпетические вирусы (HSV, CMV, VZV) активизируются без развития кожных проявлений, особенно у больных после трансплантации костного мозга. Активизация вируса HSV нередко происходит во время нейтропении (до трансплантации). Самый быстрый способ диагностики вируса герпеса — электронная микроскопия, но при этом нельзя определить тип герпес-вируса. Кроме того, для выявления вируса необходим его высокий титр — не менее 10^6 вирусных тел в миллилитре.

Цитомегаловирус (CMV) вызывает тяжелую интерстициальную пневмонию (летальность до 90 %) у больных после пересадки костного мозга, обедненной Т-клетками, иногда и в позднем посттрансплантационном периоде (дефицит воспроизводства В-лимфоцитов может сохраняться в течение многих лет после трансплантации стволовых клеток [21]). Определение CMV-вирусемии или ан-

тигенемии целесообразно для определения риска поражения легких CMV. Наличие IgG-антител против вируса указывает на предшествующую инфекцию и на возможность ее реактивации в посттрансплантационном периоде. При положительном анализе рекомендуется провести предварительную профилактическую терапию [6; 12].

Для раннего выявления антигенов к цитомегаловирусу можно использовать определение протеина pp65 в ядрах циркулирующих нейтрофилов. В последнее время все чаще используют определение вирусных ДНК и РНК в крови, цереброспинальном ликворе и бронхо-альвеолярном смыве при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР). При подозрении на присутствие цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр, аденовируса количественная ПЦР в реальном времени позволяет проводить мониторинг интенсивности вирусного поражения.

После трансплантации костного мозга вирус HHV-6 часто является причиной интерстициальной пневмонии с лихорадкой и сыпью, энцефалита, миелосупрессии и усиливает синдром «трансплантат-против-хозяина» (ТПХ).

Аденовирус, вирусы гриппа и парагриппа после пересадки стволовых клеток также могут вызвать у больных пневмонию [26].

Пневмония у больных с дефицитом преимущественно гуморального иммунитета

Нарушения гуморального иммунитета (дефекты антител-иммуноглобулинов) характерны для миеломной болезни, макроглобулинемии Вальденстрема, хронического лимфолейкоза и состояния после спленэктомии. Особенно часто дефицит гуморального иммунитета проявляется у детей с лимфопролиферативными заболеваниями. Поражения легких при гуморальном иммунодефиците очень часто сопровождаются еще каким-либо очагом инфекции вне легких (политопность инфекции). В то же время генерализация легочной инфекции характерным признаком не является [1].

Больные с дефицитом гуморального иммунитета чувствительны к спорообразующим бактериям, в частности *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* и вирусной инфекции. Пневмококковая инфекция у больных с нарушениями функции селезенки или после спленэктомии может вызвать тяжелый сепсис [25].

Типичными для синдрома недостаточности иммуноглобулинов являются повторные бронхолегоч-

ные инфекции. Характерен двусторонний эндобронхит. Кашель влажный, продуктивный, с вязкой гнойной мокротой. У детей могут быть коклюшеподобные приступы. В легких выслушиваются влажные хрипы низких тембров. Часты плевриты.

Инфекционный интерстициальный пульмонит

Угрожающий жизни интерстициальный пульмонит чаще всего возникает в течение первых 12 нед после аллогенной трансплантации костного мозга — до 20 %, особенно, если заранее не проводится профилактика вирусной инфекции. После аутологичной трансплантации пульмонит развивается у 3–5 % реципиентов; после пересадки от гаплоидных родственников — чаще [17].

Наиболее частой причиной пульмонита является цитомегаловирус, вызывающий повреждение микрососудов легких и альвеолярных стенок, однако его возбудителем могут быть вирус герпеса (тип 6), аденовирус, респираторный синцитиальный вирус, вирусы гриппа и парагриппа, *Pneumocystis carinii*, *Chlamidia trachomatis*, *Legionella*, *Mycoplasma*; изредка — грибковая инфекция (*Candida*, *Aspergillus*) в ассоциации с цитомегаловирусом [9; 28].

Развитию пульмонита способствуют химио- или химиолучевая терапия, а также реакция трансплантата против хозяина (ТПХ), который сам по себе угнетает иммунитет, поскольку мишенью этого синдрома является лимфоидная система. Большое значение имеет также супрессия местного легочного иммунитета [23]. Существенную роль в патогенезе пульмонита играют провоспалительные цитокины IL-1, IL-2, IL-6, TNF-альфа, а также повышенный уровень связанного с липополисахаридом протеина и растворимого CD14 в альвеолах. Это сближает инфекционный интерстициальный пульмонит с острым респираторным дистресс-синдромом (см. ниже).

Симптомы пульмонита — одышка в покое и при нагрузке, иногда кашель со скудной мокротой. Аускультативные изменения в легких вначале минимальны или отсутствуют, иногда выслушиваются влажные хрипы. На рентгенограмме — диффузное понижение прозрачности легких, не ограниченное анатомическими образованиями, часто — мелкие узелковые тени. Обычно вовлечены оба легочных поля, но вначале может быть больше поражено одно легкое. При функциональном исследовании дыхания характерны рестриктивные нарушения. При гистологическом исследовании — мононукле-

арные инфильтраты в интерстициальной ткани с относительно меньшим поражением альвеол. Для диагноза инфекционного интерстициального поражения легких только ПЦР недостаточно, нужен анализ бронхоальвеолярного смыва с выделением вируса. Некоторые авторы рекомендуют даже открытую биопсию легких [23].

Летальность при отсутствии эффективной терапии — около 80 %.

Неинфекционные поражения легких у онкологических больных

Поражения легких у онкологических больных могут иметь неопухольный, но и неинфекционный генез. Дифференциальный диагноз часто представляет значительные трудности, тем более, что возможно сочетание поражения легких злокачественным процессом с заболеваниями неинфекционной этиологии. Ниже мы приведем некоторые наиболее часто встречающиеся из последних.

1. Лучевой пневмонит. Облучение органов грудной клетки может осложниться постлучевым бронхитом и пневмонитом. При бронхите больные жалуются на мучительный кашель с вязкой, трудно отходящей мокротой, субфебрильную температуру. Исследование функций внешнего дыхания обычно выявляет обструктивные изменения крупных и средних бронхов. Газовый состав крови не нарушается и изменений на рентгенограмме обычно не обнаруживается [5]. Пневмонит обычно вначале проявляется кашлем, одышкой, гипертермией, появлением крепитирующих влажных хрипов — чаще в ограниченных зонах легких, диффузных инфильтратов на рентгенограмме. Тяжесть поражения зависит от суммарной дозы облучения, объема легочной ткани, подвергшейся лучевому воздействию, и от состояния легких до начала терапии. Лучевой пневмонит может привести к легочному фиброзу с тяжелыми рестриктивными изменениями, выраженной гипоксемией.

2. Пневмонит, вызванный лекарственными препаратами. Противоопухолевое лечение может само по себе вызвать легочные осложнения. Самые частые возникают при использовании бусульфана, блеомицина и BCNU. Бусульфан может вызывать лихорадку, сухой кашель, и интерстициальные легочные инфильтраты. Прогрессирующие рестриктивные изменения могут начаться уже после прекращения лечения бусульфаном. Блеомицин и BCNU вызывают дозозависимое поражение интерстиция, сходное с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), особенно у больных с сопутствующими легочными заболеваниями. Метотрексатовый пневмонит не зависит от дозы препарата. Лихорадка, сухой кашель и одышка являются клиническими проявлениями и часто сопровождаются эозинофилией. Цитозин-арабинозид может быстро привести к некардиогенному отеку легких, который часто принимают за ОРДС. Интерлейкин-2 может быть причиной как некардиогенного отека легких, так и прямого токсического поражения миокарда с альвеолярным отеком. Это воздействие не зависит от дозы и может сопровождаться обструктивными и рестриктивными процессами. Другие химиотерапевтические агенты, которые иногда способны вызвать пневмонит — циклофосфамид, митомицин, 6-меркаптопурин, селестин, винбластин и этопозид [6].

3. Диффузные альвеолярные кровоизлияния (аутоиммунный легочный гемосидероз) описаны у больных после трансплантации костного мозга [17]. При этом происходит переполнение альвеол эритроцитами; альвеолы, альвеолярные ходы и респираторные бронхиолы, а иногда и интерстициальная ткань содержат альвеолярные макрофаги, заполненные частицами гемосидерина.

Для гемосидероза характерны внезапное появление прогрессирующей одышки, непродуктивный кашель, лихорадка и гипоксемия. Кровохарканье вначале бывает редко. Характерна стойкая гипохромная анемия с низким содержанием железа в сыворотке, иногда спленомегалия. На рентгенограмме в начале заболевания видно сплошное, иногда интенсивное, вуалеподобное затемнение обоих легких. Вторая фаза — диффузное сетчатое уплотнение легочной ткани с наличием однотипных и четко очерченных мелких или крупных очаговых теней, которые не имеют округлой формы. На компьютерной томограмме они равномерно распределены в легочной ткани. Между очагово-интерстициальными уплотнениями определяются мелкие эмфизематозные образования. Третья фаза — обширные интенсивные затемнения, напоминающие пневмонию (отек и воспаление вокруг кровоизлияний). Четвертая фаза — интерстициальные изменения от незначительного уплотнения легочной стромы до фиброза (повторные кровоизлияния и организация фибрина в альвеолах). Динамика очень быстрая, не свойственная ни одному другому процессу [1]. При бронхоальвеолярном лаваже — прогрессирующая примесь крови к аспирату. Доказательством является гемосидеринный показатель > 100 ед. Этот син-

дром обычно развивается примерно через 10 суток после трансплантации костного мозга. Повышенный риск его развития имеют пациенты старшего возраста, больные с солидными опухолями, предварительным облучением всего тела, тяжелыми мукозитами, почечной недостаточностью. Летальность превышает 50%. Показано раннее применение больших доз кортикостероидов, прямых антикоагулянтов, антиагрегантов [20]. Имеются сообщения об эффективности плазмафереза (выводятся наработанные антитела) в сочетании с иммунодепрессантами — циклофосфан по 400 мг через день, общая доза 8–10 г (ограничивает продукцию новых антител). Для снижения легочной гипертензии целесообразно внутривенное введение нитроглицерина (перлинганита).

4. Идиопатический пневмонический синдром — диффузное поражение легких после аллогенной трансплантации костного мозга, инфекционная этиология не установлена. Признаки — вначале лихорадка, непродуктивный кашель, одышка, гипоксемия и диффузные инфильтраты в легких. При гистологическом исследовании легких — моноклеарная инфильтрация в сочетании с диффузными альвеолярными кровоизлияниями примерно через 6 нед после трансплантации. Больные с низкими функциональными возможностями, перенесшие лучевую терапию или с синдромом ТПХ, имеют повышенный риск развития синдрома. Специального лечения нет, и высокая летальность обусловлена присоединяющейся инфекцией [8].

5. Облитерирующий бронхиолит — тяжелое осложнение после трансплантации костного мозга, обычно аллогенной (проявление хронического синдрома ТПХ) [2]. Описано, что у 2,4% больных раком молочной железы, получавших адъювантную лучевую терапию и тамоксифен, развился синдром облитерирующего бронхиолита с пневмонией и распространением поражения легких за пределы облученной зоны [12].

В основе облитерирующего бронхиолита лежит развитие хронического воспаления интерстиция, приводящее к фиброзу. Чаще развивается у больных, страдающих хроническими легочными заболеваниями. Обычно начинается с одышки, кашля, появления хриплого дыхания. Одним из первых проявлений служит снижение пиковой скорости экспираторного потока, затем уменьшается форсированная жизненная емкость легких, особенно объем выдоха за 1-ю секунду. На рентгенограммах легкие перерездуты, иногда видны негомогенные

интерстициальные инфильтраты. Прогрессирующая дыхательная недостаточность может принять подострый характер. Применение высоких доз кортикостероидов обычно приводит к быстрому улучшению, но часто возможен рецидив при снижении дозы гормонов, что требует возвращения к начальной дозировке [14; 20].

6. Эмболия ветвей легочной артерии и инфаркт легких. Как известно, рак часто сопровождается гиперкоагуляцией, онкологические больные предрасположены к тромбозам. Эмболия легочной артерии не может быть исключена и при тромбоцитопении. Рентгенологическая картина неспецифична. Сканирование вентиляционно-перфузионных отношений в легких может дать ложноположительное заключение из-за нарушений, вызванных раком легких или пневмонией. Показана компьютерная ангиография.

7. Застойная сердечная недостаточность может предшествовать появлению опухоли или развиваться в процессе ее лечения. Сердечная декомпенсация может вызвать диффузные двусторонние инфильтраты, напоминающие инфекционный процесс, особенно при перегрузке жидкостью у больного при проведении интенсивной химиотерапии. Определение гемодинамического статуса при помощи катетера Свана-Ганца или эхокардиографии помогает установить правильный диагноз, измерение центрального венозного давления не может заменить катетеризацию легочной артерии.

8. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Под ним мы понимаем тяжелую, угрожающую жизни форму острой паренхиматозной дыхательной недостаточности, развивающуюся как неспецифическая фазовая реакция ранее интактных легких на длительные расстройства периферической микроциркуляции с сопутствующей гипоперфузией тканей и возникновением циркуляторной гипоксии такой продолжительности и степени тяжести, при которой до появления реанимации выздоровление больных не наблюдалось [4]. ОРДС может быть одним из звеньев синдрома полиорганной недостаточности или служить ее пусковым механизмом.

Для ОРДС характерны:

- 1) острое начало;
- 2) гипоксемия с отношением $PaO_2/F_1O_2 < 200$, независимо от применения положительного давления в конце выдоха;
- 3) на прямой рентгенограмме грудной клетки видны инфильтраты в обоих легких;

4) давление заклинивания легочной артерии < 18 мм рт.ст., т. е. отсутствует первичная левожелудочковая недостаточность.

Этиология ОРДС. Основным этиологическим фактором ОРДС в большинстве случаев является реперфузия и реоксигенация тканей после тяжелых и длительных нарушений микроциркуляции.

Факторы риска развития ОРДС у онкологических больных:

- 1) массивная, недостаточно и несвоевременно восполненная кровопотеря (геморрагический шок со снижением артериального давления ниже 80 мм рт.ст. длительностью более 2 ч);
- 2) сепсис, вызванный грамотрицательной флорой, септический шок;
- 3) панкреонекроз, разлитой перитонит;
- 4) длительное лечение некоторыми препаратами (блеомицин, BCNU, метотрексат, циклофосфан, винбластин, этопозид, кордарон и др.).

Кроме того, при некоторых видах первичного поражения легких в терминальных стадиях могут присутствовать определенные клинические проявления, сходные с ОРДС, и ряд механизмов последнего способны играть существенную роль в патогенезе поздних стадий специфических поражений легких. Примерами служат тяжелый астматический статус и пневмонии, вызванные *Mycoplasma* или *Chlamydia spp.*, в патогенезе которых существенное значение имеют медиаторы воспаления. По некоторым данным, до 10 % всех пневмоний тяжелого течения осложняются развитием ОРДС, летальность при этом приближается к 90 %.

Патогенез ОРДС у онкологических больных

1) **Кризис микроциркуляции.** Один из основных пусковых механизмов — тяжелые нарушения микроциркуляции большого круга кровообращения ("кризис микроциркуляции"), которые вызывают циркуляторную гипоксию тканей. Вначале развивается спазм, а затем парез артериол и прекапиллярных сфинктеров на периферии, повреждаются эндотелий микрососудов с увеличением проницаемости их стенок. Часть плазмы выходит в интерстициальное пространство, происходит сгущение крови. В ней происходит слипание форменных элементов, образующих "сладжи". Сладжи не являются тромбами, при известных обстоятельствах может происходить их дезагрегация. Однако значительная их часть превращается в микротром-

бы. После восстановления системного кровообращения большая часть последних выбрасывается в венозный кровоток и достигает легких, где вызывает диссеминированную микроэмболию сосудов малого круга кровообращения [4]. Нарушаются метаболические функции легких (защита от инфекции, синтез сурфактанта, аминокислот и плазмина и т. п.). Раннее нарушение дыхательных функций легких — характерная черта ОРДС. Кроме микротромбов, эмболизация легочных сосудов также осуществляется огромным количеством обрывков тканей, каплями нейтрального жира, циркулирующими после обширных операций. В этом процессе могут принимать участие и конгломераты опухолевых клеток.

2) **Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови и тромбообразование в микрососудах легких.** Другой важной причиной углубления нарушений микроциркуляции является тромбообразование в микрососудах легких. Как уже упоминалось выше, для онкологических больных характерно состояние хронического диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови. При тяжелых нарушениях периферического кровообращения явления ДВС резко усиливаются и становятся одной из причин новых патологических процессов.

3) **Развитие гипоксии смешанного типа.** Расстройства микроциркуляции ведут к значительному увеличению отношения альвеолярной вентиляции к кровотоку в легких, а следовательно, к возрастанию отношения мертвого пространства к дыхательному объему, что резко увеличивает энергетические затраты на работу дыхания. Одновременно, увеличивается давление в легочной артерии и капиллярах малого круга кровообращения, начинается поражение альвеолярных стенок, увеличивается их проницаемость с "затоплением" части альвеол не только отеком жидкостью, белком, но и форменными элементами крови. За счет перфузии неventилируемых участков легких нарастает шунтирование кровотока, увеличивается альвеолярно-артериальный градиент по кислороду, развивается артериальная гипоксемия.

4) **Роль провоспалительных медиаторов, генерализованная неспецифическая воспалительная реакция.** Под воздействием гипоксии в тканях, прежде всего в эндотелии, образуется и выделяется в кровоток множество так называемых медиаторов воспаления, которые нарушают проницаемость сосудистой стенки, гемоди-

намику, транспортные функции и свертывающие системы крови, иммунитет, уровень метаболизма и т. д. Ими являются, прежде всего, гидроперекиси липидов, кислородные радикалы, цитокины, эйкозаноиды (продукты обмена арахидоновой кислоты в условиях гипоксии), гистамин, серотонин, оксид азота и др. В микрососудах и интерстиции легких и других органов скапливаются нейтрофилы, из которых высвобождаются эластаза, свободные кислородные радикалы и метаболиты арахидоновой кислоты. Там же накапливаются макрофаги, выделяющие фактор некроза опухоли, они способствуют секвестрации и агрегации нейтрофилов в легких, воздействуют на функцию фибробластов и могут играть роль в развитии фиброза в поздних стадиях ОРДС. Поврежденные тучные клетки легких в свою очередь высвобождают гистамин, что усиливает бронхоспазм и посткапиллярную вазоконстрикцию, приводит к возрастанию легочного капиллярного давления и увеличению выхода жидкости в интерстиций.

Образование в организме токсических форм кислорода, особенно супероксида, у онкологических больных может происходить под воздействием блеомицина. Пневмотоксичность этого препарата, как было уже указано выше, является дозозависимой и обычно проявляется по разным данным у 2–40 % пациентов при кумулятивной дозе более 400 мг, однако описаны случаи поражения легких и при дозе 50 мг. Опасность сохраняется в течение длительного времени и увеличивается при одновременном проведении лучевой терапии. При применении высоких концентраций кислорода во время анестезии или какого-либо острого заболевания спустя много месяцев после лечения блеомицином может развиваться состояние, подобное ОРДС, с нарастающим фиброзом легких. Высокую пневмотоксичность блеомицина можно объяснить тем, что он разрушается гидролазой, которой в легких значительно меньше, чем в других тканях, например в печени. Желательно периодически контролировать диффузионную способность легких у всех больных, которые получили более 200 мг блеомицина. Если диффузионная способность снижается больше, чем на 60 % от исходной величины, лечение блеомицином следует прекратить. Смертность от легочного фиброза, вызванного блеомицином, превышает 50 % (от 10 до 83 % по данным разных авторов) [14].

Цитокины являются существующими в норме пептидами, активно участвующими в организации

воспалительного и иммунного процессов. К ним относятся интерлейкины (IL-1 — IL-18), интерфероны (INF-альфа, бета, гамма), факторы некроза опухоли (TNF альфа, бета), колониестимулирующие факторы (G-CSF, M-CSF, GM-CSF), факторы роста (TGF). Под их воздействием происходит повреждение эндотелия легочных капилляров с увеличением проницаемости их стенки, усиливается агрегация тромбоцитов, сопровождаемая запуском каскадов калликреин-кининовой системы, развитием ДВС крови, сужением артериол и нарушением дыхательных функций легких. Интерлейкины IL-2, -4, -6, -8 нарушают метаболизм арахидоновой кислоты. Фактор активации тромбоцитов вызывает легочную гипертензию, бронхоспазм и оказывает отрицательное инотропное влияние на сердце.

Особую роль играют **эйкозаноиды** — продукты обмена арахидоновой кислоты. Тромбоксан A₂, выделяющийся из тромбоцитов, — активный вазоконстриктор, вызывает агрегацию тромбоцитов, секвестрацию нейтрофилов в легких и повреждает эндотелий капилляров.

Лейкотриены, выделяющиеся при гипоксии из активированных лейкоцитов, — активные вазо- и бронхиолоконстрикторы. Под влиянием лейкотриенов нарушается продукция пневмоцитами сурфактанта и меняются его свойства. Это ведет к нарушению проходимости бронхов, микроателектазированию альвеол.

Другой группой эйкозаноидов являются простагландины E-1 и E-2, усиливающие агрегацию лейкоцитов и адгезивные свойства эндотелиоцитов. Под их влиянием активируется калликреин-кининовая система, комплемент, свертывающий каскад. Последний запускает ДВС крови с отложением фибрина в конечной стадии процесса и формированием обтурирующих микротромбов.

Важную роль в развитии нарушений легочной и системной гемодинамики, играет оксид азота II (NO) — мощный вазодилататор, способствующий замедлению капиллярного кровотока. Он — важнейший регулятор сосудистого тонуса, сердечной сократимости, агрегации тромбоцитов, синтеза белков, АТФ и ДНК. NO непрерывно синтезируется в тканях, моноцитах, клетках эпителия бронхов, альвеолярных макрофагах и тучных клетках, а также эндотелиоцитах и гладких миоцитах легочных сосудов. Его образование усиливается под воздействием воспаления, вызванного цитокинами. Молекула NO разрушается через 5–30 сек после ее возникновения и воздействует только на ближайшие

клетки, но это влияние проявляется при очень низких концентрациях NO.

Развитие ОРДС тесно связано с активацией каскада комплемента. Факторы С3а и С5а стимулируют нейтрофилы и, усиливая фагоцитоз, одновременно повышают проницаемость сосудистой стенки, являясь прямыми анафилотоксинами.

В результате описанных процессов развивается общая, быстро возникающая во всем организме, неспецифическая воспалительная реакция. Она способна играть главенствующую роль (при сепсисе, перитоните) или вызываться некротическими процессами в тканях, развивающимися в результате кризиса микроциркуляции.

5) Накопление внесосудистой жидкости в легких — один из важнейших механизмов развития ОРДС. В норме объем внесосудистой воды составляет примерно 6 мл/кг массы, в ранней стадии процесса он увеличивается до 9,3 мл/кг, а в поздних стадиях доходит до 36,5 мл/кг. Расстояния между клетками эндотелия капилляров увеличиваются, через расширенные промежутки из микрососудов в интерстиций начинают поступать не только вода, электролиты, альбумин, но и глобулины и другие крупнодисперсные белки, а также форменные элементы крови. Уменьшается градиент коллоидно-осмотического давления между интерстициальной жидкостью и плазмой, снижается количество воды, возвращающейся из интерстиция в сосудистое пространство на венолярном конце капилляра. Развивается интерстициальный отек легких, повышается легочное сосудистое сопротивление и гидростатическое давление в капиллярах. Отек легких при ОРДС вначале носит некардиогенный характер, давление заклинивания легочной артерии обычно не превышает 15–17 мм рт. ст. В поздних стадиях, когда к поражению легких, как правило, присоединяется недостаточность других органов и систем (синдром полиорганной недостаточности) и инфекция, возникает вторичная сердечная недостаточность с падением сердечного выброса и повышением давления заклинивания легочной артерии. К интерстициальному присоединяется альвеолярный (кардиогенный) отек легких.

При септическом шоке, в отличие от геморрагического, быстро наступает снижение фракции выброса обоих желудочков с увеличением их размеров, при этом повышается давление в легочной артерии, но сердечный выброс остается нормальным или даже возрастает.

Нарушение функции сурфактанта и накопление внесосудистой воды в легких приводят к появлению множественных микроателектазов, что сопровождается уменьшением функциональной остаточной емкости легких и возрастанием внутрилегочного шунтирования крови справа-налево. Снижается растяжимость легких и нарастает аэродинамическое сопротивление (бронхиолоконстрикция), падает эффективность альвеолярной вентиляции, что требует повышения минутного объема дыхания, а следовательно, — работы дыхания, энергетические затраты на которую резко увеличиваются. Однако рост минутной вентиляции не устраняет гипоксемию, обусловленную увеличением шунтирования, и гипоксию тканей, связанную со снижением транспорта кислорода.

б) в поздних стадиях ОРДС, как правило, присоединяется банальная инфекция. В условиях тяжелой гипоксии поражаются функции кишечника, активно размножаются сапрофиты, которые становятся патогенными. Они перемещаются вверх в тощую и 12-перстную кишку, желчные протоки, где в норме их нет, обнаруживаются в желудке, пищеводе, носоглотке. Через кишечную стенку микробы на 3–4-е сутки после начала ОРДС транслоцируются в брюшную полость. У онкологических больных с дефицитом иммунитета и снижением резистентности к инфекции этот процесс развивается особенно быстро и значительно ухудшает прогноз лечения.

Морфологические изменения в легких при ОРДС

Развитие ОРДС можно разделить на 5 стадий, причем для морфологической картины легких характерна неомогенность поражения, т. е. одновременное присутствие изменений различной выраженности иногда в соседних участках легких.

При микроскопии в I стадии видно полнокровие капилляров, красные и белые микротромбы в них, мелкие фокусы ателектазов, интерстициальный отек, расширение межэндотелиальных капиллярных промежутков.

Во II стадии ОРДС, наряду с увеличением интерстициального отека, становится больше спавшихся альвеол, наблюдается деформация бронхиол; появляются участки "опеченения" легочной ткани, в альвеолах не только отекая жидкость, но и эритроциты, слущенные альвеолоциты.

В III стадии видны кровоизлияния в альвеолы и периваскулярно, усиливаются полнокровие и ин-

терстициальный отек; увеличено число коллабированных альвеол, воздух содержится лишь в расширенных бронхиолах; тромбы и агрегаты из клеток крови находятся не только в микрососудах, но и в сосудах среднего калибра. Во многих участках отмечается разрушение межальвеолярных перегородок, очаги воспалительной инфильтрации. Образуются гиалиновые мембраны в стенках не спавшихся альвеол.

В IV стадии ОРДС происходит увеличение плотности и безвоздушности легочной ткани. На разрезе легкое пестрого цвета, жесткое, с него стекает мутная жидкость и кровь. Обнаруживаются только небольшие воздушные участки розового цвета, много зон серого цвета (воспалительная инфильтрация) на фоне темной безвоздушной ткани ("мраморное легкое"). Микроскопически — диффузные кровоизлияния, увеличение числа и толщины гиалиновых мембран, много тромбов, очагов воспаления с нагноением и распадом.

В V стадии ОРДС под микроскопом видно разрастание соединительной ткани с полным замещением ею коллабированных и разрушенных альвеол — фиброз легких.

Ателектазы и интерстициальный отек преобладают в раннем периоде ОРДС, в позднем на первый план выступают процессы фиброза. На поздних этапах синдрома к описанным изменениям присоединяются очаги пневмонии, склонные к абсцедированию.

Следует отметить, что при ОРДС, вызванном различными причинами, морфологические изменения в легких носят весьма схожий характер.

Именно это нарастание и углубление структурных поражений легочной паренхимы и определяет клиническую картину ОРДС.

Клинические и рентгенологические проявления ОРДС

I стадия ОРДС. Для ОРДС характерен некий "светлый промежуток" мнимого благополучия от нескольких часов до 1–2 сут от момента улучшения гемодинамики в процессе лечения до появления первых симптомов повторного ухудшения состояния больных. Настораживающие признаки — сохранение тахикардии до 100–110 ударов в мин, склонность к артериальной гипертензии и умеренная гипервентиляция со снижением PaCO_2 до 34–30 мм рт. ст. PaO_2 может быть 85–90 мм рт. ст., а SpO_2 — 90–92 %, особенно если больному

проводят ингаляции кислорода. На рентгенограммах патологических изменений чаще всего нет.

II стадия ОРДС. Обычно ухудшение состояния пациентов происходит в конце первых — начале вторых суток. Первыми чаще появляются изменения психики: сонливость или беспокойство, у части больных — неадекватность поведения. Дыхание учащается до 24–26 в мин, у некоторых в дыхании начинают принимать участие дополнительные мышцы, речь становится прерывистой. Выслушивается жесткое дыхание над всеми легочными полями, иногда сухие хрипы в заднебоковых отделах. Тахикардия до 110–120 ударов в мин, артериальное давление чаще всего повышено, центральное венозное давление (ЦВД) имеет тенденцию к возрастанию. Гипоксемия (SpO_2 ниже 92–91 % и PaO_2 ниже 80 мм рт. ст.), легко устраняемая ингаляцией кислорода, но отношение $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ уменьшено до 190–170; PaCO_2 , как правило, умеренно снижено (30–32 мм рт. ст.). На рентгенограмме — усиление и ячеистая деформация легочного рисунка, могут появляться мелкоочаговые тени в периферических отделах.

III стадия ОРДС. Обычно развивается на 2–3-и сутки, но иногда возникает немного раньше или позже. Пациенты возбуждены, иногда апатичны, сознание спутано. Частота дыхания 30–40 в мин, в нем участвуют вспомогательные мышцы. В легких жесткость дыхания нарастает, возникает бронхиальный оттенок и даже "амфорическое" дыхание, влажные хрипы сзади. Бронхиальный секрет густой, приобретает гнойный характер. Пульс чаще 120 ударов в мин. ЦВД повышено до 130–150 мм вод. ст. PaO_2 снижается до 60 мм рт. ст. и ниже, SpO_2 ниже 90 %, гипоксемия не устраняется ингаляцией кислорода (шунт превышает 30 % сердечного выброса), $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ уменьшается до 110–100. На рентгенограмме легких сливающиеся тени с обеих сторон. Диффузный интерстициальный отек с обильными пятнистыми тенями, разной степени понижения прозрачности средних и нижних легочных полей. Выражен симптом "воздушной бронхографии" — просветления по ходу крупных и средних бронхов. Часто бывает выпот в плевральной полости, обычно с одной стороны. На этой стадии нередко появляются признаки полиорганной недостаточности — нарушение функции кишечника и почек. Больные, безусловно, нуждаются в респираторной поддержке.

IV стадия ОРДС. Как правило, развивается на 4–5-е сутки, иногда позже, более чем у 30 %

больных к ОРДС присоединяется нозокомиальная пневмония, имеющая тенденцию к абсцедированию. Возникает сепсис, полиорганная недостаточность. Поражаются желудок и кишечник (острые язвы, часто с кровотечением из них). Сознание угнетено, сопор. В задних отделах легких дыхание ослаблено, выслушиваются влажные хрипы. Из трахеи выделяется гнойная мокрота, при бронхоскопии определяется распространенный эндобронхит II–III степени. Выраженная гипоксемия (PaO_2 ниже 55 мм рт. ст., SpO_2 ниже 82–80%), плохо корригируемая ИВЛ с высоким уровнем положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) и высоким содержанием кислорода во вдыхаемой газовой смеси (F_1O_2 выше 0,9). Отношение $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ меньше 80. Больные плохо адаптируются к респиратору, самостоятельное дыхание приходится угнетать фармакологически, PaCO_2 имеет тенденцию к повышению. Пульс порядка 140 в мин, ЦВД 200 мм вод. ст. и выше. Артериальное давление с тенденцией к снижению. Может быть выпот в перикарде. Уменьшается темп выделения мочи, снижается ее плотность (ниже 1010), увеличивается печень, появляется пастозность нижних конечностей и заднебоковых поверхностей туловища, могут быть отеки тыльной поверхности кистей. Живот вздут, перистальтические шумы отсутствуют, в отлогах участка припухлости. На рентгенограмме — резкое снижение прозрачности легочного фона за счет диффузного отека, и уплотнения легочной паренхимы, множественные хлопьевидные тени (“снежная буря”).

V стадия ОРДС. Наблюдается только в условиях ИВЛ. Состояние больных крайне тяжелое, сознание отсутствует, диффузный цианоз, акроцианоз, похолодание конечностей. В легких резко ослабленное дыхание, во многих участках не выслушивается. Множество сухих и разнокалиберных влажных хрипов. Выраженная гипоксемия (PaO_2 ниже 50 мм рт. ст., SpO_2 ниже 75%, часто пульсоксиметрия невозможна из-за плохого кровотока на периферии) не устраняется даже при высоком уровне ПДКВ и $\text{FIO}_2 = 1,0$ ($\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ меньше 70). Гиперкапния. Снижается артериальное давление, появляются аритмии сердца. Олигурия. На рентгенограмме — затемнение больших участков легких, альвеолярный отек, выпот в плевральных полостях.

Таким образом, неопухолевые поражения легких (инфекционные и другие) могут играть исключительно большую роль в судьбе онкологических больных. Даже при успешном лечении злокаче-

ственного процесса, легочные осложнения способны значительно ухудшить состояние пациентов и явиться непосредственной причиной смерти у многих из них. Поражение легких могут быть вызваны как присоединившейся бактериальной, вирусной или грибковой инфекцией (особенно у пациентов с нарушенным иммунитетом), так и носить неинфекционный характер. Последние, чаще всего, также связаны с противоопухолевым лечением (хирургическим, химиотерапевтическим или лучевым).

Литература:

1. Болезни органов дыхания. Руководство под ред. Палева Н.Р. — М., Медицина, 1990. — Т. 2. — С. 182–256; Т. 4. — С. 213–240; 504–511.
2. Галстян А.М., Городецкий В.М., Готман Л.Н. и др. Алгоритм диагностики поражений легких при депрессиях кроветворения. Пособие для врачей. М., 2001. — 24 с.
3. Горелов В.Г. Эффективность искусственной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности у больных с гемобластомами. Автореф. дисс...канд. мед. наук. М., 1994. — 24 с.
4. Кассиль В.Л., Золотокрылина Е.С. Острый респираторный дистресс-синдром. М., Медицина. — 2003. — 224 с.
5. Машнин А.Д. Функция внешнего дыхания у больных раком молочной железы при комбинированном методе лечения. Дисс...канд. мед. наук. М., 1991. — 142 с.
6. Bergen G.A., Shelamar J.H. Pulmonary infiltrates in the cancer patient, new approaches to an old problem. *Infect. Dis. Clin. North. Amer.* — 1996. — 10 (3): 297–325.
7. Carratala J., Roson B., Fernandez-Sevilla A. et al. Bacteremic pneumonia in neutropenic patients with cancer. *Arch. Intern. Med.* — 1998. — V. 158. — P. 868–872.
8. Chatzinikolaou I., Abi-Said D., Bodey G.P. et al. Pseudomonas aeruginosa bacteremia in patients with cancer. *Arch. Intern. Med.* — 2000. — 160 (5): 501–509.
9. Cordonnier C. Interstitial pneumonitis. In: *Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation*. K. Atkinson, R. Champlin, J. Ritz, W. E. Fibbe, P. Ljungman, M. K. Brenner ed. 3-rd edition. — Cambridge Univ. Press. USA. — 2004. — P. 1247–1267.
10. Cunha B.A. Pneumonia in the compromised host. *Infect. Dis. Clin. North. Amer.* — 2001. — 15 (5): 2591–609.
11. Denning D.W. Invasive aspergillosis. *Clin. Infect. Dis.* — 1998. — 26 (8): 781–805.
12. Desachy A., Range-Rogez S., Francois B. et al. Reactivation of human herpesvirus type 6 in multiple organ failure syndrome. *Clin. Infect. Dis.* — 2001. — 32 (2): 197–203.
13. Frankard J., Li R., Taccone F. et al. Bacillus cereus pneumonia in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2004. — 23 (9): 725–728.
14. Girmenia C., Nucci M., Martino P. Clinical significance of aspergillus fungemia in patients with haematological malignancies and invasive aspergillosis. *Brit. J. Haematol.* — 2001. — V. 114. — P. 93–98.
15. Hirschberg B. Factor predicting mortality of patients with lung abscess. *Chest.* — 1999. — 115 (8): 746–750.
16. Kinear W.J.M., MacFarlane J.T. A survey of thoracic actinomycosis. *Respir. Med.* — 1990. — 84 (1): 57–59.
17. Konoplev S., Champlin R.E., Giralt S. et al. Cytomegalovirus pneumonia in adult autologous blood and marrow

- transplant recipients. Bone marrow transplantation. — 2001. — 27(8): 977–881.
18. Kovacs J.A., Gill V.J., Meshnick S., Masur H. New insights into transmission, diagnosis, and drug treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without AIDS. J. Amer. Med. Assoc. — 2001. — V. 286. — P. 2450–2460.
19. Lewis I.D., DeFor T., Weisdorf D.J. Increasing incidence of diffuse alveolar hemorrhage following allogeneic bone marrow transplantation: cryptic etiology and uncertain therapy. Bone Marrow Transplantation. — 2000. — V. 26. — P. 539–543.
20. Ljungman P., Deliliers G.L., Platzbecker U. et al. Cidofovir for cytomegalovirus infection and disease in allogeneic stem cell transplant recipients. The Infection Dis. Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood. — 2001. — V. 97. — P. 388–392.
21. Ljungman P., Einsele H. Viral infection. In: Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation. K. Atkinson, R. Champlin, J. Ritz, W.E. Fibbe, P. Ljungman, M.K. Brenner ed. 3-rd edition. — Cambridge Univ. Press. USA. — 2004. — P. 1180–1206.
22. Marr K.A., Carter R.A., Crippa F. et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin. Infect. Dis. — 2002. — V. 34. — P. 909–917.
23. Milburne H.J., Prentice H.G., Grundy J.E. IgG subclasses in the lungs of patients with interstitial pneumonitis following bone marrow transplantation. // European Respiratory J. — 1993. — V. 6. — P. 944–950.
24. Schindel C., Siepmann U., Ullmann A.J. et al. Persistent legionella infection in a patient after bone marrow transplantation. J. Clin. Microbiol. — 2000. — V. 38. — P. 4294–4295.
25. Somboonwit Ch., Greene J.N. Pulmonary infections in cancer patients. In: Infections in cancer patients. J.N. Greene, ed. — 2004. — New York. — Marcel Dekker. — Chapter 25. — P. 289–306.
26. Wheat J., Sarosi G., McKinsey D. et al. Practice guideline for the management of patients with histoplasmosis. Clin. Infect. Dis. 2000. — V. 30. — P. 688–695.
27. Wheeler J.H., Fishman E.K. Computed tomography in the management of chest infection: current status. Clin. Infect. Dis. — 1996. — 23 (2): 232–240.
28. Wendt C.H., Weisdorf D.J., Jordan M.C. et al. Parainfluenza virus respiratory infection after bone marrow transplantation. New Engl. J. Med. — 1992. — V. 326. — P. 921–926.

УДК 616.7 – 006.04 – 089.168.1 – 06:616 – 005.1 – 08

Профилактика нарушений системы гемостаза и послеоперационных тромботических осложнений у больных опухолями опорно-двигательного аппарата

О.В. Сомонова, А.В. Маджуга, А.Л. Елизарова,
В.Ю. Сельчук, Г.Н. Зубрихина, А.Ю. Божян
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Изучены основные звенья системы гемостаза и маркеры внутрисосудистого тромбообразования с использованием автоматического анализатора "STA Compact" у 80 больных опухолями опорно-двигательного аппарата. Больные были разделены на 2 группы: I группа (50 человек) получала 40 мг эноксапарина за 12 часов до операции и в течение 7 – 18 дней после операции. Во II группе больных (30 человек) проводилась только неспецифическая профилактика тромботических осложнений (контрольная группа).

Показано, что у больных опухолями опорно-двигательного аппарата в послеоперационном периоде продолжительное время (до 18 суток) сохраняется гиперкоагуляция. Назначение эноксапарина до и в послеоперационном периоде в течение 18 – 20 дней эффективно снижает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови, предупреждает тромботические осложнения и не вызывает геморрагий.

(Ключевые слова: тромботические осложнения; гиперкоагуляция; метод эластической компресси; гемостаз).

Тромбозы глубоких вен и связанная с ними тромбоэмболия легочной артерии являются второй по частоте причиной смерти у больных с различными формами рака. Современные многоцентровые исследования показали, что риск послеоперационных венозных тромботических осложнений у онкологических больных в три раза выше по сравнению с больными общехирургического профиля [2; 8]. После ортопедических операций тромбоз глубоких вен нижних конечностей наблюдался у 14 % онкологических больных [10], а по данным отдельных авторов после эндопротезирования тазобедренных суставов тромботические осложнения выявляются в 45 – 70 % случаев [6; 11].

Основную роль в патогенезе тромбоэмболических осложнений у онкологических больных играют изменения в системе гемостаза, вызываемые как самой опухолью, так и методами лечения: хирургическим, химиотерапевтическим, гормональ-

ным. Опухолевые клетки выделяют в кровоток высокоактивный тканевой фактор и специфический раковый прокоагулянт, непосредственно активизирующий фактор свертывания крови [8; 9]. Наряду с активацией прокоагулянтного звена системы гемостаза, снижением антикоагулянтной и фибринолитической активности, опухолевые клетки повышают адгезию и агрегацию тромбоцитов [3; 8].

Для профилактики нарушений системы гемостаза и связанных с ними тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями используются две группы мер: механические (физические), направленные на ускорение венозного кровотока, и фармакологические.

Из **механических методов** заслуживает внимания использование эластической компрессии, которая может быть обеспечена с помощью специальных эластичных бинтов или лечебных компрессионных чулок. Этот метод является патогенети-

чески обоснованным при профилактике и лечении венозной недостаточности. Компрессионные чулки, в отличие от эластического бинтования, обеспечивают для ноги режим физиологического распределения давления (более высокого у стопы и постепенно снижающегося по направлению к бедру) и создают дополнительный каркас для поверхностных вен. За счет уменьшения диаметра вен и восстановления функции клапанного аппарата в несколько раз повышается скорость венозного кровотока, что снижает риск тромбообразования и предотвращает развитие и прогрессирование отека мягких тканей. Еще один механизм действия эластической компрессии — влияние на систему гемостаза. Доказано, что сокращение мышц в ограниченном объеме приводит к повышению выработки тканевого активатора плазминогена и увеличению фибринолитической активности крови [4]. В России наибольшее распространение получили швейцарские компрессионные чулки «Сигварис» I–IV классов компрессии, предназначенных для лечения больных с любой формой лимфо-венозной недостаточности. Для профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии у больных во время и после хирургического лечения, а также при необходимости длительного соблюдения постельного режима применяют противотромботические чулки «Сигварис Тромбо». Установлено, что использование гепаринов в сочетании с чулками «Сигварис Тромбо» снижает риск развития тромбоза глубоких вен в 2,5 раза [12].

Из **медикаментозных методов** профилактики тромботических осложнений в последнее время широкое распространение получили низкомолекулярные гепарины. Показано преимущество низкомолекулярных гепаринов перед непрямыми антикоагулянтами (варфарином) в профилактике тромбозов и эмболий [7]. Однако остается невыясненной эффективностью и безопасностью низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и, в частности, эноксапарина у онкологических больных. Вызывает интерес вопрос о продолжительности назначения НМГ для эффективной профилактики тромбозов у больных опухолями опорно-двигательного аппарата, так как после остеосинтеза и ортопедических вмешательств риск развития тромботических осложнений сохраняется до 35 дней [5].

Целью нашей работы явилось изучение влияния эноксапарина на состояние системы гемостаза и частоту послеоперационных тромботических осложнений у больных с опухолями опорно-двигательного аппарата.

Материалы и методы

В работе представлены результаты исследования, проведенного в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН у 80 больных. У 33 пациентов были установлены злокачественные опухоли костей конечностей и таза, у 25 — мягкотканые опухоли туловища и конечностей, у 18 — опухоли кожи и у 4 — рак почки с метастазами в костях скелета. Среди пациентов опухолями опорно-двигательного аппарата преобладали больные с III–IV стадией заболевания — 54 (68 %).

Эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов было выполнено 16 больным, резекция костей таза и конечностей — 17, удаление мягкотканых опухолей туловища и конечностей — 25, иссечение опухоли кожи с паховой лимфаденомией — 18 и нефрэктомия с резекцией тела позвонка — 4 больным.

У 50 (62 %) пациентов были выявлены факторы риска развития тромботических осложнений: возраст старше 40 лет, наличие сопутствующей патологии (ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, гипертоническая болезнь, ожирение, тромбофлебит, варикозное расширение вен, хроническая венозная недостаточность, венозные тромбозы в анамнезе и т. д.), наличие центрального венозного катетера. У 43 больных присутствовали 2 и более факторов риска.

Больным проводилось УЗ доплеровское сканирование вен нижних конечностей.

Изучены основные звенья системы гемостаза (прокоагулянтное, антикоагулянтное, тромбоцитарное и фибринолитическое) и маркеры внутрисосудистого тромбообразования.

Определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновую активность по Quick, концентрацию фибриногена по Клауссу, активность антитромбина III, протеина С, плазминогена и альфа-2 антиплазмина с использованием хромогенных субстратов, концентрацию Д-димера с помощью моноклональных антител на автоматическом анализаторе "STA COMPACT" фирмы Diagnostica Stago (Франция). Агрегацию тромбоцитов определяли на агрегометре фирмы "Хронолог" (США), концентрацию растворимых комплексов мономеров фибрина (РКМФ) с помощью этанолового теста и ортофенантролиновой пробы.

Исследования проводились до операции и в послеоперационном периоде (1–20 суток). Больные были разделены на 2 группы: I группа (50 человек)

получала 40 мг эноксапарина («Клексана») за 12 часов до операции и в течение 7–18 дней после операции. Во II группе больных (30 человек) — проводилась только неспецифическая профилактика тромботических осложнений (контрольная группа). Группы были сопоставимы по полу, возрасту, сопутствующей патологии, объему оперативных вмешательств.

Результаты и обсуждение

При изучении исходного состояния системы гемостаза у больных с опухолями опорно-двигательного аппарата (табл. 1) установлено достоверное укорочение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и увеличение концентрации фибриногена в 1,4 раза, что свидетельствует об активации системы гемостаза по внешнему и внутреннему пути у этой группы больных [1]. У онкологических больных отмечено снижение антитромбиновой активности плазмы: уровень антитромбина III и протеина С достоверно снижался по сравнению со здоровыми людьми. Отмечались изменения со стороны тромбоцитарного звена в виде усиления агрегационной способности тромбоцитов ($p < 0,05$). У больных с опухолями опорно-двигательного аппарата содержание РКМФ по данным этаноловой и ортофенантролиновой проб увеличено, в 2,8 раза повышено содержание Д-димера. Указанные изменения свидетельствуют о развитии у больных опухолями опорно-двигательного аппарата I фазы хронического диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Таблица 1.

Показатели системы гемостаза у больных опухолями опорно-двигательного аппарата до операции ($M \pm m$)

Исследуемые показатели	Доноры N=40	Больные N=80
1 Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	40±0,8	34±0,9*
2 Протромбиновая активность по Quick, %	92±2,0	91±2,3
3 Концентрация фибриногена, мг/дл	340±8,5	488±11*
4 Антитромбин III, %	87±1,7	81±1,9*
5 Протеин С, %	130±2,5	95±2,3*
6 Плазминоген, %	110±1,9	107±1,8
7 Антиплазмин, %	93±3,8	94±3,2
8 Агрегация тромбоцитов: степень агрегации МА, мм	65±1,9	80±2,4*
9 РКМФ: этаноловый тест (положительный), %	0	68
10 РКМФ: ортофенантролиновый тест, мг/100 мл	4±0,5	17±0,5*
11 Д-димер, нг/мл	<0,5	1,4±0,2*

Примечание: * — различия достоверны по сравнению с донорами

Оперативные вмешательства вызывают дальнейшую активизацию системы гемостаза. У больных контрольной группы, не получавших профилактической терапии, усиливалась активность прокоагулянтного звена системы гемостаза: наблюдалось дальнейшее укорочение АЧТВ (1–10 сутки после операции), повышение активности факторов протромбинового комплекса с 5–6 суток после операции и резкое нарастание концентрации фибриногена, начиная со вторых суток. На 5–6 сутки после операции концентрация фибриногена увеличивалась в 2 раза и оставалась повышенной до 18–20 дня после операции.

Таблица 2.

Влияние эноксапарина на прокоагулянтное звено системы гемостаза у больных опухолями опорно-двигательного аппарата (n=80) ($M \pm m$)

Исследуемые показатели	Группы	До операции	Послеоперационный период (сутки)			
			1	5–6	9–10	17–21
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	эноксапарин	35±0,4	36±0,6 [#]	39±0,7* [#]	39±1,0* [#]	34±1,2
	контроль	34,5±1,3	30±0,6*	31±1,2*	30±0,9*	31±1,5
Протромбиновая активность по Quick, %	эноксапарин	90±2,4	80±2,0*	69±3,3* [#]	74±3,6* [#]	86±2,5 [#]
	контроль	91±2,3	89±2,8	99±2,9*	102±2,8*	95±2,9
Концентрация фибриногена, мг/дл	эноксапарин	494±9,0	420±10,2	697±17,0* [#]	645±11,0* [#]	612±15,0*
	контроль	481±12,0	419±10,5	999±16,0*	840±16,0*	640±14,0*

Примечание: * — различия достоверны по сравнению с дооперационным периодом, # — различия достоверны по сравнению с контрольной группой

В группе больных, получавших эноксапарин, напротив, наблюдалось удлинение АЧТВ (2–10 суток после операции) и снижение активности факторов протромбинового комплекса после операции, достоверно отличаясь от больных контрольной группы. Концентрация фибриногена в послеоперационном периоде у больных, получавших эноксапарин, нарастала достоверно медленнее по сравнению с показателями больных контрольной группы, что свидетельствует об умеренном фибринообразовании (табл. 2).

При исследовании функциональной активности тромбоцитов выявлено увеличение ($p < 0,05$) степени агрегации тромбоцитов, начиная с 7 суток после операции, у больных, не получавших профилактической терапии. Эноксапарин после операции практически не изменял агрегационную активность тромбоцитов.

При изучении антикоагулянтного звена системы гемостаза выявлено снижение в 1,3 раза ($P < 0,05$) уровня антитромбина III и протеина С (1–8 сутки) после операции у больных, не получавших профилактической терапии. В то же время у больных, получавших эноксапарин, содержание антитромбина III практически не отличалось от исходных показателей, что указывает на сохранение антитромбиновой активности крови (рис. 1).

Активность протеина С постепенно восстанавливалась после операции у больных, получавших эноксапарин. Начиная с 5–6 суток после операции, уровень протеина С существенно увеличивался, достигая максимальных значений (134 %) к 15–16 суткам после операции (рис. 2).

Установлено снижение активности плазминоге-

Изменение антитромбина III после операции у больных опухолями опорно-двигательного аппарата

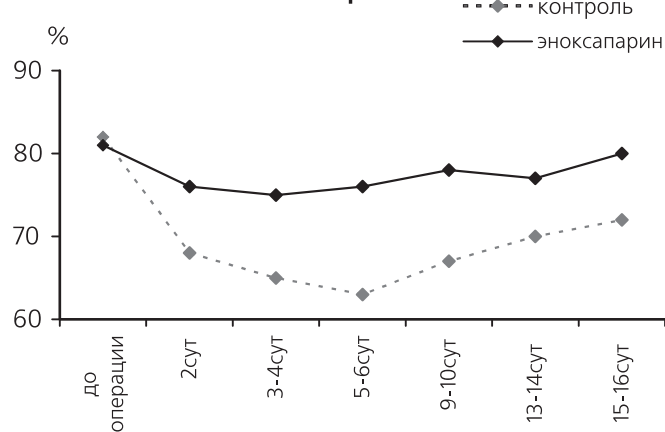


Рис. 1. Изменение антитромбина III после операции у больных опухолями опорно-двигательного аппарата

на после операции у больных обеих групп, однако в группе больных, получавших эноксапарин, плазминоген снижался в меньшей степени (в 1,8 раза), достоверно отличаясь от больных контрольной группы, не получавших антикоагулянтной терапии (в 2,4 раза).

Активность альфа-2 антиплазмина после операции достоверно снижалась у больных обеих групп, причем эти показатели не различались в обеих группах.

При исследовании маркеров внутрисосудистого свертывания крови после операции у больных кон-

Изменение активности протеина С после операции у больных опухолями опорно-двигательного аппарата

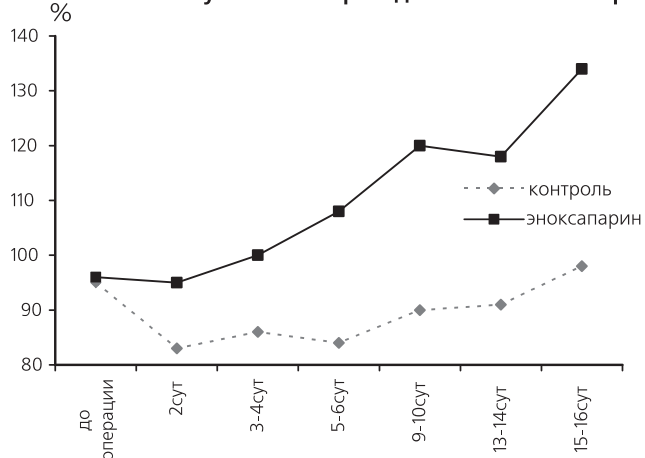


Рис. 2. Изменение активности протеина С после операции у больных опухолями опорно-двигательного аппарата

трольной группы наблюдалось увеличение концентрации РКМФ: по данным этанолового теста, положительная проба была выявлена у 62 % больных в 1-е сутки и у 100 % больных к 9–12-м суткам. По данным ортофенантролиновой пробы концентрация РКМФ также значительно увеличилась к 3–4-м и 9–10-м суткам и оставалась высокой до 18–20 дня после операции. У больных, получавших эноксапарин, концентрация РКМФ также нарастала в послеоперационном периоде, но этот показатель был достоверно ниже (у 58 % больных к 9–10 суткам по данным этанолового теста) по сравнению с пациентами контрольной группы.

Концентрация Д-димера, одного из наиболее чувствительных маркеров тромбообразования, увеличивалась после операции у больных обеих групп (рис. 3). Начиная с 3–4 суток послеоперационного периода, у больных, получавших эноксапарин, повышение Д-димера наблюдалось в меньшей степени, чем у больных, не получавших антикоагулянтной терапии, достигая разницы в 1,4 раза на 5–6 сутки, ($p < 0,05$). Уровень Д-димера оставался повы-

шенным до 18–20 дня после операции, что диктует необходимость достаточно длительного назначения эноксапарина с целью профилактики тромбозов и других осложнений.

Изменение уровня Д-димера после операции у больных опухолями опорно-двигательного аппарата

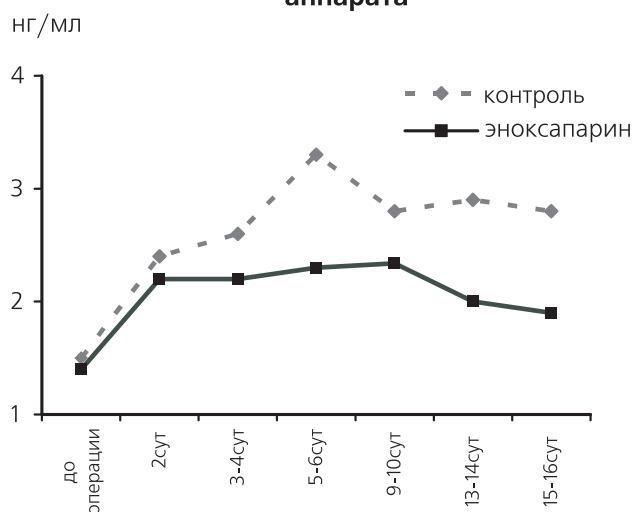


Рис. 3. Изменение уровня Д-димера после операции у больных опухолями опорно-двигательного аппарата

Следовательно, применение низкомолекулярного гепарина (эноксапарина) до и в послеоперационном периоде у онкологических больных существенно снижает активацию прокоагулянтного звена системы гемостаза. Под влиянием эноксапарина снижается уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования, что обусловлено выраженной анти-Ха активностью низкомолекулярных гепаринов. Кроме того, эноксапарин способствует сохранению естественных ингибиторов тромбина и других активных сериновых протеаз (антитромбина III, протеина С и S) и поддерживает защитную функцию фибринолитической системы [12].

Следует отметить, что эноксапарин тормозит внутрисосудистое образование тромбоцитарных агрегатов, препятствуя повышению степени агрегации тромбоцитов, что, по-видимому, связано с инактивацией низкомолекулярными гепаринами связи между фактором X и тромбоцитами [8].

Об эффективности эноксапарина свидетельствуют и клинические данные (рис. 4). В группе больных, не получавших медикаментозной профилактики, тромбоз глубоких вен нижних конечностей развился в 13% случаев, в группе больных, получавших эноксапарин — в 2% случаев (у

1 больного после отмены эноксапарина сохранялась выраженная гиперкоагуляция и на 16-е сутки после операции развился тромбоз правой бедренной вены).

Снижение частоты тромботических осложнений у больных, получающих эноксапарин

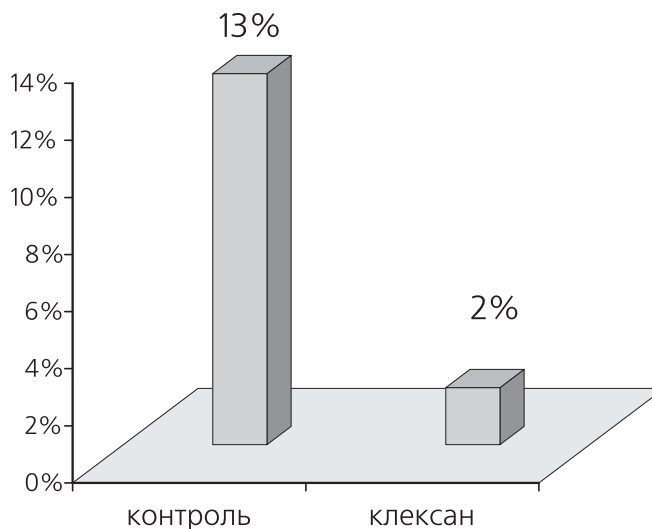


Рис. 4. Снижение частоты тромботических осложнений у больных, получающих эноксапарин (Клексан — торговое название эноксапарина)

Наряду с оценкой эффективности эноксапарина было проведено изучение безопасности препарата. Исследования показали, что профилактическое применение эноксапарина не вызвало увеличения операционной кровопотери. Объем операционной кровопотери в контрольной группе больных в среднем составил $405,6 \pm 35$ мл, в группе больных, получавших эноксапарин, — 400 ± 38 мл.

Средний уровень гемоглобина и количество тромбоцитов в группах не различались.

Средний уровень гемоглобина до операции у больных, не получавших профилактической терапии, составил $122,0 \pm 8,0$ г/л, после операции $108,6 \pm 9,1$ г/л; в группе больных, получавших эноксапарин, $118,5 \pm 4,7$ г/л до операции, $107,5 \pm 8,1$ г/л после операции.

У больных, получавших эноксапарин, среднее количество тромбоцитов до операции составляло $233,3 \pm 5,6 \times 10^9$ /л, после операции — $234,1 \pm 7,2 \times 10^9$ /л.

Гематомы в области послеоперационной раны возникли в контрольной группе у 1 (3%) больного, в группе больных, получавших эноксапарин — у 3 (6%) больных.

Таким образом, у больных опухолями опорно-двигательного аппарата в послеоперационном периоде продолжительное время (до 18 суток) сохра-

няется гиперкоагуляция. Назначение эноксапарина до операции и в послеоперационном периоде (18 – 20 дней) эффективно снижает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови, предупреждает тромботические осложнения и не вызывает геморрагий.

Литература:

1. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. — М.: Ньюдиамед, 2001. — 296 с.
2. Воробьев П.А., Шилова А.Н., Хогоренко С.А. и др. Клинико-экономический анализ профилактического применения нефракционированного и низкомолекулярного гепаринов при хирургическом лечении онкологических больных Сообщение 1. Критерии эффективности. — Современная онкология, 2002. — Т.4. — № 2. — С. 32 – 38.
3. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция//под ред. Н.Н. Петрищева. — СПб.: СПбГМУ, 2003. — 184 с.
4. Золотухин И.А., Богачев В.Ю. Медицинский компрессионный трикотаж: излишество или необходимость? — Ангиология и сосудистая хирургия. — 1999. — Т. 5. — № 4. — С. 79 – 84.
5. Bergqvist D., Lowe G.D., Berstad A et al. Prevention of venous thromboembolism after surgery: a review of enoxaparin. — Br. J. Surg., 1992. — 79 (6): 496-498.
6. Ciccone W.J., Fox P.S., Neumyer M. et al. Ultrasound surveillance for asymptomatic deep venous thrombosis after total joint replacement. — J. Bone It Surg., 1998. — V.80A. — P. 1167–1174.
7. Colwell C., Collis D., Paulson R et al. Comparison of enoxaparin and warfarin for the prevention of venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty. Evaluation during hospitalization and three months after discharge. — J. Bone Joint Surg. (Am), 1999. — 81 (7): 932–940.
8. Donati M.B. Cancer and thrombosis. — Haemostasis, 1994. — 24: 128-131.
9. Hillen H.F.P. Thrombosis in cancer patients. — ESMO, 2000, Ann. Of Oncol., 2000. — V. 11 (suppl. 3). — P. 273 – 276.
10. Lin P.P., Graham D., Hann L. et al. Deep venous Thrombosis after orthopedic surgery in adult cancer patients. — J. Surg. Oncol., 1998. — 68(1).
11. Salvati E.A., Pelligini V.D., Sharrock H.N. et.al. Recent advances in venous thromboembolic prophylaxis during and after total hip replacement: Symposium. — J. Bone Jt. Surg., 2000. — V. 82A. — P. 252 – 270.
12. Weitz J.I. Low-molecular-weight heparins (published correction appears in N Engl. J. Med. 1997. — 337: 1557. N. Engl. J. Med. 1997. — 337: 688 – 698.

УДК 616 – 006 – 053 : 616.94 : 577.112.083

Оценка элиминации цитокинов и других белковых фракций при проведении гемофильтрации онкологическим больным с сепсисом

Д.В. Вохминова, Е.Г. Громова, Ф.В. Доненко, М.В. Киселевский,
И.А. Курмуков, Л.С. Кузнецова
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Одним из наиболее эффективных методов в комплексе интенсивной терапии сепсиса является гемофильтрация (ГФ). Для эффективного и безопасного лечения необходимы максимально полные знания об особенностях белковых потерь во время продолжительных процедур ГФ. Мы использовали протеомные методы исследования, чтобы идентифицировать белки, элиминируемые при проведении ГФ онкологическим больным, осложненным развитием сепсиса в различные сроки послеоперационного периода. Из ультрафильтратов, полученных при проведении ГФ, с помощью ионообменной хроматографии выделяли белковые фракции, которые идентифицировали с помощью электрофореза, MALDI-TOF масс-спектрометрии, иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA), а также выясняли количественное содержание каждого белка в выделенной смеси с помощью сканирования электрофореграммы. При исследовании ультрафильтратов выявлено, что происходит элиминация следующих белков: $\beta 2$ -микроглобулина; ретинол-связывающего белка; $\alpha 1$ -антитрипсина; дефектных цепей иммуноглобулинов; HLA-AII; белка «цинковые пальцы». Показано, что при ГФ могут просеиваться белки с молекулярной массой более 50 кД, такие как альбумин (69 кД) и трансферрин (77 кД). Проведена количественная оценка элиминируемых белков. При исследовании элиминации цитокинов выявлено, что при проведении процедуры ГФ происходит удаление избытка провоспалительных цитокинов (IL-1 β и IL-6), играющих важную роль в патогенезе сепсиса, а уровень регуляторных и противовоспалительных сигнальных молекул остается неизменным.

(Ключевые слова: сепсис, гемофильтрация, цитокины, элиминация, плазменные белки).

Несмотря на достижения современной медицины, сепсис до сих пор остается одной из наиболее актуальных проблем в клинической практике. Летальность при септических осложнениях достигает 40–79% [1–3] в зависимости от этиологических причин и степени органических нарушений. В онкологических клиниках проблема сепсиса особенно значима, т. к. присущие опухолевому процессу нарушения различных звеньев гомеостаза усугубляются инвазивными диагностическими исследованиями, лучевой и химиотерапией, применением больших доз глюкокортикоидов, выполнением травматичных хирургических вмешательств [4; 5].

Неэффективность стандартного комплекса интенсивной терапии нарушений гомеостаза при сепсисе все чаще приводит к необходимости применения экстракорпоральных методов детоксикации. Различные биологически активные вещества и продукты метаболизма, участвующие в развитии генерализованного воспаления, являются мишенью для применения методов детоксикации, что становится особенно актуальным при отсутствии естественного печеночно-почечного клиренса в условиях полиорганной недостаточности. Одним из наиболее гемодинамически толерантных и эффективных методов интенсивной терапии сепсиса, независимо от

почечной функции, в настоящее время признается гемофильтрация (ГФ) [6; 7; 8]. Помимо адекватной коррекции азотемии [9], в процессе ГФ элиминируются также различные медиаторы воспаления. Многочисленными исследователями показано, что удаление провоспалительных медиаторов и ряда других белков оказывает положительный эффект при лечении сепсиса, т. к. провоспалительные цитокины и белки острой фазы играют ключевую роль в развитии септического шока и органной или полиорганной недостаточности [10]. Однако до сих пор нет единой точки зрения относительно спектра удаляемых медиаторов воспаления в процессе ГФ. Кроме того, остается открытым вопрос относительно корреляции между снижением сыровоточных уровней цитокинов и клиническим улучшением состояния пациентов [16]. При гемофильтрации эффективно удаляются анафилотоксины С3а, С5а, провоспалительные цитокины, миоглобин и другие продукты рабдомиолиза, а также один из классических уремических токсинов — паратгормон и т. д. [11]. Кроме того, известно, что гемофильтрация ассоциируется с высоким клиренсом β 2-микроглобулина, играющего ведущую роль в патогенезе амилоидоза, развивающихся у пациентов с прогрессирующей хронической почечной недостаточностью [12]. При проведении ГФ также наблюдается выведение белков острой фазы, таких как С-реактивный белок и α 1-антитрипсин [13].

В литературе имеются многочисленные противоречия относительно качественного спектра элиминируемых в процессе ГФ молекул, в зависимости от их молекулярной массы, структуры, тканевого и клеточного связывания [14; 15; 16], при этом общепринята точка зрения, что при проведении ГФ элиминируются молекулы с молекулярной массой до 50 кД [17]. Однако недавние исследования, посвященные спектру белков, удаляемых при проведении длительной заместительной почечной терапии у неонкологических пациентов с острой почечной недостаточностью, обнаружили элиминацию молекул с молекулярным весом выше 50 кД [18; 19]. Этот факт косвенно подтверждает возможность удаления с помощью ГФ цитокинов, имеющих гораздо меньший молекулярный вес, но, с другой стороны, он также указывает на возможность потери более крупных белковых молекул. Такое неселективное удаление белков может быть нежелательно для больных с распространенным опухолевым процессом, у которых часто отмечается гипопропротеинемия. Потеря крупномолекулярных белковых фрак-

ций для них может быть весьма значимой и требует уточнения для проведения дальнейших компенсаторных мероприятий.

Задачей настоящего исследования явилось изучение качественного и количественного состава белков, которые выводятся из организма онкологических больных с сепсисом при проведении гемофильтрации, с целью дальнейшей разработки методов предотвращения или компенсации потерь жизненно важных белков у таких пациентов.

Пациенты и методы:

В исследование вошли онкологические больные ($n_2=10$), оперированные по поводу рака почки (7); рака желудка (2); рака мочеочника (1) и осложненные развитием сепсиса в различные (1–5 сутки) сроки послеоперационного периода. В комплекс стандартной интенсивной терапии после операции включали ГФ. Процедуры выполняли в интермиттирующем режиме, на аппаратах «Aquarius», производства компании «Edwards» (США) и «Fresenius» (Германия), с использованием соответствующих площади поверхности тела пациента гемофильтров с полисульфоновой мембраной. Сосудистый доступ обеспечивали катетеризацией одной из центральных вен (подключичной, яремной либо бедренной). Антикоагуляцию осуществляли введением в экстракорпоральный контур стандартного нефракционированного гепарина в дозе 5–30 ЕД/кг массы/час, в зависимости от сроков послеоперационного периода, состояния хирургического гемостаза и показателей коагулограммы. Скорость кровотока в экстракорпоральном контуре составляла 220–280 мл/мин, объем ультрафильтрата за одну процедуру — от 24 до 30 литров, восполнение эксфузируемого ультрафильтрата проводили официальными растворами субституата в режиме постдилюции, продолжительность процедур — от 4 до 16 часов. Определяли уровень элиминируемых из крови субстанций до начала лечения и после его окончания измерением их концентрации в сыровотке крови и ультрафильтрате.

1. Подготовка ультрафильтрата

Собранный ультрафильтрат охлаждался до 4°C, и все дальнейшие процедуры выполнялись при этой температуре.

2. Хроматографическое разделение. Фильтраты переводили в раствор 0,01 М Триса рН 7,4 и 0,005 % азида натрия на колонке G25 (26×100) «Farmacia» (Чехия). Сорбцию белков проводили на

колонке с сефарозой Q FF (26×20) "Farmacia" (Чехия). Элюирование связавшихся белков проводили 0,01 М раствором Трис рН 7,4, 0,5 М хлорида натрия и 0,005 % азида натрия. Образцы переводили в 0,015 М раствор хлорида натрия на колонке PD 10 "Farmacia" (Чехия). Полученные белковые фракции объемом около 50 мл быстро замораживали при -50°C и лиофилизировали "Edwards" (США) под давлением $<10^{-2}$ мбар и температуре -40°C . Далее образцы растворяли в 5 мл дистиллированной воды с добавлением азида натрия до концентрации 0,05 %. Количество белка в образце определяли методом Бредфорда (Bradford method) [20].

3. Одномерный электрофорез. Белок в образцах осаждали 5 % трихлоруксусной кислотой. Образовавшийся осадок трижды отмывали ацетоном. Далее проводили электрофорез по Laemmli [21]. После окрашивания Coomassie Brilliant Blue

G250 с последующим сканированием на приборе "CanoScan N670 U" (США). Полученные данные обрабатывали с помощью программы ImageMaster™ 1D Software version 4.10. В качестве стандартов в обоих случаях использовали бычий сывороточный альбумин.

4. Идентификацию белков осуществляли MALDI-TOF масс-спектрометрией совместно с институтом биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН. Белковые полосы вырезали из форежного геля используя Proteome Works spot picking robot "Bio-Rad" (США). Масс-спектры были получены с помощью MALDI-TOF Reflex III масс-спектрометра "Bruker" (США) с УФ-лазером (336 нм) (граница масс положительных ионов от 500 до 8000 Да). Масс-спектры были высчитаны, используя известные массы внутренних стандартов. Белки идентифицировали с помощью набора протеолитичес-

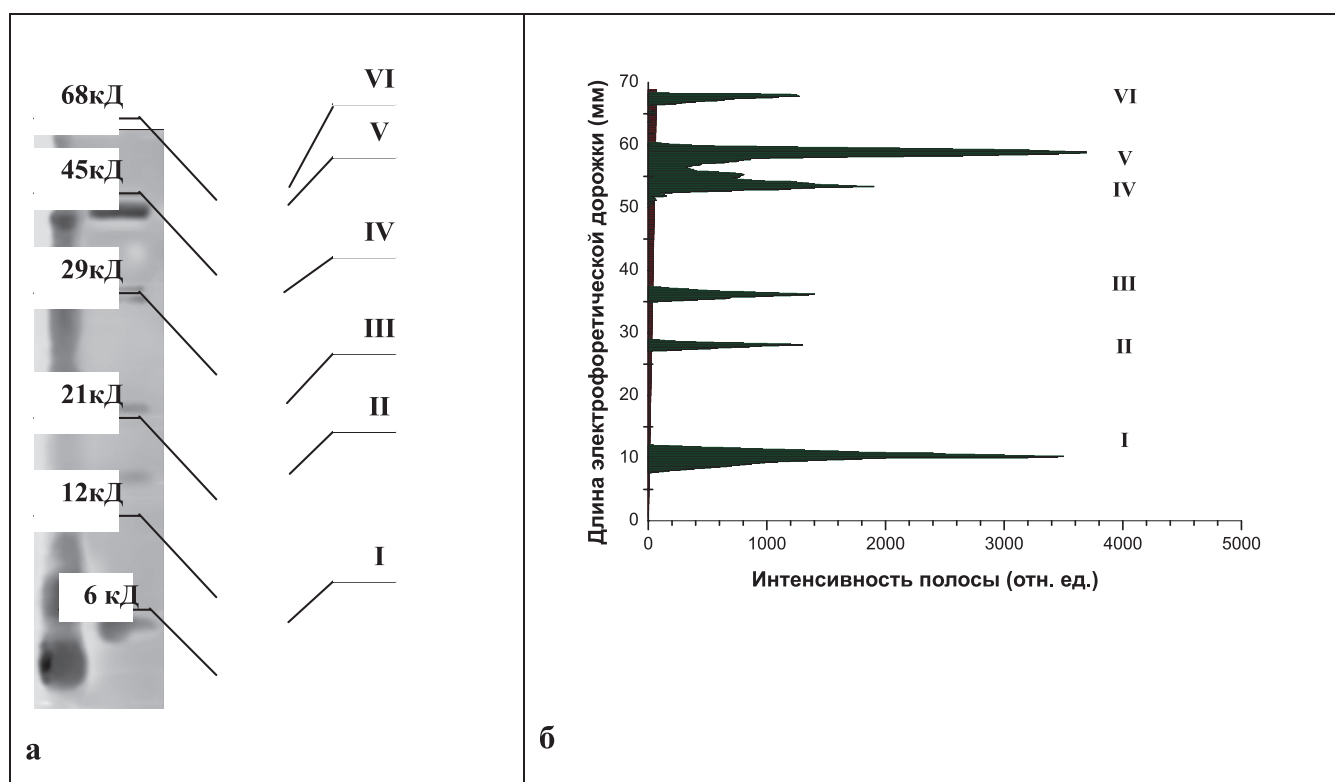


Рис. 1.

а— Электрофореграмма белковой смеси, выделенной из фильтратов полученных при проведении интермиттирующей вено-венозной гемофильтрации у онкологических больных с сепсисом. Римскими цифрами отмечен номер полосы на форежном геле. Уточнение молекулярных масс белков находится в табл. 1 в соответствии с номером полосы на геле.

б— Данные электрофореграммы, обработанные в программе ImageMaster™ 1D Software version 4 10 Римскими цифрами отмечен номер полосы на форежном геле

ких пептидных масс, используя Peptide Fingerprint option of Mascot software "Matrix Science" (США).

5. Определение цитокинов в сыворотке крови онкологических больных с сепсисом, получавших ГФ: содержание TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10 в сыворотке крови определялось методом твердофазного иммуноферментного метода с использованием пероксидазы хрена (ИФА). Определение концентрации проводилось до начала процедуры ГФ и после ее окончания. Измерение уровней TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10 проводилось с помощью коммерческих иммуноферментных тест-систем "BioSource" (Бельгия). Измеренные уровни цитокинов в биологических жидкостях были статистически обработаны и представлены в виде: среднее знач. \pm SEM (стандартная ошибка).

Результаты

Полученные из ультрафильтратов смеси белковых фракций были очищены и сконцентрированы. По методу Bradford [20] определяли общее количество белка в сконцентрированном образце, которое составило в среднем 552 ± 45 мг. Далее проводился препаративный электрофорез сконцентрированного образца для разделения смеси по молекулярным массам. При разделении белковой смеси на геле были получены 5 полос с примерными молекулярными массами 12 кД, 20 кД, 45 кД, 70 кД и 80 кД соответственно (рис. 1а). Эти полосы представлены у всех пациентов. Одна белковая полоса 30 кД была уникальна для больного раком желудка.

Белковые полосы, обнаруженные на электрофореграмме, далее идентифицировали с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии. В табл. 1 приведен список идентифицированных белков с указа-

нием их молекулярных масс. Белки идентифицировали с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии и базы данных US National Center for Biotechnological Information. Среди белков, обнаруженных в фильтрах присутствовали β 2-микроглобулин, ретинол-связывающий белок, α 1-антитрипсин, κ -легкие цепи иммуноглобулинов, сывороточный альбумин и трансферрин. В единичных случаях также были обнаружены главный комплекс гистосовместимости I типа HLA-A2 и белок «цинковые пальцы» — Zn finger protein.

Количественное определение охарактеризованных белков в выделенной из фильтратов белковой смеси проводилось сканированием электрофореграммы с помощью прибора CanoScan N670 U. Данные обработаны в программе ImageMaster™ 1D Software version 4.10., что позволило определить количественное содержание белка в каждой полосе (рис. 1б). На рис. 1б отмечено 6 пиков, каждый из которых соответствует определенному белку на электрофореграмме (рис. 1а). Концентрация каждого белка определялась в зависимости от интенсивности соответствующего пика в процентах (табл. 2). Абсолютное содержание белка вычислялось исходя из общего количества белков в сконцентрированном образце, определенного по методу Bradford, как указано выше [20].

Наименьшим по размеру белком, удаляемым с помощью гемофильтрации, который удалось идентифицировать с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии, является β 2-микроглобулин. По количеству он составляет около 27 % от смеси выделенных фракций белков. В меньшей мере теряется белок с молекулярным весом около 20,5 кД и идентифицированный как сывороточный ретинол-связыва-

Таблица 1

Список белков, идентифицированных с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии и базы данных US NCBI.

№ полосы на геле	Название белка	Номер белка в базе данных	Масса белка (кД)
I	β 2-микроглобулин	gi 265222	11.5
II	ретинол-связывающий белок	gi 230284	20.4
III	κ -легкие цепи иммуноглобулинов переменный домен	gi 21669443	29.2
IV	α 1-антитрипсин	gi 1942629	44.2
V	сывороточный альбумин	gi 28592	69.3
VI	трансферрин	gi 37747855	77.0
Белки, не присутствующие на электрофореграмме Рис.1	HLA-A2, Human Leucocyte Antigen	gi 229995	11.5
	zinc finger protein	gi 42660239	91.7

Таблица 2.

Относительное и абсолютное содержание белков в белковой смеси, выделенной из фильтратов больных с сепсисом при проведении вено-венозной интермиттирующей гемофильтрации

№ полосы на геле	Название белка	Содержание белка в смеси (%)	Абсолютное содержание белка в смеси (мг)
I	β 2-микроглобулин	26,6	146,8 \pm 11,9
I	ретинол-связывающий белок	9,5	52,4 \pm 4,3
III	κ -легкие цепи иммуноглобулинов переменный домен	10,6	58,5 \pm 4,8
IV	α 1-антитрипсин	12,8	70,7 \pm 5,8
V	сывороточный альбумин	27,9	154,0 \pm 12,7
VI	трансферрин	9,7	53,6 \pm 4,5

ющий белок, его доля в общем количестве белка составляет около 9,5 %. Примерно в таком же количестве (10,6 %) теряется белок с молекулярной массой около 29 кДа, идентифицированный как легкие κ -цепи иммуноглобулинов. Данный белок был обнаружен только у одного больного раком желудка. Количественное содержание белка α 1-антитрипсин с молекулярным весом 44 кДа составляет около 12,8 %, альбумина с молекулярным весом 69 кДа — 28 %. Процентная доля трансферрина (77 кДа) — 9,7 %.

С помощью указанных выше методов идентификации, среди выделенных белков (табл. 1 и 2) не обнаружены цитокины, поскольку чувствительность перечисленных методов оказалась недостаточной для определения этих молекул. Поэтому мы провели определение с помощью ИФА, который подтвердил наличие цитокинов в фильтратах в пикограммовых количествах, Результаты измерения уровней цитокинов приведены в табл. 3.

Из полученных данных следует, что у пациентов отмечался низкий уровень TNF α в сыворотке и моче (сывороточный уровень TNF α не превышал 13,5 \pm 11,7 пг/мл; содержание TNF α в моче составило 55,5 \pm 20,6 пг/мл), а IL-1 β не детектировался в указанных биологических жидкостях. TNF α практически не обнаруживался и в фильтрате (23,9 \pm 10,1 пг/мл), тогда как концентрация IL-1 β в нем достигала 170 пг/мл. Повышенное содержание

IL-6, обнаруженное в сыворотке больных может рассматриваться как маркер септических осложнений. При проведении процедуры ГФ концентрация IL-6 снижалась, при этом отмечалось высокое содержание этого цитокина в фильтрате и в моче (798,4 \pm 156,4 пг/мл и 856,1 \pm 369,7 пг/мл соответственно), что указывает на хорошую элиминацию рассматриваемого медиатора воспаления при проведении ГФ. Интересным является тот факт, что у септических больных, включенных в исследование, несмотря на эффективную элиминацию IL-2 (концентрация в фильтрате 273,48 \pm 185,1 пг/мл), его содержание в крови после проведения ГФ практически не изменялось. Это может рассматриваться как положительный фактор, учитывая важные иммунорегуляторные свойства IL-2. Противовоспалительные цитокины IL-4 и IL-10 не были обнаружены ни в одной из исследуемых биологических жидкостей (сыворотке, моче и фильтрате) пациентов.

Обсуждение

Результаты исследований демонстрируют, что в процессе гемофильтрации из кровотока помимо электролитов, низко- и среднемолекулярных фракций, пептидов выводятся также высокомолекулярные белки. В предыдущих работах [18; 19] также проводились попытки идентификации белков, элиминируемых при гемофильтрации, но количественного определения потери белков не выполня-

Таблица 3.

Динамика концентрации цитокинов в сыворотке, моче и фильтратах при проведении ГФ в интермиттирующем режиме онкологическим больным с сепсисом

Название цитокина	Уровень в сыворотке до ГФ (пг/мл)	Уровень в сыворотке после ГФ (пг/мл)	Уровень в фильтрате (пг/мл)	Уровень в моче (пг/мл)
TNF α	7,6 \pm 7,2	13,5 \pm 11,7	23,9 \pm 10,1	55,5 \pm 20,6
IL-1 β	—	—	165,3 \pm 57,5	—
IL-6	693,3 \pm 374,7	582,7 \pm 189,9	798,4 \pm 156,4	856,1 \pm 369,7
IL-2	306,2 \pm 196,2	315,9 \pm 212,7	273,5 \pm 185,1	52,8 \pm 36,7

лось, что очень существенно в лечении тяжелых больных. Данные, полученные в нашем исследовании, указывают на то, что во время гемофильтрации удаляются белки, участвующие в патогенезе сепсиса и воспалительных процессах, такие как β 2-микроглобулин, α 1-антитрипсин, дефектные цепи иммуноглобулинов. Снижение почечной функции, наблюдаемое у пациентов с острой почечной недостаточностью и сепсисом, ведет к удержанию β 2-микроглобулина в организме и его накоплению преимущественно в синовиальных тканях крупных суставов, таких как плечевой, бедренный. При этом в месте накопления происходит формирование амилоидных фибрилл, главным компонентом которых является β 2-микроглобулин. Мы считаем чрезвычайно важным удаление этого белка, т. к. у пациентов с острой почечной недостаточностью и сепсисом в диализате было обнаружено большое количество цитокинов, особенно у больных с амилоидозом [22]. По нашим данным, за одну процедуру гемофильтрации, со средним объемом ультрафильтрата 20–30 л, терялось примерно 150 мг β 2-микроглобулина. Также мы идентифицировали выведение α 1-антитрипсина (за один сеанс гемофильтрации со стандартным объемом ультрафильтрата удалялось около 70 мг), который блокирует поглощение железа эритроидными клетками предшественниками [23]. Удаление α 1-антитрипсина важно еще и потому, что он является ингибитором активированного протеина С (АПС), который снижает продукцию цитокинов моноцитами [24; 25; 26] и подавляет экспрессию молекул адгезии к лейкоцитам эндотелиальными клетками [27]. Что касается ретинол-связывающего белка, участвующего в транспорте ретинола через клеточную мембрану, то содержание этого белка в организме составляет всего 3–6 мг/100 мл крови, а элиминация его за одну процедуру составляет около 50 мг. В исследовании также обнаружено, что удаляется белок с молекулярной массой 29 кД — легкие κ -цепи иммуноглобулинов в количестве 60 мг/процедуру. Данный белок был обнаружен только у одного больного раком желудка. В нормальных условиях синтез тяжелых и легких цепей сбалансирован, и плазматические клетки секретируют главным образом полные молекулы Ig. Наличие дефектных κ -легких цепей иммуноглобулинов (характерное, в основном, для больных множественной миеломой), требует их элиминации из кровотока.

Вследствие неселективного удаления плазменных белков возможно проявление непредусмот-

ренных эффектов, особенно при необходимости проведения длительной экстракорпоральной детоксикации. Принято считать, что при гемофильтрации через фильтр способны проникать лишь белки с молекулярной массой менее 50 кД [17]. Однако количество удаляемого белка зависит не только от молекулярного веса, но и от пространственной структуры, от тканевого и клеточного связывания этой белковой молекулы. Если крупная белковая молекула имеет вытянутую форму, то она сможет пройти через мембрану колонки, тогда как глобулярные белки меньшей молекулярной массы лишены такой возможности. Следует учитывать также, что у онкологических больных происходят изменения в гликозилировании и это может приводить к изменению пространственной укладки белковых молекул. В нашем исследовании были выделены и идентифицированы белки с молекулярной массой свыше 50 кД, такие как альбумин (69 кД), трансферрин (77 кД) и белок «цинковые пальцы» (91,5 кД), причем их потеря на процедуру в абсолютном значении составила 160 и 55 мг на 20–30 л ультрафильтрата, соответственно. При увеличении времени или при проведении высокопоточных процедур потери могут возрастать в несколько раз, что может оказывать нежелательные анемические эффекты, т. к. у значительного числа онкологических больных в критическом состоянии отмечается выраженная гипопро테인- и гипоальбуминемия. Белки плазмы крови участвуют в создании и поддержании онкотического давления, транспорте железа, лекарственных препаратов, в том числе антибиотиков, поэтому неконтролируемая элиминация в процессе гемофильтрации трансферрина и ретинол-связывающего белка может вносить вклад в формирование железодефицитных состояний у онкологических больных.

Нами также исследована динамика цитокинов при проведении вено-венозной ГФ в интермиттирующем режиме у онкологических больных с сепсисом. Показано, что при проведении этой процедуры происходит элиминация избытка провоспалительных цитокинов (IL-1b и IL-6), играющих важную роль в патогенезе сепсиса [28], а уровень регуляторных и противовоспалительных сигнальных молекул остается неизменным. Концентрации цитокинов значительно варьируют у различных пациентов, что может служить основанием для индивидуального мониторинга уровня провоспалительных медиаторов.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об эффективности проведения ГФ у онкологических больных с сепсисом, вследствие элиминации провоспалительных цитокинов и других белковых молекул, участвующих в патогенезе сепсиса. Вместе с этим обнаружено выведение из организма жизненно важных белковых молекул, что требует в дальнейшем разработки комплекса мер по избирательному удалению белков, либо разработки новых методов мониторинга и компенсации необходимых белков, элиминирующихся при ГФ.

Литература:

1. *Hoste E.A., Kellum J.A.* Acute renal failure in the critically ill: impact on morbidity and mortality // *Contrib. Nephrol. Basel, Karger, 2004.* — 144: 1–11.
2. *Debets J.M., Kampmeijer R., van der Linden M.P., Buurman W.A., van der Linden C.J.* Plasma tumor necrosis factor and mortality in critically ill septic patients // *Crit. Care Med.* 1989., 17 (6):489–94.
3. *Barriere S.L., Lowry S.F.* An overview of mortality risk prediction in sepsis // *Crit. Care Med.* 1995. — 23 (2): 376–93.
4. *Hergert-Rosental S., Uppencamp M., Beelen D., Kohl D., Kribben A.* Renal complications of high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation // *Nephron.* 2000. — 84 (2): 136–41.
5. *Hirasava K., Sugai T., Oda S.* Acute renal failure following surgical insult // *Nippon Geka Gakkai Zasshi.* 1996. — 97 (9): 765–770.
6. *Grootendorst A.F.* The potential role of hemofiltration in the treatment of the patients with septic shock and multiple organ dysfunction syndrome // *Adv. Ren. Replace Ther.* 1994. — 1 (2): 176–84.
7. *Guenoun T., Journois D., Satran D.* Hemofiltration during severe sepsis or multiorgan failure syndrome // *Nephrology.* 1998. — 19 (2): 83–88.
8. *Bellomo R., Honore P.M., Matson J., Ronco C., Winchester J.* Extracorporeal blood treatment (EBT) methods in SIRS/Sepsis // *Int. J. Artif. Organs.* 2005. — 28 (5): 450–8.
9. *Мороз В.В., Лукач В.Н., Шифман Е.М., Долгих В.Т., Яковлева И.И.* Сепсис. Клинико-патологические аспекты интенсивной терапии. Руководство для врачей. — Петрозаводск. — ИнтелТек. — 2004 — С. 290.
10. *Pinsky M.R.* Pathophysiology of sepsis and multiple organ failure: pro- versus anti-inflammatory aspects // *Contrib. Nephrol.* 2004. — 144: 31–43.
11. *Amyot S.L., Leblanc M., Thibeault Y., Geadah D., Cardinal J.* Myoglobin clearance and removal during continuous venovenous hemofiltration. // *J. Intensive Care Med.* 1999. — 25 (10): 1169–72.
12. *Beerenhout Ch.H., Kooman J.P., Luik A.J., Jeuken-Mertens S.G.J., van der Sande F.M., Leunissen K.M.L.* Optimizing renal replacement therapy—a case for online filtration therapies? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. — 15: 49–54.
13. *Liaw P.C.Y., Esmon Ch.T., Kahnamoui K., Schmidt Sh., Kahnamoui S., Ferrell G., Beaudin S., Julian J.A., Weitz J.I., Crowther M., Loeb M., Cook D.* Patients with severe sepsis vary markedly in their ability to generate activated protein C // *Blood.* 2004. — 104 (13): 3958–3964.
14. *Bellomo R., Tipping P., Boyce N.* Tumor necrosis factor clearances during veno-venous hemodiafiltration in the critically ill. // *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* 1991. — 37: M322–3.
15. *Cole L., Bellomo R., Davenport P., Tipping P., Ronco C.* Cytokine removal during continuous renal replacement therapy: an ex vivo comparison of convection and diffusion. // *Int. J. Artif. Organs.* 2004. — 27 (5): 388–97.
16. *Dahaba A.A., Elawdy G.A., Rehark P.H., List W.F.* Procalcitonin and proinflammatory cytokine clearance during continuous venovenous haemofiltration in septic patients. // *Anaesth. Intensive Care.* 2002. — 30 (3): 269–74.
17. *Rockel A., Hertel J., Fiegel P., Abdelhamid S., Panitz N., Walb D.* Permeability and secondary membrane formation of a high flux polysulfone hemofilter // *Kidney Int.* 1986. — 30: 429–432.
18. *Lefler D.M., Pafford R.G., Black N.A., Raymond J.R., Arthur J.M.* Identification of proteins in slow continuous ultrafiltrate by reversed-phase chromatography and proteomics. // *J. Proteome Res.* 2004. — 3: 1254–1260.
19. *Molina H., Bunkenborg J., Reddy G. H., Muthusamy B., Scheel P. J., Pandey A.* A Proteomic Analysis of Human Hemodialysis Fluid // *Mol. Cell. Proteomics.* 2005. — 4: 637–650.
20. *Bradford M.M.* A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein dye binding. // *Anal. Biochem.* 1976. — 72: 248–254.
21. *Laemmli U.K.* Cleavage of structural proteins during the assembly of head of bacteriophage T4. // *Nature.* 1970. — 227: 680–685.
22. *Громова Е.Г., Тугуз А.Р., Денисов А.Ю., Решетников Е.А., Киселевский М.В.* Динамика содержания TNF, IL-1 β , IL-6, IL-4, IL-2 при гемодиализе у больных с хронической почечной недостаточностью // *Иммунология.* — 2002. — № 1. — Т. 23. — С. 61–62.
23. *Gasche C., Lomer M.C.E., Cavill I., Weiss G.* REVIEW. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. // *Gut.* 2004. — 53: 1190–1197
24. *Grey S.T., Tsuchida A., Hau H., Orthner C.L., Salem H.H., Hancock W.W.* Selective inhibitory effects of the anticoagulant activated protein C on the responses of human mononuclear phagocytes to LPS, IFN-gamma, or phorol ester // *J. Immunol.* 1994. — 153: 3664.
25. *White B., Schmidt M., Murphy C.* Activated protein C inhibits lipopolysaccharide-induced nuclear translocation of nuclear factor kappaB (NF-kappaB) and tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) production in the THP-1 monocytic cell line // *Br. J. Haematol.* 2000. — 110: 130–134.
26. *Yuksel M., Okajima K., Uchiba M., Horiuchi S., Okabe H.* Activated protein C inhibits lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha production by inhibiting activation of both nuclear factor-kappa B and activator protein-1 in human monocytes // *Thromb Haemost.* 2002. — 88: 267–273.
27. *Joyce D.E., Gelbert L., Ciaccia A., DeHoff B., Grinnell B.W.* Gene expression profile of antithrombotic protein C defines new mechanisms modulating inflammation and apoptosis // *J. Biol. Chem.* 2001. — 276: 11199–11203.
28. *Pinsky M.R.* Dysregulation of the immune response in severe sepsis. // *Am. J. Med. Sci.* 2004. — 328 (4): 220–9. Review.

УДК 616. 329 + 616. 33] – 006. 6 – 089: 612. 112. 91

Образование активных форм кислорода нейтрофилами больных раком пищевода и желудка до и после оперативного вмешательства

**З.Н. Никифорова, В.Е. Шевченко, З.В. Волкова, О.В. Гудошникова,
Н.В. Дмитриева, Н.Е. Арноцкая
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва**

Частота и тяжесть инфекционных осложнений непосредственно связаны с состоянием иммунной системы пациента. Ведущая роль в защите организма от инфекции принадлежит нейтрофильным лейкоцитам. Методом хемилюминесценции оценивали функциональное состояние нейтрофильных лейкоцитов, их способность к образованию активных форм кислорода. Нарушение МПО- и НАДФН-зависимого образования активных форм кислорода не активированными и активированными нейтрофилами в группах больных с инфекционными осложнениями являлось одним из ведущих факторов, приводящих, в конечном итоге, к развитию инфекции. Определение МПО- и НАДФН-зависимого образования активных форм кислорода может способствовать выявлению групп риска среди пациентов на этапе дооперационного обследования и являться прогностическим фактором развития тяжелых инфекционных осложнений в послеоперационном периоде.

(Ключевые слова: нейтрофильные лейкоциты; активные формы кислорода; хемилюминесценция кислород-зависимая активность нейтрофилов).

Введение

Онкологические больные, в т. ч. страдающие раком пищевода и раком желудка с переходом на пищевод, являются группой риска в плане развития инфекционных осложнений. Одной из причин этого служит нарушение иммунной защиты, в частности, нарушение функции нейтрофильных лейкоцитов (НЛ).

Нейтрофилы активно участвуют в антимикробной защите организма, выделяя цитотоксические и бактерицидные факторы, в частности, активные формы кислорода (АФК) — супероксидный анион-радикал (O_2^-), гидроксильный радикал ($\cdot OH$), перекись водорода (H_2O_2), синглетный кислород (1O_2) и т. д. Все они образуются при стимуляции кислородзависимого метаболизма в НЛ [4; 5; 7].

Показано, что у онкологических больных опухолевый процесс и радикальные операции, в том числе, чресплевральные гастрэктомии, операции типа Льюиса, модифицируют окислительный метаболизм в НЛ [3; 7] и изменяют антимикробный по-

тенциал организма. Хирургические вмешательства приводят к увеличению адгезии и уменьшению хемотаксиса НЛ пациентов [6; 9]. В послеоперационном периоде происходит снижение эффективности механизмов регуляции свободно-радикального окисления в гранулоцитах, что может приводить к повышенной восприимчивости организма к различным инфекциям [3]. Эти и другие изменения функциональной активности НЛ способствуют увеличению риска развития послеоперационных инфекционных осложнений у пациентов. Особенно важна становится быстрая и точная индивидуальная оценка состояния кислородзависимой антимикробной активности НЛ больного до и после хирургического лечения, которая до настоящего времени не изучалась.

Материалы и методы

Характеристика доноров. Для проведения сравнительных исследований изучалась генерация АФК нейтрофилов периферической

крови, полученной от 100 доноров, средний возраст которых составлял 38,5 лет (65 мужчин и 35 женщин).

Характеристика больных. Исследовалось образование АФК нейтрофилами периферической крови, полученной от 19 больных (средний возраст 57,4 года, 16 мужчин и 3 женщины), имевших диагноз рака пищевода или рака желудка с переходом на пищевод (табл. 1).

Таблица 1.
Характеристики больных, включенных в исследование (n=19)

Характеристика	Значение (абс. и %)
Средний возраст (пределы), годы	44–79 (57,4)
Пол	
мужчины	16 (84,2%)
женщины	3 (15,8%)
Диагноз	
рак пищевода	9 (47,4%)
рак желудка с переходом на пищевод	7 (36,8%)
Оперативное лечение	19 (100%)
Предшествующая химиотерапия	4 (21,1%)
Сопутствующие заболевания*	
сердечно-сосудистые заболевания	15 (78,9%)
сахарный диабет	1 (5,3%)
ожирение	2 (10,5%)
ХОЗЛ**	16 (84,2%)
хронические заболевания ЖКТ*	19 (100%)
хронические пиелонефриты, циститы	3 (15,8%)
алкоголизм	3 (15,8%)
ревматоидный полиартрит	1 (5,3%)
жировой гепатоз	1 (5,3%)
туберкулез (ремиссия)	1 (5,3%)
Предшествующая антибактериальная терапия	2 (10,5%)

* — У всех больных было > 1 (2–4) сопутствующих заболеваний.

** — Хронические обструктивные заболевания легких.

Всем больным в 2003–2004 гг. были выполнены оперативные вмешательства: чресплевральные гастрэктомии/операции типа Льюиса. Методом хемилюминесценции (ХЛ) регистрировалось образование АФК нейтрофилами пациентов до операции (0 часов) и на 1; 3 и 7 сутки после операции.

Для проведения анализа полученных данных пациентов условно разделили на 3 группы в зависимости от тяжести инфекционных осложнений в послеоперационном периоде. В I группу вошли больные с гладким течением послеоперационного процесса, которые не имели инфекционных осложнений (n=6).

Во II группу вошли больные с 1–2 (в среднем — 1,2) послеоперационными инфекционными осложнениями (n=9), при этом наиболее часто встречались инфекции дыхательных путей: 6/9 (66,7%) — пневмонии и 2/9 (22,2%) — гнойные эндобронхиты.

III группу составили больные с тяжелым течением послеоперационного периода (n=4). Отмечался перитонит (3/4 больных, 75,0%), сепсис (4/4 больных, 100%), септический шок — (3/4 больных, 75,0%) (табл. 2).

Оценка образования АФК нейтрофилами методом хемилюминесценции (ХЛ). Кислородзависимую антимикробную активность (КЗМА) НЛ изучали по их способности образовывать АФК при инкубации с опсонизированным зимозаном (ОЗ) и N-формил-метионил-лейцил-фенилаланином (ФМЛП). Продукцию АФК нейтрофилами регистрировали с помощью хемилюминометра ЛКВ 1251 (Финляндия). Люминол-усиленная хемилюминесценция (ЛХЛ) регистрировала весь пул АФК и отражала суммарную активность миелопероксидазы (МПО) и НАДФН-оксидазы, а лю-

Таблица 2.
Частота послеоперационных инфекционных осложнений в трех группах больных (n=19)

Послеоперационные осложнения	Число больных с осложнениями (абс. и %)		
	I группа (n=6)	II группа (n=9)	III группа (n=4)
сепсис	–	–	4/4 (100%)*
септический шок	–	–	3/4 (75,0%)*
гнойный эндобронхит	–	2/9 (22,2%)	4/4 (100%)
пневмония	–	6/9 (66,7%)	4/4 (100%)
эмпиема плевры	–	–	1/4 (25,0%)
нагноение послеоперационной раны	–	1/9 (11,1%)	–
перитонит/несостоятельность анастомоза	–	–	3/4 (75,0%)*
абсцесс	–	1/9 (11,1%)	1/4 (25,0%)
катетер-ассоциированная инфекция	–	1/9 (11,1%)	1/4 (25,0%)
Всего осложнений	0	11	21

Примечание: 2 больных во II группе и все больные в III группе имели >1 осложнения. * — P<0,05

цегинин-усиленная ХЛ (ЛЦХЛ) — измеряла образование супероксидного анион-радикала (O_2^-) и оценивала активность НАДФН-оксидазы. Хемилюминесценцию оценивали по следующим параметрам: $A_{сп}$ — среднее значение амплитуды спонтанной ХЛ (измеренное за 15 мин.); $A_{инд}$ — максимальное значение индуцированной ХЛ (измеренное за 140 мин.); $S_{сп}$ — светосумма спонтанной ХЛ (измеренная за 15 мин.); $S_{инд}$ — светосумма реактивной ХЛ (измеренная за 140 мин.).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Excel (Microsoft, США), Statistica 6,0 (Statsoft, Znc., США). Достоверность различий сравниваемых величин оценивали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента; непараметрического T- и W-критерия Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Обработку данных проводили на компьютере IBM PC с использованием программы "Luminograf", разработанной в Томском НИИ онкологии Е.В. Борунтовым, И.А. Шепеткинским, Е.С. Чердынцевым и Н.В. Чердынцевой.

При выполнении исследований использовали декстран Т-500 ("Pharmacia", Швеция); фикола-400 ("Pharmacia", Швеция); 76 %-ный урографин ("Shering", Германия); люминол ("Sigma", США); зимозан ("Sigma", США); люцегинин ("Sigma", США); N-формил-метионил-лейцил-фенилаланин ("Sigma", США).

Результаты и обсуждение

На рис. 1–9 приведены данные по ХЛ нейтрофилов (в %) относительно значений для доноров (норма) до и на 1, 3 и 7 сутки после операционного вмешательства. Следует отметить, что образование АФК неактивированными и активированными НЛ пациентов имело свои закономерности.

Образование АФК неактивированными НЛ больных. На первом этапе исследования изучалась способность неактивированных НЛ больных генерировать АФК. До начала операции среднее значение амплитуды и светосуммы спонтанной ЛХЛ в I и II группах больных были выше или статистически не отличались от соответствующих параметров для доноров (рис. 1 а, б; 2 а, б), тогда как значения $A_{сп}$ и $S_{сп}$ для ЛХЛ в III группе пациентов были ниже показателей для нормы и достоверно снижены в 2,8 и 3,7 раза относительно соответствующих показателей для I группы пациентов (рис.3 а, б).

Как видно из рис. 1–3, у пациентов всех трех групп амплитуда и светосумма спонтанной ЛЦХЛ до начала хирургического вмешательства были ниже

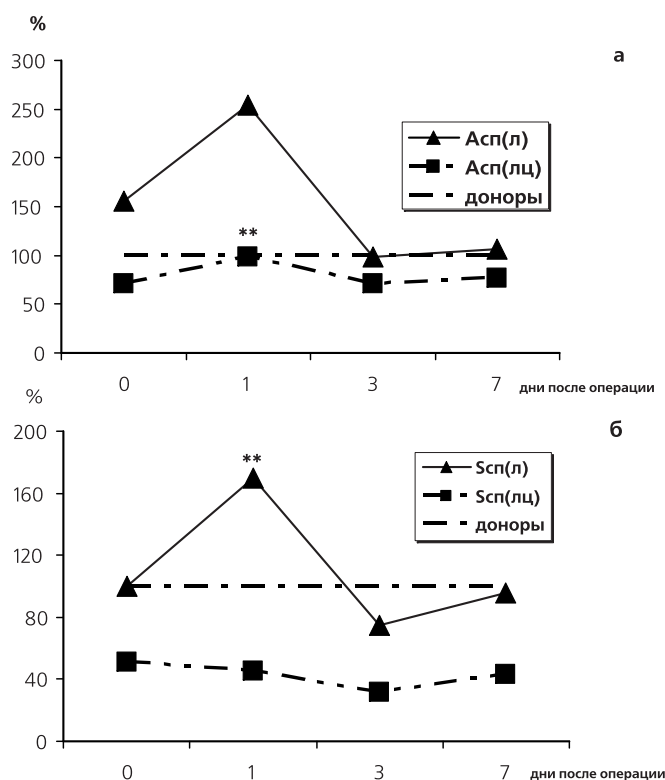


Рис. 1. Изменение среднего значения амплитуды (а) и светосуммы (б) для спонтанной ЛХЛ и ЛЦХЛ в нейтрофилах онкологических больных I группы относительно значений для доноров. ** Достоверность различия с соответствующими параметрами начальной точки — $p < 0,05$

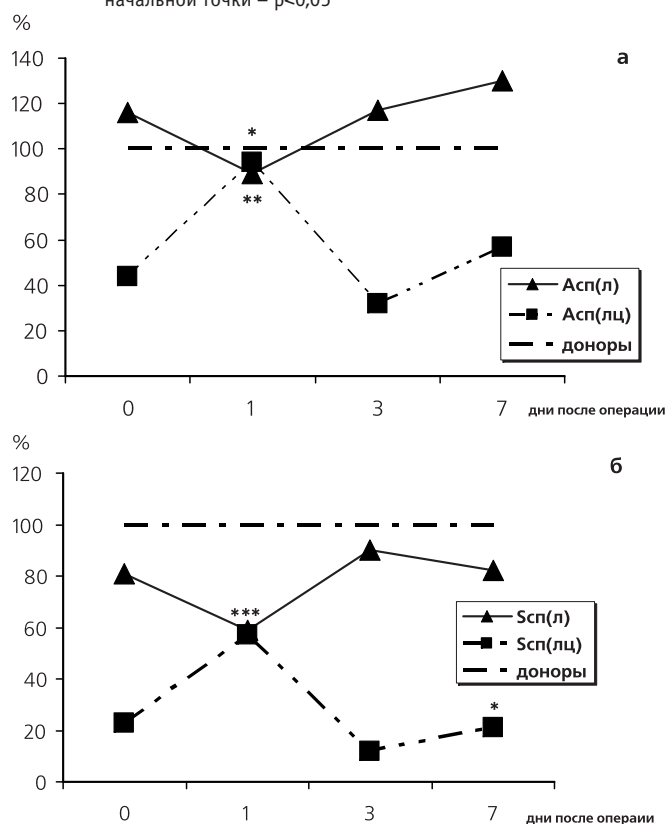


Рис. 2. Изменение среднего значения амплитуды (а) и светосуммы (б) для спонтанной ЛХЛ и ЛЦХЛ в нейтрофилах онкологических больных II группы относительно значений для доноров. ** Достоверность различия с соответствующими параметрами начальной точки — $p < 0,05$. * Достоверность различия с соответствующими параметрами для I гр. — $p < 0,05$

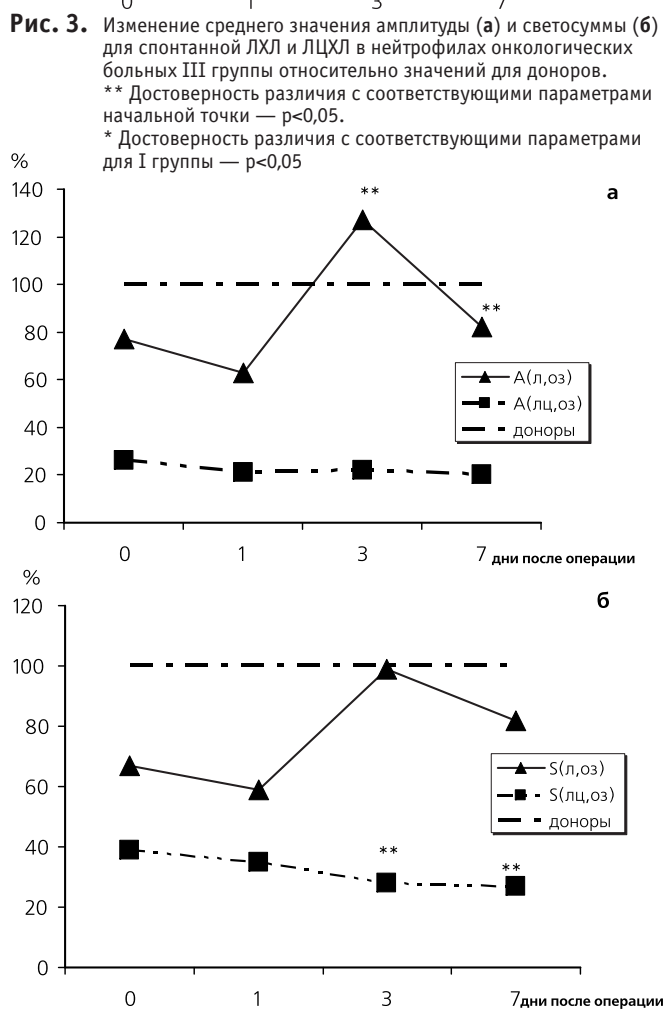
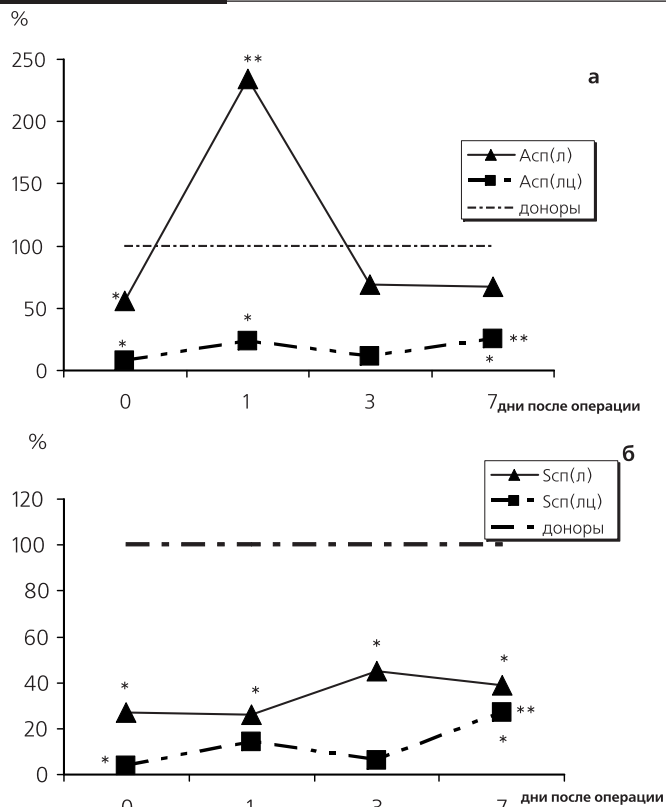


Рис. 4. Изменение индуцированных максимальных амплитуд (а) и светосуммы (б) для ЛХЛ и ЛЦХЛ при стимуляции О3 нейтрофилов больных I группы относительно значений для доноров.

** Достоверность различия с соответствующими параметрами начальной точки — $p < 0,05$

Здесь и на рис. 5, 6: О3 — опсонизированный зимозан

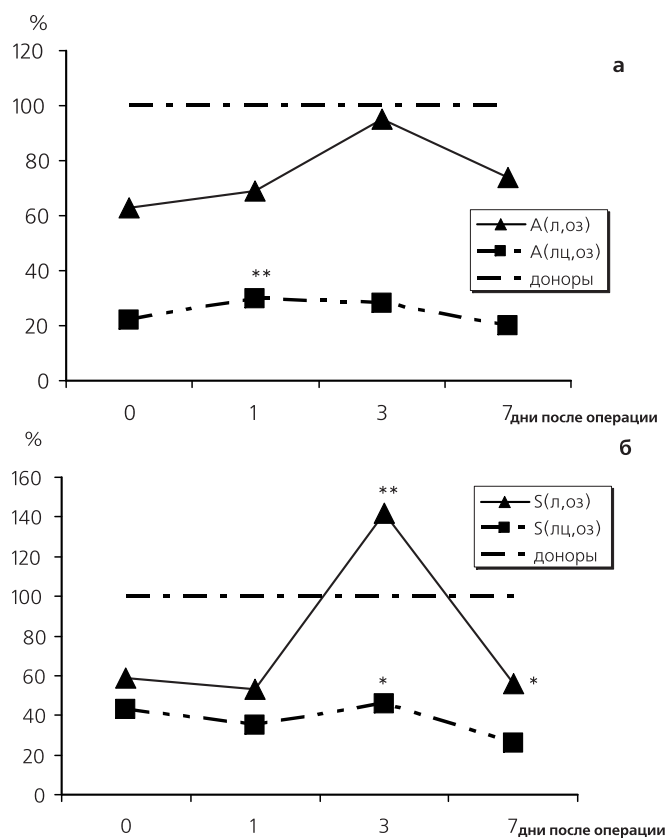


Рис. 5. Изменение индуцированных максимальных амплитуд (а) и светосуммы (б) для ЛХЛ и ЛЦХЛ при стимуляции О3 нейтрофилов больных II группы относительно значений для доноров.

** Достоверность различия с соответствующими параметрами начальной точки — $p < 0,05$

* Достоверность различия с соответствующими параметрами для I группы — $p < 0,05$

показателей для доноров. В I группе больных $A_{сп}$ и $S_{сп}$ для ЛЦХЛ были снижены по сравнению с нормой на 29 и 49 %; во II — на 56 и 77 %; в III — на 92 и 96 %, соответственно. Во II группе пациентов также отмечалось снижение образования O_2^- по отношению к I группе: $A_{сп}$ (ЛЦХЛ) была достоверно снижена в 1,6 раза; $S_{сп}$ (ЛЦХЛ) — в 2,2 раза ($p > 0,05$). Таким образом, до начала хирургической операции МПО-и НАДФН — зависимое образование АФК неактивированными НЛ в большей степени было снижено в III группе пациентов и достоверно отличалось от данных в I группе больных.

Через 24 часа после проведения операции в I группе пациентов отмечалось увеличение образования АФК неактивированными НЛ в 1,6 ($p > 0,05$) и в 1,7 ($p < 0,05$), соответственно, что определялось путем сравнения с начальными значениями $A_{сп}$ и $S_{сп}$ для ЛХЛ.

Во II группе отмечалась только тенденция к снижению показателей $A_{сп}$ и $S_{сп}$ для ЛХЛ относительно начальных данных (рис.2 а, б), и эти показатели были достоверно ниже таковых для I группы. Как

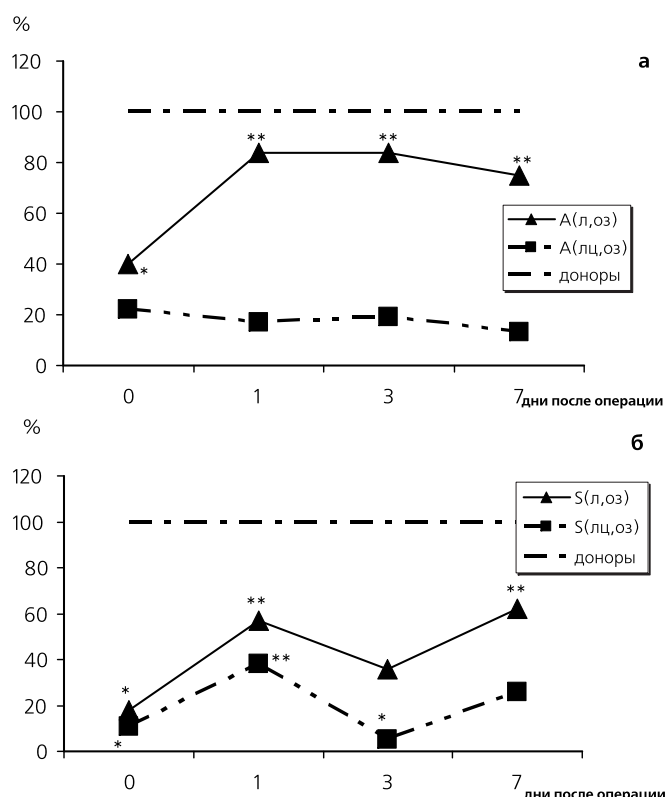


Рис. 6. Изменение индуцированных максимальных амплитуд (а) и светосуммы (б) для ЛХЛ и ЛЦХЛ при стимуляции ОЗ нейтрофилов больных III группы относительно значений для доноров.
 ** Достоверность различия с соответствующими параметрами начальной точки — $p < 0,05$
 * Достоверность различия с соответствующими параметрами для I группы — $p < 0,05$

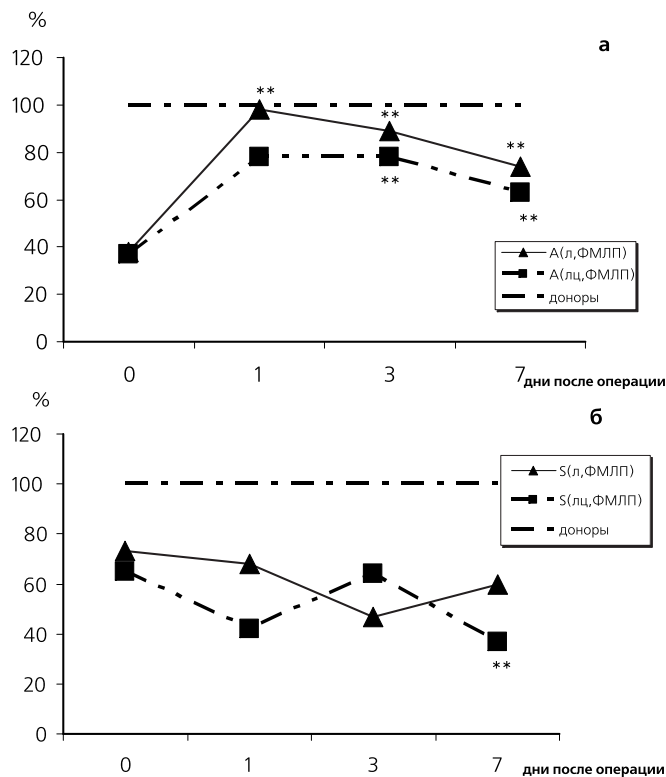
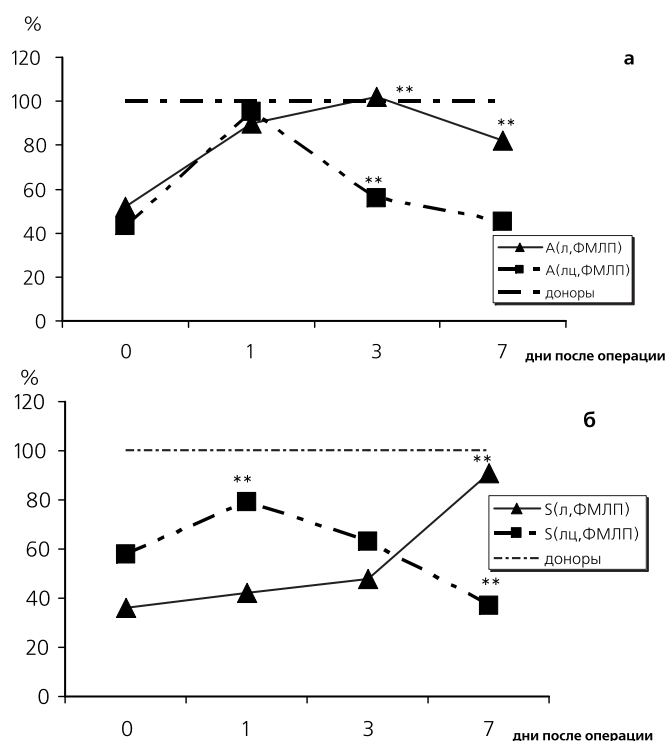


Рис. 7. Изменение индуцированных максимальных амплитуд (а) и светосуммы (б) для ЛХЛ и ЛЦХЛ при стимуляции ФМЛП нейтрофилов больных I группы относительно значений для доноров.
 ** Достоверность различия с соответствующими параметрами начальной точки — $p < 0,05$



видно из рис. 2 а, б, $A_{сн}$ и $S_{сн}$ для ЛЦХЛ во II группе

Рис. 8. Изменение индуцированных максимальных амплитуд (а) и светосуммы (б) для ЛХЛ и ЛЦХЛ при стимуляции ФМЛП нейтрофилов больных II группы относительно значений для доноров.
 ** Достоверность различия с соответствующими параметрами начальной точки — $p < 0,05$
 * Достоверность различия с соответствующими параметрами для I группы — $p < 0,05$

пациентов увеличились в сравнении с начальными данными в 2,1 ($p < 0,05$) и 2,5 ($p > 0,05$) раза соответственно и не отличались от аналогичных показателей для I группы.

В III группе одномоментное МПО-зависимое образование АФК достоверно увеличилось по отношению к начальным данным в 4,2 раза и практически не отличалось от показателей для I группы (рис. 3 а), тогда как суммарное образование АФК достоверно не изменилось, по сравнению с начальными значениями, и было ниже в 6,5 раз ($p < 0,05$) относительно данных в I группе. Также была отмечена тенденция к увеличению $A_{сн}$ и $S_{сн}$ для ЛЦХЛ в III группе, но эти показатели оставались достоверно ниже данных для I группы (рис. 3 а, б).

На третьи сутки после завершения операции отмечалось снижение МПО- и НАДФН-зависимого образования АФК неактивированными НЛ в I группе больных (рис. 1 а, б). Во II группе МПО-зависимое образование АФК, наоборот, увеличилось (рис. 2 а, б), а НАДФН-зависимое — начало снижаться. В III группе пациентов — $A_{сн}$ для ЛХЛ и ЛЦХЛ уменьшилась, по сравнению с первыми сутками после операции и оставалась ниже, по отношению к аналогичным данным в I и II группах (рис. 3 а). МПО-за-

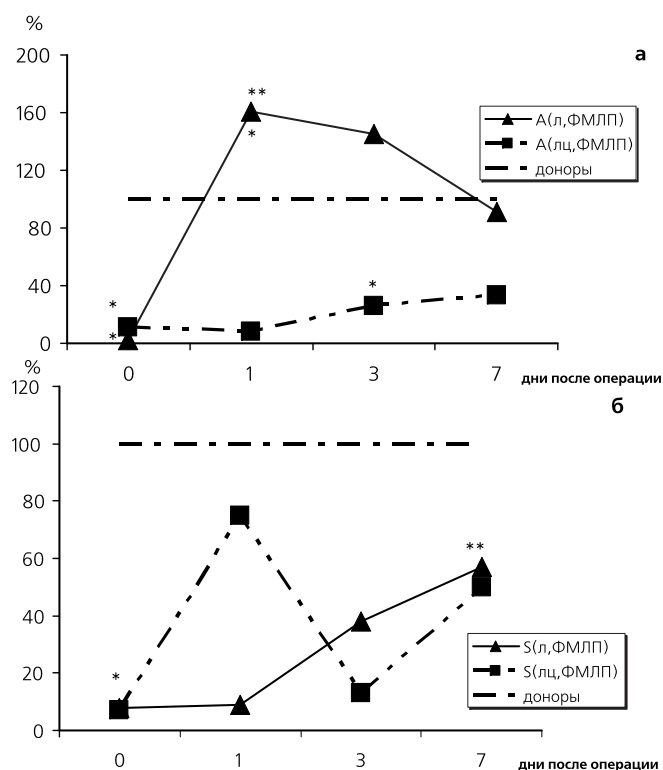


Рис.9. Изменение индуцированных максимальных амплитуд (а) и светосуммы (б) для ЛХЛ и ЛЦХЛ при стимуляции ФМЛП нейтрофилов больных III группы относительно значений для доноров.

** Достоверность различия с соответствующими параметрами начальной точки — $p < 0,05$

* Достоверность различия с соответствующими параметрами для I группы — $p < 0,05$

висимое суммарное образование АФК в III группе (рис.3 б) несколько увеличилось относительно начальных данных, но оставалось достоверно ниже данных для I группы.

На седьмой день после хирургического вмешательства показатели спонтанной ЛХЛ в трех группах больных статистически не отличались от начальных данных (рис.1-3). В III группе больных светосумма спонтанной ЛХЛ оставалась достоверно ниже в 2,5 раза, по сравнению с данными для I группы (рис. 3 б), тогда как во II группе эти значения не отличались от показателей I группы (рис. 2 б).

Как видно из рис.2 б, светосумма спонтанной ЛЦХЛ во II группе была ниже в 2 раза ($p < 0,05$) относительно I группы, а в III группе — в 1,6 раза ($p < 0,05$), тогда как амплитуда для спонтанной ЛЦХЛ во II группе и I группах статистически не отличались. В III группе — $A_{\text{сп}}$ (ЛЦХЛ) была ниже в 3 раза ($p < 0,05$), по сравнению с I группой. Следует отметить, что в III группе $S_{\text{сп}}$ и $A_{\text{сп}}$ для ЛЦХЛ достоверно увеличились по отношению к начальным значениям в 7 и 3 раза, соответственно (рис. 3 а, б).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что МПО- и НАДФН-зависимое обра-

зование АФК неактивированными НЛ до и после операции в трех группах пациентов заметно различалось. Наиболее выраженные отличия наблюдались в III группе больных.

Образование АФК после стимуляции нейтрофилов опсонизированным зимозаном. Для изучения общей КЗАМА нейтрофилов, клетки пациентов активировали опсонизированным зимозаном, полученным из клеточной стенки дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Анализ экспериментальных данных показал, что до начала хирургической операции при стимуляции нейтрофилов ОЗ амплитуда и светосумма для ЛХЛ и ЛЦХЛ во всех трех группах больных были ниже нормы. Следует отметить, что в первых двух группах эти показатели статистически не отличались друг от друга, тогда как в III группе А(оз) и S(оз) для ЛХЛ были достоверно ниже в 2 и 3,7 раза этих показателей для I группы, а S(оз) для ЛЦХЛ — в 3,5 раза ($p < 0,05$) (рис.6 а, б). Снижение МПО- и НАДФН-зависимой генерации АФК нейтрофилами больных можно объяснить истощением резервных возможностей клеток на фоне развивающейся патологии.

Через 24 часа после завершения операции в I группе не отмечалось значимых изменений МПО- и НАДФН-зависимого образования АФК (рис. 4 а, б). Во II группе светосумма для ЛХЛ и ЛЦХЛ не изменилась по сравнению с начальными данными, а А(оз) для ЛЦХЛ увеличилась, относительно начальных значений в 1,4 раза ($p < 0,05$) (рис. 5 а). В III группе А(оз) и S(оз) для ЛХЛ увеличились, по сравнению с начальными величинами в 2,1 и 3,2 раза ($p < 0,05$), соответственно; S(оз) для ЛЦХЛ — в 3,4 раза ($p < 0,05$). Следует отметить, что через 24 часа после операции МПО- и НАДФН-зависимое образование АФК в III группе не отличалось от I группы.

На третьи сутки после завершения операции МПО-зависимое образование АФК в I и II группах увеличилось относительно начальных данных: в I группе — S(оз) и А(оз) для ЛХЛ в 1,5 ($p > 0,05$) и 1,6 ($p < 0,05$) раза, соответственно; во II группе — 2,4 ($p < 0,05$) и 1,5 ($p > 0,05$) раза, соответственно.

НАДФН-зависимое образование АФК в I группе на третьи сутки после завершения операции уменьшилось по сравнению с начальными данными: S(оз) и А(оз) для ЛЦХЛ в 1,4 раза ($p < 0,05$) и 1,2 раза ($p > 0,05$), соответственно. Во II группе образование $\cdot O_2^-$ на 3 день после окончания операции не отличалось от начальных данных, но светосумма для

ЛЦХЛ была достоверно выше в 1,6 раза, по сравнению с аналогичными данными в I группе (рис. 5 б).

В III группе амплитуда для ЛХЛ и ЛЦХЛ на 3 сутки после операции не изменилась, по сравнению с первыми сутками (рис. 6 а), тогда как светосумма для ЛХЛ и ЛЦХЛ снизилась по отношению к первому дню после операции, а S(оз) для ЛЦХЛ оставалась достоверно ниже в 5,6 раза относительно I группы (рис. 6 б).

Через 7 дней после завершения операции в I группе амплитуда для ЛХЛ оставалась достоверно выше начальных значений (рис. 4 а), а для ЛЦХЛ не отличалась от них. Светосумма для ЛХЛ оставалась выше начальных данных ($p > 0,05$) (рис. 4 б). Во II группе больных МПО- и НАДФН-зависимое образование АФК снизилось в сравнении с 3-им днем после операции. В III группе также отмечалось снижение одномоментного образования АФК (рис. 6 а). Следует отметить, что A(оз) и S(оз) для ЛХЛ достоверно превышали начальные данные в 2 и 3,4 раза, соответственно, тогда как величины для ЛЦХЛ не отличались от них (рис. 6 а, б).

Анализируя полученные данные, следует отметить, что характер образования АФК во всех трех группах больных был различен. Наиболее низкий уровень МПО- и НАДФН-зависимого образования АФК отмечался в III группе пациентов как до, так и после оперативного вмешательства (рис. 6 а, б). Наши данные согласуются с работой [10], в которой показано, что у больных раком пищевода с септическими осложнениями после операции был значительно снижен уровень образования O_2^- , по сравнению с пациентами без осложнений. Нарушение кислородзависимых механизмов антимикробной активности НЛ является одним из важных факторов, влияющих на вероятность возникновения инфекционных осложнений у этих больных. Пониженная антимикробная активность НЛ в III группе, вероятно, и приводила к тяжелым инфекционным осложнениям после операции.

Образование АФК после стимуляции нейтрофилов ФМЛП. Известно, что на поверхности НЛ имеются рецепторы к N-формилметионилпептидам — хемоаттрактантам бактериального происхождения, способным вызывать в НЛ ряд метаболических сдвигов, ответственных за образование АФК, дегрануляцию, хемотаксис [2]. Эффект этих пептидов связан с рецепторзависимой активацией Ca^{2+} -мобилизирующего сигнального пути. Для изучения КЗАМА нейтрофилов, связанной с рецепторами к формилпептидам, НЛ активирова-

лись ФМЛП — синтетическим аналогом продуктов метаболизма бактерий.

Как видно из рисунков 7-9, при стимуляции НЛ больных всех трех групп ФМЛП, МПО- и НАДФН-зависимое образование АФК было ниже нормы. Следует отметить, что до начала операции в III группе больных максимальная амплитуда для ЛХЛ и ЛЦХЛ была достоверно ниже в 19 и 3,4 раза, по сравнению с аналогичными данными в I группе (рис. 9 а), а светосумма для ЛХЛ и ЛЦХЛ — в 9 ($p > 0,05$) и 9,3 раза ($p < 0,05$), соответственно (рис. 9 б). Таким образом, снижение экспрессии рецепторов к ФМЛП или нарушения передачи сигнальной информации от этих рецепторов могут приводить к значительному уменьшению МПО- и НАДФН-зависимой антимикробной активности НЛ больных.

Через 24 часа после завершения операции в I и II группе амплитуда для ЛХЛ и ЛЦХЛ увеличилась относительно начальных данных (рис. 7, 8). В III группе A (ФМЛП) для ЛХЛ также увеличилась, по сравнению с исходными значениями и превышала аналогичные данные в I группе в 1,6 раза ($p < 0,05$) (рис. 9 а); A(ФМЛП) для ЛЦХЛ в III группе не изменилась по отношению к начальным данным.

Светосумма для ЛХЛ и ЛЦХЛ во II группе больных (рис. 8 б) увеличилась через 24 часа по сравнению с начальными данными в 1,2 ($p > 0,05$) и 1,4 раза ($p < 0,05$), соответственно. В III группе отметили тенденцию к увеличению значений S(ФМЛП) для ЛЦХЛ (рис. 9 б).

Через 3 дня после операции одномоментное образование АФК нейтрофилами I и II групп оставалось достоверно выше начальных данных (рис. 7 а; 8 а). В III группе амплитуда для ЛХЛ и ЛЦХЛ также превышала исходные значения. Следует отметить, что A (ФМЛП) для ЛЦХЛ в III группе на третьи сутки после завершения операции оставалась достоверно ниже, по сравнению с аналогичными данными для I группы (рис. 9 а).

Через 7 дней после проведенной операции одномоментное МПО- и НАДФН-зависимое образование АФК в I группе превышало начальные значения — амплитуда для ЛХЛ и ЛЦХЛ возросла в 1,9 и 1,7 раза ($p < 0,05$), соответственно. Во II группе амплитуда для ЛХЛ увеличилась в 1,6 раза ($p < 0,05$) (рис. 8 а), а для ЛЦХЛ — не отличалась от начальных значений. Светосумма для ЛХЛ в I группе не отличалась от исходных данных, для ЛЦХЛ — была достоверно ниже в 1,7 раза (рис. 7 б), тогда как во II и III группах S (ЛХЛ) достоверно превышала начальные значения в 2,5 и 7,1 раза, соответственно. Све-

тосумма для ЛЦХЛ во II группе (рис.8 б) также была снижена в 1,6 раза ($p < 0,05$), а в III группе оставалась выше начальных данных ($p > 0,05$) (рис. 9 б).

Частота и тяжесть инфекционных осложнений непосредственно связана с состоянием иммунной системы пациента. Ведущая роль в защите организма от инфекции принадлежит нейтрофильным лейкоцитам. Данный метод позволяет оценивать функциональное состояние нейтрофильных лейкоцитов, их способность к образованию активных форм кислорода. Нарушение МПО- и НАДФН-зависимого образования активных форм кислорода не активированными и активированными нейтрофилами во II и III группах больных до начала операции приводит к измененному синтезу активных форм кислорода после оперативного вмешательства. Это один из ведущих факторов, приводящих, в конечном итоге, к развитию инфекции.

Известно, что у больных с тяжелыми инфекционными осложнениями, после массивного оперативного вмешательства часто выявляют сниженный уровень эндогенного гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в сыворотке крови [11]. Назначение таким пациентам низких доз рекомбинантного человеческого Г-КСФ может вести к уменьшению развития инфекционных осложнений после операции.

Определение МПО- и НАДФН-зависимого образования активных форм кислорода может способствовать выявлению групп риска среди пациентов на этапе дооперационного обследования больных и являться прогностическим фактором развития тяжелых инфекционных осложнений в послеоперационном периоде.

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: 449–493.
4. *Babior B.M.* NADPH oxidase: an update. — *Blood*, 1999. — 93 (5): 1464–1476.
5. *Clark R.A.* Activation of the neutrophil respiratory burst oxidase. — *J. Inf. Dis.*, 1999. — V. 179. — suppl. 2. — P. S309–17.
6. *Duignan J.P., Collins P.B., Johnson A.H., Bouchier-Hayes D.* The association of impaired neutrophil chemotaxis with postoperative surgical sepsis. — *Br. J. Surg.*, 1986. — 73(3): 238–40.
7. *Hampton M.B., Kettle A.J. and Winterbourn C.C.* Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase and bacterial killing. — *Blood*, 1998. — 92 (9): 3007–3017.
8. *Kawakami M., Tsutsumi H., Kumakawa T. et al.* Levels of serum granulocyte colony-stimulating factor in patients with infection. — *Blood*, 1990. — V.76. — P. 1962–1964.
9. *Morris J.S., Meakins J.L., Christou N.V.* In vivo neutrophil delivery to inflammatory sites in surgical patients. Correlation with in vitro neutrophil chemotaxis and adherence. — *Arch. Surg.*, 1985. — 120(2): 205–9.
10. *Saito T., Shigemitsu Y., Kinoshita T. et al.* Impaired neutrophil bactericidal activity correlates with the infection occurring after surgery for esophageal cancer. — *J. Surg. Oncol.*, 1992. — 51(3): 159–63.
11. *Weiss M., Voglic S., Harms-Schirra B. et al.* Effects of exogenous recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim, rhG-CSF) on neutrophils of critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome depend on endogenous G-CSF plasma concentrations on admission. — *Int.Care Med.*, 2003. — V. 29. — P. 904–14.

Статьи, опубликованные в журнале «Сопроводительная терапия в онкологии» в 2005 г.

Обзорные статьи

1. Багирова Н.С. Возможности экспресс-диагностики глубоких микозов (обзор литературы). — № 3. — С. 11–17.

2. Варлан Г.В., Петухова И.Н., Аверина Н.А., Дмитриева Н.В. Цитотоксическая миелосупрессия у больных солидными опухолями и фебрильная нейтропения низкого риска развития инфекции. — № 1. — С. 11–16.

3. Жуков Н.В. Диарея у пациентов, получающих цитостатическую терапию (обзор литературы). — № 3. — С. 2–10.

4. Котельников А.Г. Инфекционные осложнения при раке органов билиопанкреходуоденальной зоны. — № 4. — С. 2–7.

5. Петухова И.Н. Антибиотикопрофилактика послеоперационных раневых инфекций. — № 1. — С. 2–10.

6. Петухова И.Н. Методические основы профилактики хирургической раневой инфекции у онкологических больных. — № 2. — С. 2–8.

7. Шильникова И.И. Анаэробные возбудители инфекций человека. — № 2. — С. 9–17.

Клинический опыт

1. Волкова З.В., Петухова И.Н., Кулага Е.В., Дмитриева Н.В. Выживаемость больных с послеоперационными инфекционными осложнениями, вызванными мультирезистентной синегнойной палочкой: предопределен ли смертельный исход? — № 3. — С. 18–24.

2. Волкова З.В., Стилиди И.С., Унгуадзе Г.В. и др. Цефоперазон/сульбактам в превентивной терапии послеоперационных инфекционных осложнений у больных раком пищевода. — № 2. — С. 18–22.

3. Вышинская Г.В., Ротобельская Л.Е. Клинические факторы прогноза при раке молочной железы с костными метастазами (одно- и многофакторный анализ). — № 3. — С. 25–29.

4. Дмитриева Н.В. Преимущества цефтриаксона при лечении инфекций у онкологических больных. — № 2. — С. 29–33.

5. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С. и др. Меропенем в лечении тяжелых инфекций у онкологических больных. — № 4. — С. 8–13.

6. Коротков А.М., Петухова И.Н., Пророков В.В. и др. Профилактика и лечение послеоперационных раневых инфекций у больных неосложненным колоректальным раком. — № 2. — С. 23–28.

7. Кукушкин А.В., Долгушин Б.И., Нечипай А.М. и др. Профилактика и лечение инфекционных осложнений антеградных эндобилиарных вмешательств у больных с механической желтухой опухолевой этиологии — № 4. — С. 24–29.

8. Петухова И.Н., Дмитриева Н.В. Роль тикарциллина/клавуланата в лечении инфекций у онкологических больных. — № 1. — С. 37–41.

9. Петухова И.Н., Дмитриева Н.В., Кулага Е.В. и др. Энтерол (*Saccharomyces boulardii*) в лечении диареи на фоне химио- и лучевой терапии у онкологических больных. — № 4. — С. 14–23.

10. Прохорович Е.А., Чибикина А.А., Савченко З.И., Некрасова Н.И. Изменение показателей иммунного глюкостероидного статуса больных внебольничной пневмонией под влиянием антибактериальной терапии. — № 4. — С. 30–39.

11. Сомонова О.В., Магжуга А.В., Елизарова А.А. и др. Тромботические осложнения и их профилактика низкомолекулярными гепаринами у онкологических больных. — № 1. — С. 42–45.

12. *Исакова М.Е., Бесова Н.С., Брюзгин В.В.* Клиническая оценка трансдермальной терапевтической системы при лечении хронической боли у онкологических больных. — № 1. — С. 46–49.

Сопроводительная терапия

1. *Исакова М.Е.* Опиоидный анальгетик центрального действия трамадола гидрохлорида (трамал) при лечении хронической боли у онкологических больных. — № 2. — С. 39–43.

Микробиологические исследования

1. *Багирова Н.С., Дмитриева Н.В.* Исследование активности флюконазола и вориконазола in vitro в отношении клинически значимых штаммов дрожжевых грибов рода *Candida* у онкологических больных с использованием диско-диффузионного метода. — № 1. — С. 26–36.

2. *Дмитриева Н.В.* Сравнительная активность цефтриаксона в отношении клинически значимых патогенов, выделенных из патологических материалов от онкологических больных. — № 3. — С. 30–33.

3. *Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Багирова Н.С.* и др. Резистентность микроорганизмов — возбу-

дителей инфекций у онкологических больных. — № 1. — С. 17–25.

4. *Митрохин С.Д.* Современные лабораторные методы оценки антибиотикорезистентности микроорганизмов. — № 4. — С. 34–39.

Экспериментальные исследования

1. *Варлан Г.В., Аверина Н.А., Никифорова З.Н.* и др. Образование активных форм кислорода нейтрофилами у больных раком молочной железы с фебрильной нейтропенией при терапии гранулоцитарным колоние-стимулирующим фактором и цефтриаксоном. — № 3. — С. 40–46.

2. *Варлан Г.В., Шевченко В.Е., Гудошникова О.В.* и др. Влияние цефтриаксона на образование активных форм кислорода нейтрофилами доноров. — № 4. — С. 40–42

3. *Никифорова З.В., Варлан Г.В., Аверина Н.А.* и др. Кислородзависимая антимикробная активность нейтрофилов у больных раком молочной железы, получавших химиотерапию. — № 3. — С. 34–39.

4. *Никифорова З.Н., Шевченко В.Е., Дмитриева Н.В.* и др. Гранулоцитарный и гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующие факторы в антикандидозной активности нейтрофилов у онкогематологических больных. — № 2. — С. 34–38.

5-я Ежегодная конференция «Инфекции и сопроводительная терапия в онкологии и общей патологии»

состоится 17–18 мая 2007 г.

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

www.netoncology.ru

supportcare@list.ru

Тел. (007-495)-324-18-40, факс (007-495)-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)
- Полу жирным 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, АКГГ)
- Резюме статьи должно быть объемом $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{3}$ 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