

Эфферентные методы в комплексном лечении больных со злокачественными церебральными новообразованиями

Селиверстов Р.Ю.¹, Олюшин В.Е.², Шатров В.А.¹, Гурчин А.Ф.¹,
Гайдаенко К.П.¹

Efferential methods in complex treatment in patients with malignant cerebral neoplasms

Seliverstov R. Yu., Olyushin V. Ye., Shatrov V. A., Gurchin A. F., Gidayenko K. P.

¹ Институт мозга человека РАН, г. Санкт-Петербург

² Российский нейрохирургический институт им. А.Л. Поленова, г. Санкт-Петербург

© Селиверстов Р.Ю., Олюшин В.Е., Шатров В.А. и др.

Цель исследования – изучение проявлений токсемического и иммунокомплексного синдромов у больных с церебральными злокачественными новообразованиями, а также возможность их коррекции с помощью программ инфузионно-детоксикационной терапии и плазмафереза. Использование гемодилюции и предварительно заготовленных аутогемокомпонентов для восполнения кровопотери при оперативных вмешательствах способствует снижению выраженности токсемии и иммунокомплексного синдрома в ближайшем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: токсемия, иммуносупрессия, миелодепрессия, иммунокомплексный синдром, анапластическая астроцитомы, глиобластома, церебральные метастазы.

The goal of the research was studying the manifestations of toxic and complex immune syndromes in patients with malignant cerebral tumors, and also studying the possibilities of correction of such syndromes by means of the programs for infusion-desintoxication therapy in combination with plasmapheresis. Application of haemodilution and preliminary-prepared autohaemocomponents for compensation of blood loss at surgical interventions, promotes for decrease of toxemia manifestations and complex immune syndrome in the nearest post-surgery term.

Key words: toxemia, immunosuppression, myelodepression, complex immune syndrome, anaplastic astrocytoma, glioblastoma, cerebral metastases.

УДК 616.831-006.04-08:615.38

Введение

Современные методы клинического обследования больных позволяют установить нозологическую форму заболевания, степень вовлечения в патологический процесс других органов и систем, но не всегда дают достаточное представление о состоянии адаптационных резервов организма, что имеет важное прогностическое значение [2, 4, 7, 9].

Между тем развитию злокачественных новообразований головного мозга сопутствуют такие осложнения, как синдром токсемии (СТ) и иммунокомплексный синдром (ИС) различной степени выраженности [3, 5, 6, 13]. Основными па-

тогенетическими звеньями СТ и ИС являются прогрессирование опухолевого процесса с нарастающей иммуносупрессией, нарушение гематоэнцефалического барьера, цитостатическая болезнь, алергизирующее воздействие адъювантной терапии и миелодепрессия при переливании донорской крови [4, 6, 9, 11, 12].

Возникновение этих осложнений лимитирует проведение специфического лечения и значительно ухудшает прогноз заболевания [8, 9, 11].

Вместе с тем в настоящее время нет единых критериев оценки степени СТ и ИС у нейроонкологических больных, а также отсутствуют программы коррекции этих синдромов [1, 4].

Цель данного исследования – изучение манифестации СТ и ИС, возможность их коррекции посредством внедрения в клиническую практику программ инфузионно-дезинтоксикационной и эфферентной терапии (плазмаферез) с целью повышения эффективности лечения больных со злокачественными глиальными и метастатическими опухолями головного мозга.

в головной мозг | 2 4,17 4 8,51 6 6,32

Материал и методы

За период с января 2001 г. по декабрь 2007 г. в клинике Института мозга человека РАН (г. Санкт-Петербург) под наблюдением находилось 95 больных со злокачественными (глиальными и метастатическими) новообразованиями головного мозга (ЗНГМ) супратенториальной локализации. Всем больным выполнялось оперативное вмешательство – максимально радикальное (не менее 75% объема опухоли) удаление новообразований головного мозга в условиях эндотрахеального наркоза с последующей верификацией гистологической структуры опухоли (табл. 1). Возраст больных варьировал от 42 до 70 лет, средний возраст 56 лет. До операции, а также на 5, 10 и 14-е сут послеоперационного периода всем больным помимо текущего клинического наблюдения выполняли расширенное биохимическое и иммунологическое исследование крови. Дифференциально-диагностические признаки СТ и ИС выделяли на основании представлений об их патогенетических механизмах, а также в процессе изучения клинической картины и лабораторных показателей статистической совокупности наблюдений.

Основную группу составили 47 человек, которым проводилась коррекция СТ и ИС с помощью инфузионно-дезинтоксикационной терапии (ИДТ) и плазмафереза. У 35 (16,5%) человек этой группы трансфузиологическое пособие включало предоперационную заготовку аутологичных гемокомпонентов (ПЗАК) для профилактики иммуногематологических реакций, возможных гемотрансмиссивных инфекций и миелодепрессии. Кроме того, для улучшения качества аутогемокомпонентов была предложена модификация их заготовки с использованием плазмосорбции (на полимерных синтетических гемосорбентах) с отмыванием аутоэритроцитов в разработанном авторами элюирующем растворе по оригинальной методике. Модификацию ПЗАК применили у 12 (5,3%) человек основной группы. Величина заготовки гемокомпонентов перед операцией зависела от предполагаемого объема кровопотери при оперативном вмешательстве.

Контрольную группу составили 48 человек, у которых трансфузиологическое пособие включало использование донорских гемокомпонентов, а методы коррекции СТ и ИС не использовались. Анализ комплексной оценки состояния пациентов в дооперационном периоде показал сопоставимость контрольной и основной групп ($p > 0,05$).

Для коррекции СТ и ИС (с 5-х сут послеоперационного периода) применялись программы ИДТ с управляемой гемодилюцией и форсированным диурезом в сочетании с плазмаферезом. Выбор программ коррекции СТ и ИС осуществляли в зависимости от состояния больных, уровня выраженности интоксикации и сопутствующих осложнений.

ИДТ включала применение базисных растворов (альбумин, низкомолекулярные декстраны) в качестве комплексообразователей. Этим достигался коллоидно-осмотический эффект для выведения токсинов из межклеточного пространства в сосудистое русло. Для поддержания водно-электролитного баланса применялись ионные растворы, а для нормализации

Таблица 1

Структура гистологических типов церебральных опухолей в статистической совокупности наблюдений

| Гистологическая структура | Контрольная группа | | Основная группа | | Всего | |
|-----------------------------------|--------------------|-------|-----------------|-------|-------|-------|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Мультиформная глиобластома | 30 | 62,50 | 21 | 44,68 | 51 | 53,69 |
| Анапластическая астроцитома | 15 | 31,25 | 21 | 44,68 | 36 | 37,89 |
| Анапластическая олигодендроглиома | 1 | 2,08 | 1 | 2,13 | 2 | 2,11 |
| Метастазирование | | | | | | |

кислотно-щелочного равновесия использовались корректирующие растворы (изотонический раствор хлорида натрия, 0,5%-й раствор калия хлорида, 10%-й раствор кальция глюконата, 3%-й раствор бикарбоната натрия).

Плазмаферез осуществляли центрифугированием в полимерных контейнерах. За одну процедуру производили эксфузию до 0,5 л крови. Для восполнения объема циркулирующей крови использовали коллоидно-осмотические растворы. Количество процедур определялось массой тела больного и степенью тяжести токсемии.

Для составления базы данных использовали программу Microsoft Excel 2003. Статистические расчеты выполняли при помощи стандартных алгоритмов. Вычисляли среднее арифметическое выборочной совокупности M , погрешность среднего арифметического m . Различия средних величин считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Для сравнения частот различных признаков в анализируемых группах применяли критерий Фишера.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что клиническая картина синдрома токсемии и иммунокомплексного синдрома у больных с ЗНГМ имеет свою динамику развития. В дооперационном периоде 61 (57,9%) из 95 человек предъявляли жалобы на общую слабость, нарушение сна, снижение аппетита. У этих больных регистрировался нестойкий субфебрилитет ($(37,1 \pm 0,21) ^\circ\text{C}$), сухость слизистых оболочек. В анализах крови отмечалось повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) до $(45,0 \pm 7,12)$, аспартатаминотрансферазы (АСТ) до $(39,0 \pm 5,22)$ ед./л, креатинина ($(0,2 \pm 0,07)$ моль/л), тимоловой пробы ($(4,0 \pm 2,8)$ ед. SN), олигопептидов плазмы (ОП) ($(0,55 \pm 0,12)$ г/л) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (до $(0,120 \pm 0,04)$ опт. ед. плотности), что расценивалось как проявления токсемии и иммунокомплексного синдрома на клиническом и субклиническом уровнях.

В то же время в послеоперационном периоде СТ и ИС регистрировались у всех наблюдаемых. Так, на 4-5-е сут после оперативного

вмешательства у больных сохранялся стойкий цефалгический синдром, жалобы на общую слабость, тошноту, снижение аппетита. Отмечалась сухость слизистых оболочек и кожных покровов, а также стойкая гипертермия – $(37,8 \pm 1,1) ^\circ\text{C}$. Вышеуказанные клинические проявления держались на протяжении различного времени, но чаще регрессировали постепенно. Однако проявления СТ и ИС выражались не только соответствующей клинической картиной, но и определенной динамикой лабораторных показателей. В послеоперационном периоде отмечался рост трансаминаз (АЛТ до $(51,0 \pm 0,83)$; АСТ до $(50,0 \pm 0,28)$ ед./л), креатинина (до $(0,24 \pm 0,05)$ моль/л), общего билирубина (до $(35,0 \pm 1,2)$ мкмоль/л), мочевины (до $(8,6 \pm 0,3)$ ммоль/л), олигопептидов плазмы ($(0,64 \pm 0,18)$ г/л), лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) (до $1,6 \pm 0,13$), скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (до (32 ± 8) мм/ч), положительная реакция С-реактивного белка, что свидетельствовало о проявлении СТ. Наблюдалась также иммунологическая гипофункция со снижением общего количества Т-лимфоцитов (CD3^+ до $(0,65 \pm 0,09) \cdot 10^9$ кл/л) и иммунорегуляторного индекса (ИРИ) (до $1,1 \pm 0,07$). Аутоиммунные процессы манифестировали снижением иммуноглобулина (Ig) M (до $(0,97 \pm 0,14)$ г/л) и IgG (до $(8,51 \pm 1,13)$ г/л) с одновременным повышением общего числа В-лимфоцитов (CD20^+ до $(0,45 \pm 0,3) \cdot 10^9$ кл/л), уровня IgA (до $(2,47 \pm 0,08)$ г/л) и ЦИК (до $(0,140 \pm 0,08)$ опт. ед.).

На основании анализа полученных данных разработаны клиничко-лабораторные критерии выраженности СТ и ИС (табл. 2), согласно которым в послеоперационном периоде у 7 больных контрольной группы наблюдалась легкая, у 26 – средняя, а у 15 – тяжелая степень СТ и ИС. В то же время у 18 больных основной группы отмечалась легкая, у 21 – средняя и у 8 – тяжелая степень СТ и ИС.

Таблица 2
Клиничко-лабораторные критерии оценки выраженности СТ и ИС

| Клиничко-лабораторный | Легкая сте- | Средняя | Тяжелая сте- |
|-----------------------|-------------|---------|--------------|
|-----------------------|-------------|---------|--------------|

| критерий токсемии и ИС | пень токсемии и ИС | степень токсемии и ИС | пень токсемии и ИС |
|---|-----------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| <i>Клинические критерии</i> | | | |
| Жалобы | Слабость, снижение аппетита | Слабость, тошнота, рвота | Резкая слабость, головные боли, рвота |
| Слизистые и кожные покровы | Влажные | Влажные | Сухие, иктеричные |
| Сознание | Ясное | Ясное | Беспокойство, агрессия |
| Частота пульса, ударов в минуту | 70–78 | 79–87 | 89–97 |
| Частота дыхания в минуту | 16–18 | 19–22 | >22, тахипноэ |
| Температура тела, °С | 36,4–37,0 | 37,1–37,4 | 37,5–38,0 и выше |
| <i>Лабораторные критерии</i> | | | |
| Общий билирубин, мкмол/л | 21–25 | 26–35 | 36–50 и выше |
| АЛТ, ед./л | 43 | 44–52 | 53–64 и выше |
| АСТ, ед./л | 39 | 40–49 | 50 и выше |
| Креатинин, моль/л | 0,106–0,12 | 0,121–0,16 | 0,161 и выше |
| Олигопептиды плазмы, г/л | <0,48 | 0,49–0,54 | 0,55–0,65 и выше |
| Лейкоцитарный индекс интоксикации | <1,4 | 1,5–1,6 | 1,7–2,0 |
| СОЭ, мм/ч | 15–18 | 19–24 | 24–28 и выше |
| Иммунорегуляторный индекс, соотношение CD4 ⁺ /CD8 ⁺ седиминаций иммунокомпетентных клеток | 1,4–1,3 | 1,2–1,0 | 0,9–0,7 |
| ЦИК, опт. ед. плотности | 0,08–0,082 | 0,083–0,12 | 0,13–0,16 и выше |

В контрольной группе, где в качестве трансфузиологического обеспечения использовались донорские гемокомпоненты, реже (у 3,4% больных) регистрировалась легкая и чаще (у 7,2% больных) – тяжелая степень СТ и ИС. При проведении ПЗАК (в основной группе) у 8,5% больных регистрировалась легкая степень СТ и ИС. При этом у всех 12 пациентов основной группы, у которых применялась модифицированная ПЗАК, регистрировалась легкая степень СТ и ИС. Следует отметить, что у 61 больного с манифестацией в дооперационном периоде СТ и ИС после операции регистрировались СТ и ИС средней (у 38 больных) и тяжелой (у 23 больных) степени выраженности. В то же время у тех пациентов, у которых до операции явления токсемии и ИС не отмечались, после

операции регистрировалась легкая степень СТ и ИС.

Пациентам с легкой степенью СТ и ИС проводилось симптоматическое лечение, включающее антигистаминные средства, кортикостероиды, анаболики, диуретики, спазмолитики и т.д.

У больных со средней степенью токсемии и ИС применялась ИДТ с учетом общего состояния, особенностей проявлений основного заболевания (выраженность внутрисерепной гипертензии), а также наличия сопутствующей патологии сердечно-сосудистой, дыхательной и выделительной систем. По сравнению с контрольной группой у этих больных на 10-е сут послеоперационного периода имело место достоверное снижение трансаминаз (в 1,2–1,3 раза), отчетливое снижение СОЭ, креатинина (в 1,2 раза), билирубина (в 1,5 раза), а также уменьшение показателей ЛИИ в 1,4 раза. При этом существенных различий в динамике ОП, ЦИК, ИРИ, количества Т-лимфоцитов и их седиминаций не наблюдалось.

Изучение динамики воздействия процедур ИДТ в сочетании с плазмаферезом (у 8 испытуемых с тяжелой степенью СТ и ИС) показало, что уже на 5-е сут после начала процедур отмечается достоверное снижение ОП в 1,2 раза, стабилизация иммунологических показателей крови, повышение общего количества иммунокомпетентных клеток Т-ряда и иммунорегуляторного индекса, а также снижение количества ЦИК (в среднем в 1,4 раза к исходу 1-й нед курса) и ЛИИ в 1,6–1,8 раза (табл. 3).

Кроме того, на фоне коррекции СТ и ИС у всех испытуемых (в сравнении с контрольной группой) отмечался более быстрый регресс общемозговой симптоматики, нормализация температуры тела, стабилизация гемодинамики и улучшение субъективного самочувствия, что позволяло в короткие сроки начинать проведение лучевой и химиотерапии. Сроки пребывания в стационаре у большинства больных основной группы (89%) сократились в среднем на 3–4 дня.

Таблица 3

Динамика некоторых биохимических и иммунологических показателей у больных основной группы на фоне

коррекции СТ
и ИС (тяжелой степени, 8 пациентов) с помощью ИДТ
и плазмафереза ($M \pm m$)

| Лабораторный показатель анализа крови | 5-е сут послеоперационного периода | 10-е сут послеоперационного периода | 14-е сут послеоперационного периода |
|--|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| АЛТ, ед./л | 51,00 ± 0,83 | 41,00 ± 0,24*** | 34,00 ± 0,27** |
| АСТ, ед./л | 50,00 ± 0,28 | 33,00 ± 0,73** | 26,00 ± 0,89* |
| Креатинин, моль/л | 0,16 ± 0,01 | 0,12 ± 0,01*** | 0,10 ± 0,02** |
| Мочевина, ммоль/л | 8,60 ± 0,35 | 4,00 ± 0,91* | 3,00 ± 0,71* |
| Общий билирубин, мкмоль/л | 35,00 ± 0,28 | 23,00 ± 0,44** | 18,00 ± 0,13* |
| Олигопептиды плазмы, г/л | 0,64 ± 0,18 | 0,54 ± 0,12*** | 0,34 ± 0,11* |
| ЛИИ | 01,60 ± 0,13 | 1,00 ± 0,21** | 0,80 ± 0,18* |
| СОЭ, мм/ч | 32,00 ± 0,26 | 12,00 ± 0,33* | 4,00 ± 0,40* |
| ЦИК, опт. ед. | 0,14 ± 0,08 | 0,10 ± 0,03** | 0,06 ± 0,02* |
| ИРИ (соотношение лимфоцитов CD4 ⁺ /CD8 ⁺) | 1,10 ± 0,07 | 1,50 ± 0,05*** | 1,60 ± 0,02** |

Примечание. * – уровень статистической значимости различий лабораторных показателей у пациентов групп сравнения (10-е и 14-е сут послеоперационного периода с 5-ми сут послеоперационного периода – начала коррекции СТ и ИС); * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Заключение

Течению ЗНГМ, особенно в послеоперационном периоде, сопутствуют различной степени выраженности СТ и ИС. Степень тяжести этих синдромов определяется наличием и количеством в плазме крови токсинов и ЦИК. ИДТ в сочетании с плазмаферезом является достаточно эффективным методом коррекции СТ и ИС в комплексном лечении злокачественных новообразований головного мозга. При этом одним из способов профилактики СТ и ИС является ПЗАК и особенно ее модификация в качестве гемотрансфузиологического обеспечения нейрохирургического лечения. Кроме того, своевременная коррекция СТ и ИС позволяет провести комбинированное лечение ЗНГМ в

полном объеме и сократить сроки пребывания больных в стационаре.

Литература

1. *Абдулкадыров К.М., Моисеев С.И.* Гемокомпонентная терапия в практике лечения гематологических больных на современном этапе // Трансфузиология. 2001. № 3. С. 7–31.
2. *Малахова М.Я.* Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // Эфферентная терапия. 2000. Т. 6. № 4. С. 3–14.
3. *Ромоданов С.А., Аникин Е.А., Шутка В.Я. и др.* Факторы, влияющие на исходы хирургического лечения злокачественных глиом головного мозга // Клинич. хирургия. 1984. № 12. С. 42.
4. *Селиверстов Р.Ю., Шатров В.А., Гурчин А.Ф.* Клинико-лабораторные проявления иммунокомплексного синдрома и токсемии у больных со злокачественными глиомами и метастазами в головной мозг // Поленовские чтения. СПб., 2005. Разд. V.1. С. 237–238.
5. *Смолякова Р.М., Залуцкий И.В., Фрадкин С.Ф., Мавричев С.А.* Эндогенная интоксикация у больных с генерализованными формами злокачественных новообразований в динамике эфферентной терапии // Эфферентная терапия. 2004. Т. 10. № 1. С. 42–46.
6. *Сотникова Л.В., Хоронько А.А., Горовой В.П. и др.* К вопросу профилактики гемотрансфузионных осложнений негемолитического типа в условиях ОСПК // Трансфузиология. 2004. № 1. С. 58–62.
7. *Старченко А.А., Хилько В.А., Комарец С.А. и др.* Особенности иммунной системы головного мозга при его онкологической патологии // Вопр. нейрохирургии. 2004. № 4. С. 22–26.
8. *Хилько В.А., Хлуновский А.Н., Старченко А.А.* Самогенез в концепции болезни поврежденного мозга // Поленовские чтения. СПб., 1996. Вып. 1. С. 27–31.
9. *Шевченко Ю.А., Жибурт Е.Б.* Безопасное переливание крови. СПб.: «Питер», 2000. С. 320.
10. *Enelfiet C.P., Reesink H.W., Pietersz R.N. et al.* Universal leucocyte-depletion of blood components: cell concentrates and plasma // Vox. Sanguinis. 2001. V. 81. P. 56–77.
11. *Kruskall M.S., Yomtovian R., Dzik W.H. et al.* On improving the cost Effectiveness of autologous blood transfusion practices // Transfusion. 1994. V. 34. P. 64–259.
12. *Miller R.D., von Ehrenberg W.* Indications for autologous and allogeneic transfusion should be the same // Con. Transfusion 1995. V. 35. P. 2–450.

Поступила в редакцию 27.03.2009 г.

Сведения об авторах

Р.Ю. Селиверстов – врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 1 клиники ИМЧ РАН (г. Санкт-Петербург).

Селиверстов Р.Ю., Олюшин В.Е., Шатров В.А. и др.

Эфферентные методы в комплексном лечении...

В.Е. Олюшин – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения нейроонкологии Российского нейрохирургического института им. проф. А.Л. Поленова (г. Санкт-Петербург).

В.А. Шатров – канд. мед. наук, зав. кабинетом трансфузионной терапии ИМЧ РАН (г. Санкт-Петербург).

А.Ф. Гурчин – канд. мед. наук, зав. нейрохирургическим отделением № 1 клиники ИМЧ РАН (г. Санкт-Петербург).

К.П. Гайдаенко – врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 1 клиники ИМЧ РАН (г. Санкт-Петербург).

Для корреспонденции

Селиверстов Роман Юрьевич, тел. (812) 234-68-24, +7 (812) 926-04-53, e-mail: pianist87@mail.ru, school305@spb.edu.ru.