

Application of antioxidants in complex intensive therapy of infectious complications of anti-tumor treatment

S.R. Kashiya¹, I.A. Kurmuikov¹, O.A. Obukhova¹,
V.N. Baikova¹, N.B. Borovkova¹, E.K. Shoya¹,
N.A. Golubkina²

SUMMARY

Introduction: Selenium (Se) levels in serum for cancer patients with infectious complications of combined chemotherapy are significantly lower than normal. The use of standard doses of Se has no effect on serum concentrations of Se or the antioxidant status (AS). It is assumed that the use of high doses of Se for these patients can improve their condition by enhancing antioxidant protection. Therefore, the aims of this study was to evaluate the effect of high doses of Se on the biochemical markers of sepsis, the immune status and treatment results.

Methods: Forty patients (M/F = 25:15, mean age 42) with infectious complications due to combined chemotherapy were recruited and randomized into 2 groups. Patients of group 1 (G1, $n = 20$) received standard therapy. Patients of group 2 (G2, $n = 20$) additionally received sodium selenite according to the protocol: 2 mg on the first day, 1 mg per day during the next 9 days. The concentration of Se in serum, biochemical parameters (total protein, albumin, lactate), biochemical markers of sepsis (procalcitonin — PCT, C-reactive protein — CRP), NK-cells activity and clinical data were assessed before the intensive therapy and on the 11th day after that. The significance of differences was assessed by Mann-Whitney test and Chi-square test.

Results: Before the intensive therapy Se level was low ($76,9 \pm 15,6$ vs $78,2 \pm 8,9$ $\mu\text{g/l}$). The PCT and CRP levels were elevated (respectively $8,17 \pm 6,04$ vs $8,62 \pm 8,69$ ng/ml; $124,3 \pm 79,7$ vs $129,3 \pm 94,4$ mg/l). On the 11th day Se level was significantly higher in G2 compared to G1 ($119,1 \pm 36,1$ vs $77,9 \pm 11,7$ $\mu\text{g/l}$, $p < 0,01$), the PCT and CRP levels decreased in G2 compared to G1 (respectively $0,53 \pm 0,25$ vs $1,19 \pm 1,05$ ng/ml; $32,5 \pm 16,2$ vs $64,4 \pm 63,4$ mg/l, $p < 0,05$). The NK-cells activity was significantly higher in G2 compared to G1. There were no differences in the 28-day and the six-month survival. In G2 febrile neutropenic episodes, diagnosed in the next 28 days, was significantly less ($p = 0,034$).

Conclusions: During intensive therapy of infectious complications of combined chemotherapy administration of Se high doses in cancer patients helps to improve treatment results. However, a small number of observations does not allow to assess accurately the clinical effect of high doses of Se for these patients.

Keywords: antioxidants, free radicals, selenium, sepsis, systemic inflammatory response syndrome.

¹ N.N. Blokhin Cancer Research Center, RAMS, Moscow

² Research Institute for Nutrition, RAMS, Moscow

Контакты: obukhova.olga@rambler.ru

Принято в печать: 30 марта 2012 г.

Применение антиоксидантов в комплексной интенсивной терапии инфекционных осложнений лекарственного противоопухолевого лечения

Ш.Р. Кашия¹, И.А. Курмуиков¹, О.А. Обухова¹, В.Н. Байкова¹,
Н.Б. Боровкова¹, Э.К. Шоуа¹, Н.А. Голубкина²

РЕФЕРАТ

Введение. У онкологических больных при развитии инфекционных осложнений на фоне проведения комбинированной химиотерапии уровень селена (Se) в сыворотке снижен. Использование стандартных доз Se не влияет на его сывороточную концентрацию или антиоксидантный статус. Можно предположить, что назначение высоких доз Se этим больным способно улучшить их состояние посредством усиления антиоксидантной защиты. Целью исследования было оценить влияние высоких доз Se на концентрацию биохимических маркеров воспаления, иммунный статус и результаты лечения.

Материалы и методы. В исследование включено 40 больных (25 мужчин, 15 женщин, медиана возраста 42 года), у которых на фоне комбинированной химиотерапии возникли инфекционные осложнения. Пациенты были рандомизированы на две группы. Больные контрольной группы (КГ, $n = 20$) получали стандартную интенсивную терапию. Больные основной группы (ОГ, $n = 20$) дополнительно получали селенит натрия согласно протоколу: 2 мг в первый день, 1 мг в последующие 9 дней. Определяли концентрацию Se в сыворотке, биохимические параметры (общий белок, альбумин, лактат), биохимические маркеры воспаления (прокальцитонин — ПКТ, С-реактивный белок — СРБ), активность НК-клеток и клинические данные до начала интенсивной терапии инфекционных осложнений и на 11-й день лечения. Статистическая значимость различий оценивалась с помощью коэффициентов Манна—Уитни и χ^2 .

Результаты. До начала интенсивной терапии уровень Se был низким ($76,9 \pm 15,6$ vs $78,2 \pm 8,9$ мкг/л). Уровень ПКТ и СРБ был высоким ($8,17 \pm 6,04$ vs $8,62 \pm 8,69$ нг/мл; $124,3 \pm 79,7$ vs $129,3 \pm 94,4$ мг/л соответственно). На 11-й день уровень Se был статистически значительно выше в ОГ по сравнению с КГ ($119,1 \pm 36,1$ vs $77,9 \pm 11,7$ мкг/л, $p < 0,01$), концентрация ПКТ и СРБ была ниже в ОГ по сравнению с КГ ($0,53 \pm 0,25$ vs $1,19 \pm 1,05$ нг/мл; $32,5 \pm 16,2$ vs $64,4 \pm 63,4$ мг/л; $p < 0,05$ соответственно). Отмечен рост активности НК-клеток в ОГ по сравнению с КГ. Статистически значимых различий в 28-дневной и полугодовой летальности не было. В ОГ отмечено статистически значительно меньшее число рецидивов фебрильной нейтропении в течение последующих 28 дней ($p = 0,034$).

Выводы. Назначение высоких доз Se в составе интенсивной терапии инфекционных осложнений, развившихся при проведении комбинированной химиотерапии, способствует улучшению результатов лечения. Тем не менее небольшое число наблюдений не позволяет однозначно судить о клинической эффективности высоких доз Se у этих больных.

Ключевые слова:

антиоксиданты, свободные радикалы, сепсис, шок, синдром системного воспалительного ответа.

¹ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

² НИИ питания РАМН, Москва

ВВЕДЕНИЕ

Вера в лечебную силу антиоксидантов по-прежнему сильна. В реальности же любой из антиоксидантов, принимающих участие в окислительно-восстановительных реакциях внутри клетки, может выступать и как антиоксидант (донор электронов), и как прооксидант (акцептор электронов). Это зависит от множества приводящих факторов, в т. ч. и от общего состояния окислительно-восстановительных процессов. Таким образом, дополнительное введение антиоксидантов может оказывать как позитивное, так и негативное воздействие на гомеостаз [1].

Собственно, сам каскад реакций свободно-радикального окисления — нормальный метаболический процесс, постоянно происходящий в митохондриях клеток. Избыточное накопление активных промежуточных продуктов этих реакций (свободных радикалов) в цитоплазме может вызывать повреждение белков и липидов клеточных мембран, способствуя развитию патологического процесса внутри клетки.

От губительного воздействия свободных радикалов клетку защищает сложная ферментная система, основным компонент которой — супероксиддисмутаза. В эту систему входит также каталаза и глутатионпероксидаза, в активном центре которой находится остаток аминокислоты селеноцистеина, содержащей атом селена. Низкая концентрация селена в сыворотке уменьшает активность глутатионпероксидазы и других селенсодержащих ферментов, что приводит к ослаблению антиоксидантной защиты [2]. Именно поэтому селен относится к веществам, обладающим антиоксидантными свойствами. Этот микроэлемент, по своей химической природе входящий в группу неметаллов, поступает с пищей в неактивной форме и в результате метаболических реакций соединяется с белками, образуя так называемые селенопротеины, в составе которых селен служит эссенциальным звеном таких ферментов, как глутатионпероксидаза, тиоредоксинредуктаза и дейодиназа [3]. При развитии критических состояний потребление селена увеличивается, его концентрация в сыворотке заметно уменьшается, снижается активность глутатионпероксидазы и ослабляется антиоксидантная защита. Результаты многих исследований свидетельствуют о наличии корреляции между содержанием сывороточного селена, развитием органной дисфункции и уровнем летальности при развитии критических состояний [4, 5].

К сожалению, лечение сепсиса остается одной из нерешенных проблем современной медицины. Несмотря на постоянное увеличение стоимости лечения, направленного на коррекцию органных расстройств, летальность при сепсисе остается высокой и составляет 35 %, а у пациентов с септическим шоком достигает 60–70 % [6]. Как известно, один из патофизиологических процессов, характерных для сепсиса, — нарушение баланса окислительно-восстановительных реакций, сопровождающееся избыточным накоплением свободных радикалов, что приводит к увеличению частоты органных расстройств и летальности [7, 8]. Показано, что концентрация этого микроэлемента при сепсисе значительно снижается, вызывая тем самым уменьшение активности глутатионпероксидазы и ослабление антиоксидантной защиты [9, 10]. Одним из методов профилактики сепсис-ассоциированных органных повреждений выступает коррекция окислительно-восстановительного состояния

путем дополнительного введения антиоксидантов, в т. ч. препаратов селена.

В работах, изучавших эффективность применения селена при сепсисе, было показано, что адъювантная терапия высокими дозами селена у больных с сепсисом значимо снижает проявления органной недостаточности. Так, С.Ю. Мухачева и соавт. [11] обнаружили уменьшение активности антиоксидантных ферментов у больных с абдоминальным сепсисом и тяжелой органной дисфункцией. При включении селена в программы интенсивной терапии авторы отметили статистически значимое увеличение активности антиоксидантных ферментов в течение 3 дней. Авторы считают, что применение селена способствовало уменьшению проявлений органной дисфункции и более быстрой нормализации свертывающей системы крови. М. Angstwurm и соавт. [12] в рандомизированном исследовании показали уменьшение частоты возникновения острой почечной недостаточности у больных с сепсисом при назначении селена в дозе 500 мкг/сут в течение 9 дней.

Анализ приведенных выше данных позволяет предположить, что при развитии инфекционных осложнений различной степени тяжести назначение селенита натрия в составе интенсивной терапии может быть оправданным. Это особенно важно у онкологических больных, у которых, по данным разных авторов, концентрация селена в сыворотке снижена [13–15]. Так, в клиническое исследование J.B. Lopez-Saez и соавт. [16] было включено 300 больных. Средняя концентрация сывороточного селена у больных раком молочной железы до начала противоопухолевого лечения составила 81,1 мкг/л, в то время как у здоровых женщин сывороточный уровень селена был 98,5 мкг/л (при норме 90–150 мкг/л) [16].

Цель исследования — изучить влияние высоких доз экзогенного селена на эффективность лечения сепсиса у онкологических больных, получивших противоопухолевое лекарственное лечение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения в исследование: возраст больных 16–70 лет; наличие злокачественного новообразования; установленный диагноз сепсиса (критерии ACCP/SCCM с учетом последующих дополнений) [17, 18], развившегося в срок до 10 дней после проведения полихимиотерапии; отсутствие шока.

Критерии исключения из исследования: наличие индивидуальной непереносимости; несоблюдение протокола исследования.

Больные были рандомизированы на две группы: основную и контрольную. Основную группу составили 20 больных, которые с 1-го по 10-й день проведения интенсивной терапии получали селенит натрия (Селеназа, «Биосин Арцнаймиттель ГмБХ», Германия) 2 мг в/в болюсно в 1-й день и 1 мг в/в болюсно во 2–10-й день. Участники контрольной группы (20 человек) селенит натрия не получали. Всем пациентам проводилась антибактериальная терапия в режиме деэскалации. Инфузионная программа зависела от характера инфекционных осложнений. При мукозитах III–IV степени больные получали парентеральное питание.

Пациенты. Обследовано 49 пациентов в возрасте 18–70 лет (25 мужчин и 24 женщины). Из анализа было исключено 9 больных из-за несоблюдения протокола

Таблица 1. Демографическая характеристика больных

Показатель	ОГ	КГ	Всего
Число больных	20	20	40
Пол (мужчины/женщины)	13/7	12/8	25/15
Медиана возраста, лет	46	37	18–75*
Гемобластозы, л (%)	7 (35)	8 (40)	15 (37,5)
Солитарные опухоли, л (%)	13 (53,3)	12 (60)	25 (62,5)

ОГ — основная группа; КГ — контрольная группа.

* Диапазон.

исследования. Из остальных 40 пациентов 15 (37,5 %) лечились по поводу гемобластозов, 25 (62,5 %) — по поводу солидных новообразований различной локализации. Пациенты получали полихимиотерапию в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Демографическая характеристика больных представлена в табл. 1. Статистически значимых различий между группами по параметрам сравнения не выявлено.

Основной причиной сепсиса была бактериальная пневмония. Частота сепсиса, вызванного грамположительными и грамотрицательными микроорганизмами, была приблизительно одинаковой (табл. 2).

Для получения объективной оценки общей тяжести состояния больных применяли шкалу APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, шкала оценки острых и хронических функциональных изменений [19]), рассчитывая показатели по группам на всех этапах. В работе оценивали 28-дневную и полугодовую летальность, частоту рецидивов фебрильной нейтропении в течение 28 дней после окончания введения селена, а также длительность интервала между циклами полихимиотерапии. Для оценки состояния питательного статуса анализировались сывороточные концентрации общего белка и альбумина, а также рассчитывался индекс массы тела (ИМТ): масса тела (кг), разделенная на рост (м), возведенный в квадрат. Например, при массе тела 70 кг и росте 1,7 м $ИМТ = 70 / 1,7^2 = 24,2 \text{ кг/м}^2$.

Анализ крови. Общий анализ крови, коагулограмма, биохимический анализ крови, концентрация селена в сыворотке, показатели кислотно-основного состояния капиллярной крови оценивались в 1, 5 и 11-й дни терапии (Д-1, Д-5, Д-11). Изучались маркеры воспаления — С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ); белковый профиль (общий белок, альбумин), функциональные пробы печени (общий билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, γ -глутамилтрансфераза) и почек (мочевина, креатинин), а также α -амилаза.

Лабораторные методы. Биохимические параметры определяли методом спектрофотометрии на анализаторе Alcyon 300 (Abbott, США), СРБ — нефелометрическим методом на анализаторе Vitros-250 (Johnson & Johnson, США), концентрацию ПКТ — на анализаторе Lumat LB-9507 (Berthold Technologies, Германия) иммунолюминесцентным тестом. Концентрацию селена в сыворотке определяли модифицированным методом флюориметрического анализа (МУК 4.033.11.95) на флюориметре MPF-2A (Hitachi, Япония). Оценка состояния иммунной системы заключалась в определении количественного состава субпопуляций лимфоцитов крови и цитотоксической активности НК-клеток. Количество различных субпопуляций лимфоцитов крови определялось с помощью панели моноклональных антител с последующей регистрацией результатов реакций на проточном цитофлюо-

Таблица 2. Причины развития сепсиса, его возбудители

Параметр	ОГ	КГ	Всего
Этиология сепсиса			
Пневмония	11 (55%)	10 (50%)	22 (52,5%)
Катетер-ассоциированные инфекции	6 (30%)	7 (35%)	13 (32,5%)
Мукозиты	2 (5%)	1 (5%)	3 (7,5%)
Мочевая инфекция	1 (10%)	2 (10%)	3 (7,5%)
Возбудители			
Грамположительные	9 (45%)	7 (35%)	16 (40%)
Грамотрицательные	7 (35%)	8 (40%)	15 (37,5%)
Грибы	3 (15%)	4 (20%)	7 (17,5%)
Хламидии	0 (0%)	1 (5%)	1 (2,5%)
Микоплазмы	1 (5%)	0 (0%)	1 (2,5%)

ОГ — основная группа; КГ — контрольная группа.

риметре FACScan (Becton Dickinson, США). Активность НК-клеток изучали с помощью полуавтоматического микроцитотоксического МТТ-теста.

Статистический анализ. Статистический анализ выполнен с помощью пакета стандартных программ «Биостат-4». Использовали критерии Манна—Уитни и χ^2 . Данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За время наблюдения индивидуальной непереносимости препарата селена и признаков токсичности (гиперселеноза) не отмечено. Выявленные при микробиологическом исследовании возбудители оказались чувствительными к одному из антимикробных препаратов, назначенных в 1-й день лечения сепсиса.

Тяжесть состояния больных по шкале APACHE II до начала исследования в основной и контрольной группах не различалась ($13,9 \pm 3,5$ vs $13,3 \pm 2,5$). В контрольной группе средний балл по шкале APACHE II также стал статистически значимо ниже к 5-му дню ($9,94 \pm 3,35$; $p < 0,05$), однако к 11-му дню статистически значимого снижения показателя не наблюдалось ($9,32 \pm 3,3$). Улучшение состояния отмечено у всех больных. Средний балл по шкале APACHE II в основной группе стал статистически значимо ниже к 5-му дню ($8,75 \pm 2,22$; $p < 0,05$) и прогрессивно снижался в дальнейшем ($6,74 \pm 2,22$; $p < 0,05$). К 11-му дню у больных основной группы средний балл по шкале APACHE II был статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ($6,74 \pm 2,22$ vs $9,32 \pm 3,3$; $p = 0,04$).

В период введения препарата селена в течение 11 дней летальных исходов не наблюдалось. Очередной курс полихимиотерапии был отложен только у 1 больного основной группы и у 8 — контрольной ($p = 0,023$), т. е. наблюдалось увеличение интервала между циклами полихимиотерапии у больных контрольной группы. Рецидивы фебрильной нейтропении отмечались у 2 больных основной группы и у 9 — контрольной ($p = 0,034$). Полугодовая выживаемость в контрольной группе составила 60 % (12 пациентов), в основной — 90 % (18 пациентов), различие статистически незначимо.

При анализе динамики сывороточной концентрации биохимических маркеров воспаления и лактата было обнаружено, что в основной группе уровень СРБ, ПКТ и лактата снижался быстрее, чем в контрольной. При этом сывороточная концентрация селена в контрольной

Таблица 3. Динамика показателей концентрации белков воспаления и селена

Показатель	Этапы исследования	ОГ	КГ
СРБ, мг/л	Д-1	129,3 ± 94,4	124,3 ± 79,7
	Д-5	112,6 ± 90,1	107,9 ± 79,1
	Д-11	32,5 ± 16,2 ^а	64,4 ± 63,4 ^{а,б}
ПКТ, нг/мл	Д-1	8,62 ± 8,69	8,17 ± 6,04
	Д-5	5,13 ± 5,93	5,20 ± 3,76
	Д-11	0,53 ± 0,25 ^а	1,19 ± 1,05 ^{а,б}
Лактат, ммоль/л	Д-1	3,01 ± 1,59	2,73 ± 0,36
	Д-5	2,15 ± 0,93	2,66 ± 0,96
	Д-11	2,1 ± 0,7 ^а	2,59 ± 0,36 ^б
Селен, мкг/л	Д-1	78,2 ± 8,9	76,9 ± 15,6
	Д-5	109,6 ± 29,7	74,7 ± 12,4 ^б
	Д-11	119,1 ± 36,1 ^а	77,9 ± 11,7 ^б

ПРИМЕЧАНИЕ. Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение. ОГ — основная группа; КГ — контрольная группа; СРБ — С-реактивный белок; ПКТ — прокальцитонин; Д-1 — 1-й день введения селена или 1-й день исследования; Д-5 — 5-й день введения селена или 5-й день исследования; Д-11 — 11-й день исследования.

^а $p < 0,05$ при сравнении этапов до начала исследования и при его окончании.

^б $p < 0,05$ между группами на этапе исследования.

группе за время исследования не менялась, в то время как в основной группе на фоне в/в введения препарата селена его содержание статистически значимо увеличивалось на 5-й день применения и достигало нормальных значений после 10-дневного курса лечения (табл. 3).

При анализе показателей питательного статуса было обнаружено, что концентрация общего белка и альбумина была умеренно снижена у всех обследованных больных. Величина ИМТ находилась в пределах референсных значений. В начале исследования различия между исследуемыми показателями в группах были статистически незначимы. За время наблюдения статистически значимой динамики этих показателей не отмечено (табл. 4).

Изменения иммунологических показателей в процессе лечения представлены на рис. 1. Они касались только количества и активности НК-клеток. Остальные субпопуляции лимфоцитов практически не менялись, т. е. были сравнимы в обеих группах. Как видно на рисунке, у больных контрольной группы ко второму этапу исследования уменьшалось количество НК-клеток (лимфоцитов CD16⁺, CD3⁻), а у больных, получавших селен, такого снижения не отмечалось. В то же время у больных основной группы активность НК-клеток возрастала, что при постоянном их количестве свидетельствует об увеличении цитотоксического потенциала этих клеток (см. рис. 1).

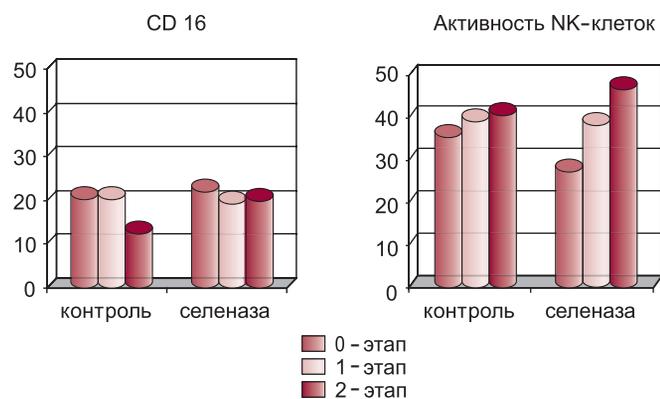


Рис. 1. Изменение количества НК-клеток (CD16) и их цитотоксической активности у больных с сепсисом в процессе лечения

Таблица 4. Динамика показателей питательного статуса

Показатель	Этапы исследования	ОГ	КГ
Общий белок, г/л	Д-1	57,4 ± 11,7	57,9 ± 9,2
	Д-5	60,4 ± 13,8	55,5 ± 10,3
	Д-11	64,7 ± 10,7	61,7 ± 6,9
Альбумин, г/л	Д-1	32,3 ± 7,1	34,8 ± 5,3
	Д-5	34,1 ± 7,8	32,7 ± 7,2
	Д-11	35,8 ± 4,5	37,2 ± 5,8
ИМТ, кг/м ²	Д-1	23,6 ± 4,8	21,3 ± 2,3
	Д-5	23,2 ± 4,8	21,2 ± 2,7
	Д-11	22,7 ± 4,8	20,9 ± 2,8

ПРИМЕЧАНИЕ. Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение.

ОГ — основная группа; КГ — контрольная группа; ИМТ — индекс массы тела; Д-1 — 1-й день введения селена или 1-й день исследования; Д-5 — 5-й день введения селена или 5-й день исследования; Д-11 — 11-й день исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) у всех больных, включенных в настоящее исследование, концентрация селена была менее 80 мкг/л, а у трех не превышала 50 мкг/л при норме 115–120 мкг/л [20], что соответствует опубликованным ранее данным [21]. Назначение селена в высоких дозах приводило к увеличению его содержания в сыворотке. Уменьшение уровня микроэлемента отмечалось лишь к 11-му дню его применения. Снижение концентрации селена в сыворотке не было связано с белково-энергетической недостаточностью: уровень общего белка был умеренно снижен, а содержание альбумина и ИМТ у всех пациентов были нормальными. Обследованные больные не были постоянными жителями селендефицитных районов России [22]. Скорее всего, уменьшение концентрации селена объясняется повышением интенсивности процессов пероксидации, происходящих на фоне лекарственного противоопухолевого лечения [23–25] и усиливающих при развитии инфекционных осложнений.

Причина резкого падения концентрации селена при развитии инфекционных осложнений до конца не выяснена. Клинических исследований с прямым измерением количества селена в тканях при развитии сепсиса не проводилось. Тем не менее известно, что селен преимущественно элиминируется с мочой. X. Forseville и соавт. [26] изучали содержание микроэлемента в моче у больных с сепсисом и обнаружили, что даже при низкой сывороточной концентрации селена выведение его с мочой не превышало нормальных значений. Это позволило авторам предположить, что гипоселения сопряжена с перераспределением селена в организме пациента. При критических состояниях этот микроэлемент начинает активно использоваться для синтеза селенопротеинов, таких как глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза, которые играют важную роль в обеспечении антиоксидантной защиты. При сепсисе фактор некроза опухолей и интерлейкин-1 активируют синтез этих ферментов в эндотелиальных клетках. Параллельно происходит увеличение образования свободных радикалов. Высокая концентрация гидроксильных радикалов нарушает процесс перехода перекиси водорода в воду, тем самым запуская синтез вторичных продуктов окисления (например, липидных пероксидов, образующихся из липидов и липопротеидов клеточных мембран). Кроме того, повышается концентрация органических пероксидов, инактивация

которых происходит с помощью глутатионпероксидазы, для синтеза последней и требуется селен [27]. Тем самым инициируется снижение концентрации сывороточного селена, запасы которого в организме невелики и быстро истощаются.

На сегодня единого мнения о целесообразности применения селена в комплексном лечении сепсиса не существует. Тем не менее показано, что введение селена позволяет добиться увеличения его концентрации в сыворотке и сопровождается повышением активности ферментов-антиоксидантов, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы [28–30]. Например, R. Gartner и соавт. [31] путем коррекции гипоселенемии добились снижения частоты возникновения органной дисфункции, в т. ч. и острой почечной недостаточности, требующей применения экстракорпоральных методов детоксикации. В другом исследовании, включавшем 238 пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, показано, что применение селена в дозе 1000 мкг/сут в течение 2 нед. приводило к уменьшению летальности по сравнению с контрольной группой [32].

Наряду с большим числом исследований, подтверждающих важность введения селена в программу интенсивной терапии сепсиса [33–36], есть работы, оспаривающие это положение [37]. Так, A.K. Siriwardena и соавт. [38] не обнаружили положительного влияния комплекса антиоксидантов (в т. ч. селена) на выживаемость больных с панкреонекрозом. J. Valenta и соавт. [39] также не отметили влияния селена на тяжесть состояния больных при сепсисе.

Результаты работ по терапии селеном при развитии сепсиса требуют осмысления. На наш взгляд, эффективность любого лекарственного компонента интенсивной программной терапии сепсиса и критических состояний обусловлена **своевременностью начала лечения, дозой препарата и продолжительностью лечения.**

Известно, что в течение 6–24 ч со времени развития тканевой гипоксии, характерной для шока, возникает необратимая митохондриальная дисфункция, когда на фоне окислительного стресса уменьшается активность ферментов митохондриальной дыхательной цепи, в результате чего нарушается синтез энергии в клетке. Поэтому антиоксидантное лечение будет более эффективным, если оно начато на ранних стадиях развития шока. Своевременность начала терапии селеном влияет на результаты исследований. Дело в том, что в большинстве опубликованных работ изучение влияния препаратов селена на эффективность лечения сепсиса начиналось более чем спустя сутки от момента поступления в ОРИТ, когда возникшее на фоне тканевой гипоксии нарушение функциональных способностей митохондрий было уже необратимым [40]. В этой связи становится понятнее отсутствие корреляции между выживаемостью больных и повышением концентрации сывороточного селена и глутатионпероксидазы, показанное в исследовании P.J.D. Andrews и соавт. [41]. К моменту назначения селена у пациентов, включенных в это исследование, полиорганная дисфункция уже сформировалась. Как правило, это были больные с тяжелым сепсисом или септическим шоком. В такой ситуации изменение антиоксидантной активности не могло сыграть существенную роль.

В наше исследование были включены больные, которым диагноз сепсиса был поставлен достаточно быстро, в течение 1,5–2 ч. Это позволило своевременно начать

этиотропную терапию. Как следствие, тяжесть состояния пациентов в 1-й день не превышала 20 баллов по шкале APACHE II, тяжелый сепсис или септический шок не развились ни у одного пациента, а селенит натрия был введен уже в первые 2 ч после диагностики сепсиса.

До настоящего времени продолжается спор о том, какое максимальное количество селена можно назначать, при какой дозе селен перестает действовать как антиоксидант и становится прооксидантом, усиливая апоптоз клеток [42]. Тем не менее показано, что эффективность терапии селеном зависит от применяемой дозы. Так, в метаанализе, опубликованном в 2005 г., отмечено, что применение менее 500 мкг селена в сутки не имело лечебного эффекта [43]. Некоторым диссонансом этой работе выглядят результаты контролируемого нерандомизированного исследования С.Ю. Мухачевой и соавт. [11], в которое было включено 89 пациентов с абдоминальным сепсисом. Авторы назначали селен в дозе 300 мкг/сут в течение 5 дней и обнаружили, что у больных исследуемой группы уже с 1-го дня применения микроэлемента отмечалось торможение процессов перекисного окисления липидов и усиление антиоксидантной защиты. Эти процессы сопровождалась снижением общей тяжести состояния больных, рассчитанной по шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessments Score, шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом) [44], в 1,3 раза, сокращением продолжительности органной дисфункции. Вследствие этого наблюдалось уменьшение срока пребывания в ОРИТ ($p = 0,01$) [11].

Следует отметить, что в других работах обсуждается эффективность более высоких доз микроэлемента в течение более продолжительного периода. Так, M.W.A. Angstwurm и соавт. [32] обнаружили, что назначение селена в высоких дозах (1000 мкг в сутки) в течение 9 дней пациентам с тяжелой системной воспалительной реакцией, сепсисом или септическим шоком позволило снизить уровень 28-дневной летальности в группе селена по сравнению с группой плацебо. При заместительной терапии концентрация селена в цельной крови и активность глутатионпероксидазы были выше в группе, получавшей селен. Тогда же D.K. Heyland и соавт. [45] сообщили, что применение селена в дозе 800–1000 мкг/сут оказалось безопасным и не усиливало органную дисфункцию. Кроме того, важно, что при таких дозах увеличивалась активность глутатиона и улучшалась функциональная способность митохондрий. Авторы считают, что назначение менее 800 мкг селена в сутки не влияет на исход лечения, а использование 800–1000 мкг селена в сутки безопасно и эффективно. В некоторых работах селен применялся в меньших дозах, но более длительное время, в результате чего суммарное количество препарата оказалось сравнимым с таковым в цитированных выше исследованиях. Так, в рандомизированном двойном слепом исследовании M.M. Berger и соавт. [46] было показано, что назначение селена больным с тяжелой ожоговой травмой в дозе 315–380 мкг/сут в течение 21 дня способствовало снижению частоты возникновения нозокомиальных пневмоний и уменьшению срока госпитализации. Однако пациенты, включенные в это исследование, помимо селена получали медь и цинк, поэтому трудно судить, что конкретно оказало столь благоприятное влияние на исход заболевания. В нашем исследовании больные получали высокие дозы селена продолжительное время,

суммарная доза препарата составила 11 мг, тем не менее симптомов гиперселеноза не отмечено ни у одного пациента.

Мы не обнаружили влияния селена на выживаемость больных. Возможно, это обусловлено особенностями пациентов, прогноз жизни которых связан с распространенностью основного заболевания. Однако частота рецидивов фебрильной нейтропении в основной группе была ниже, чем в контрольной, как и число больных с увеличенным интервалом между циклами полихимиотерапии. Положительная корреляция между увеличением концентрации селена, темпом снижения уровня маркеров воспаления и скоростью снижения концентрации лактата (маркера общей тканевой перфузии/гипоксии) у больных основной группы по сравнению с контрольной объясняется нормализацией окислительно-восстановительных процессов при раннем применении микроэлемента в достаточной разовой и суммарной дозах.

Кроме того, оказалось, что селен обладает и некоторыми иммуномодулирующими свойствами. Он существенно повышает противоопухолевый цитотоксический потенциал лимфоцитов — естественных киллеров (NK-клеток). Это важно для онкологических больных, т. к. активность этих клеток лежит в основе антиметастатического действия иммунной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодня одним из важных вопросов адекватной химиотерапии остается лечение инфекционных осложнений. Не вызывает сомнения и тот факт, что дополнительное использование антиоксидантов, оказывающих положительное влияние на метаболические процессы, может повысить эффективность борьбы с инфекцией. Известно, что повышение концентрации сывороточного селена сопровождается усилением антиоксидантной защиты. Тем не менее для достижения положительного эффекта важно не только фармакологическое действие микроэлемента, но и время начала терапии, а также суточная доза. Как показало наше исследование, применение высоких доз селена при развитии сепсиса у онкологических больных вполне безопасно. Кроме того, раннее назначение селена способствует нормализации окислительно-восстановительных процессов, сопровождается более быстрым снижением уровня маркеров воспаления и концентрации лактата. Кроме того, результаты лечения улучшаются благодаря некоторым иммуномодулирующим свойствам селена.

Таким образом, назначение высоких доз селена в составе интенсивной терапии инфекционных осложнений, развившихся при проведении комбинированной химиотерапии, способствует улучшению результатов лечения. Тем не менее небольшое число наблюдений не позволяет достоверно судить о клиническом эффекте высоких доз селена у этих больных. Для получения однозначных выводов необходимо продолжать дополнительные доказательные исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schwartz J.L. The dual roles of nutrients as antioxidants and prooxidants: their effects on tumor cell growth. *J. Nutr.* 1996; 126: 1221S–7S.
2. Lim M.Y., Roach J.N. The roles of NADPH. In: *Metabolism and Nutrition*, 3rd edn. Mosby-Elsevier, 2007: 52–7.
3. Rayman M.P. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000; 356: 233–41.
4. Hawker F.H., Stewart P.M., Snitch P.J. Effects of acute illness on selenium homeostasis. *Crit. Care Med.* 1990; 18: 442–6.
5. Berger M.M., Cavadini C., Chiolero R., Dirren H. Copper, selenium, and zinc status and balances after major trauma. *J. Trauma* 1996; 40: 103–9.
6. Dellinger R.P., Carlet J.M., Masur H. et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.* 2004; 32: 858–73.
7. Cowley H.C., Bacon P.J., Good H.F. et al. Plasma antioxidant potential in severe sepsis: A comparison of survival and nonsurvival. *Crit. Care Med.* 1996; 24: 1179–83.
8. Alonso J.M., Diaz J., Serrano E., Carbonell L.F. Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 1782–6.
9. Brown M.R., Harvey J.C., Lyons J.M. et al. Proximal muscle weakness and selenium deficiency associated with long term parenteral nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* 1986; 43: 549–54.
10. Fleming C.R. Trace element metabolism in adult patients requiring total parenteral nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* 1989; 49: 573–9.
11. Мухачева С.Ю., Руднов В.А., Галян С.Л. и др. Эффективность селена и α-токоферола в терапии больных с абдоминальным сепсисом. *Consilium Medicum. Инфекции в хирургии* 2007; 1: 24–8.
12. Angstwurm M.W.A., Schottdorf J., Schopohl J., Gaertner R. Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. *Crit. Care Med.* 1999; 27: 1807–13.
13. Seifried H.E., McDonald S.S., Anderson D.E. et al. The Antioxidant Co-nutrium in Cancer. *Cancer Res.* 2003; 63: 4295–8.
14. Барабой В.А., Шестакова Е.Н. Селен: биологическая роль и антиоксидантная активность. *Укр. біохім. журн.* 2004; 76(1): 23–32.
15. Combs Jr., Gray W.P. Chemopreventive agents: selenium. *Pharmacol. Ther.* 1998; 79: 179–92.
16. Lopez-Saez J.B., Senra-Varela A., Pousa-Estevez L. Selenium in breast cancer. *Oncology* 2003; 64(3): 227–31.
17. Bone R.C., Balk R.A. et al. American college of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: Definitions for sepsis and organ failure. *Crit. Care Med.* 1992; 20(6): 864–74.
18. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: Практическое руководство. Под ред. В.С. Савельева, Б.П. Гельфанда. М.: Литтсера, 2006.
19. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 1985; 13(10): 818–29.
20. Тутельян В.А., Мазо В.К., Ширин Л.И. Значение селена в полноценном питании человека. *Consilium Medicum. Гинекология* 2002; 4(2): 32–6.
21. Kazda A., Brodská H., Vinglerová H. et al. Selenium and zinc plasmatic levels in intensive care patients. *Crit. Care* 2004; 8(Suppl. 1): 265.
22. Решетник Л.А., Парфенова Е.О. Биогеохимическое и клиническое значение селена для здоровья человека. *Микроэл. в медицине* 2001; 2(2): 2–8.
23. Кормош Н.Г. Роль антиоксидантов в комбинированном лечении рака яичников: Дис. □ канд. мед. наук. М., 1997.
24. Немцова Е.Р. Принципы и методологические аспекты разработки и изучения антиоксидантных средств для онкологической клиники: Дис. □ д-ра биол. наук. М., 2006.
25. Камышников А.В. Влияние хронического пероксидного стресса на результаты хирургического лечения больных раком желудка: Дис. □ канд. мед. наук. Минск, 2007.
26. Forceville X., Vitoux D., Gauzit R. et al. Selenium systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 1998; 26: 1536–44.
27. Macdonald J., Galley H.F., Webster N.R. Oxidative stress and gene expression in sepsis. *Brit. J. Anaesth.* 2003; 90(2): 221–32.
28. Forceville X., Laviolle B., Annane D. et al. Effects of high doses of selenium, as sodium selenite, in septic shock: a placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study. *Crit. Care* 2007; 11: R73.
29. Perona G., Schiavon R., Guidi G.C., Veneri D., Minuz P. Selenium dependent glutathione peroxidase: a physiological regulatory system for platelet function. *Thromb Haemost.* 1990; 64: 312–8.
30. Berger M.M., Baines M., Chiolero R. et al. Influence of early trace element and vitamin E supplements on antioxidant status after major trauma: a controlled trial. *Nutr. Res.* 2001; 21: 41–54.
31. Gartner R., Angstwurm M.W., Schottdorf J. Selenium administration in sepsis patients. *Med. Clin.* 1997; 92: 12–4.
32. Angstwurm M.W.A., Engelmann L., Zimmermann T. et al. Selenium in intensive care (SIC): Results of a prospective randomized, placebo controlled multi-center study in patients with severe SIRS, sepsis, and septic shock. *Crit. Care Med.* 2006; 35: 118–26.
33. Baum M.K., Shor-Posner G. Nutritional status and survival in HIV-1 disease. *AIDS* 1997; 11: 689–90.
34. Beck M.A. Selenium and host defense towards viruses. *Proc. Nutr. Soc.* 1999; 58: 707–11.
35. Koszta G., Kacska Z., Szatmari K. et al. Low whole blood selenium level is associated with higher mortality and longer ICU and hospital stay in patients undergoing elective cardiac surgery. *Crit. Care* 2011; 15(Suppl. 1): P373.

- 36.** Sakr Y., Reinhart K., Bloos F. *et al.* Time course and relationship between plasma selenium concentrations, systemic inflammatory response, sepsis, and multiorgan failure. *Br. J. Anaesth.* 2007; 98(6): 775–84.
- 37.** Berger M.M., Soguel L., Shenkin A. *et al.* Influence of early antioxidant supplements on clinical evolution and organ function in critically ill cardiac surgery, major trauma, and subarachnoid hemorrhage patients. *Crit. Care* 2008; 12: R101.
- 38.** Siriwardena A.K., Mason J.M., Balachandra S. *et al.* Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant (n-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis. *Gut* 2007; 56: 1439–44. doi: 10.1136/gut.2006.115873.
- 39.** Valenta J., Brodska H., Kazda A. *et al.* Effect of high-dose selenium substitution on selected laboratory parameters and prognosis in critically ill patient. *Crit. Care* 2007; 11(Suppl. 2): P155.
- 40.** Frost M.T., Wang Q., Moncada S., Singer M. Hypoxia accelerates nitric oxide-dependent inhibition of mitochondrial complex 1 in activated macrophages. *Am. J. Physiol. Reg. Integr. Comp. Physiol.* 2005; 288: R394–R400.
- 41.** Andrews P.J.D., Avenell A., Noble D.W. *et al.* Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ* 2011; 342: 1–8.
- 42.** Heyland D.K. Selenium supplementation in critically ill patients: can too much of a good thing be a bad thing? *Crit. Care* 2007; 11: 153.
- 43.** Heyland D.K., Dhaliwal R., Suchner U., Berger M. Antioxidant nutrients: a systematic review of vitamins and trace elements in the critically ill patient. *Int. Care Med.* 2005; 31: 327–37.
- 44.** Vincent J.L. *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intens. Care Med.* 1996; 22: 707–10.
- 45.** Heyland D.K., Dhaliwal R., Day A. *et al.* Optimizing the dose of glutamine dipeptides and antioxidants in critically ill patients: a phase I dose-finding study. *J. Parenteral. Enteral. Nutr.* 2007; 31: 109–18.
- 46.** Berger M.M., Eggimann Ph., Heyland D.K. *et al.* Reduction of nosocomial pneumonia after major burns by trace element supplementation: aggregation of two randomised trials. *Crit. Care* 2006; 10: R153.
-