

Токсемический и иммунокомплексный синдромы у больных со злокачественными церебральными новообразованиями

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

Toxemic and complex immune syndromes in patients with malignant cerebral neoplasms

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

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., Гурчин А.Ф.

Целью данного исследования являлось изучение ключевых механизмов патогенеза токсемического и иммунокомплексного синдромов у больных с церебральными злокачественными новообразованиями, а также возможные пути их коррекции.

Ключевые слова: токсемия, иммуносупрессия, миелодепрессия, иммунокомплексный синдром, злокачественные церебральные новообразования.

The goal of the research was studying the key mechanisms of pathogenesis of toxemic and complex immune syndromes in patients with malignant cerebral neoplasms, and also studying the possible ways of correction of such syndromes.

Key words: toxemia, immunosuppression, myelodepression, complex immune syndrome, malignant cerebral neoplasms.

УДК 616.831-00604-097-099

Введение

Известно, что любые злокачественные неопластические процессы сопровождаются клинически манифестирующим или скрытым пролонгированным развитием опухолевой токсемии с воздействием на все жизненно важные системы регуляции обмена веществ [7, 16, 18]. При этом метаболические нарушения неразрывно связаны с изменениями иммунного статуса и представляют собой единый патогенетический цикл, в значительной степени нарушающий адаптационные резервы организма [19, 20].

Развитию злокачественных новообразований головного мозга (ЗНГМ), по имеющимся данным, сопутствуют такие серьезные осложнения, как синдром токсемии (СТ) и иммунокомплексный синдром (ИС) [9, 15]. Патогенетическими звеньями СТ и ИС являются не только эндогенные, но и экзогенные факторы: цитостатиче-

ский синдром и аллергизирующее воздействие адьювантной терапии, а также миелодепрессия при переливании донорской крови [11, 14, 43].

Механизмы патогенеза СТ и ИС при развитии ЗНГМ

Результаты исследований [8, 21, 25] показывают, что клетки ЗНГМ практически индифферентны контролю со стороны иммунной системы вследствие антигенного упрощения собственных мембран и выделения иммуносупрессирующих факторов, ингибирующих пролиферацию иммунокомпетентных клеток, а также в результате частичной забарьерной обособленности местной иммунной системы центральной нервной системы (ЦНС) [8, 20]. По этой причине иммунные реакции характеризуются гипо- и анергией, снижением антителообразования и неэффективностью связывания антигенов. В то же время при дисфункции гематоэнцефалического

барьера (ГЭБ) иммунологические процессы в ЦНС становятся тесно связанными с таковыми в организме в целом, а процессы аутоиммунизации и иммуносупрессии выходят на первый план [21, 27, 40].

Известно, что важное значение в функционировании ГЭБ имеет ферментный фактор. Так, в стенках микрососудов мозга и окружающей их соединительно-тканной строме обнаружены ферментные системы, способствующие нейтрализации и разрушению поступающих из крови метаболитов. Нарушение ферментативной активности при развитии ЗНГМ приводит к увеличению проницаемости ГЭБ. В частности, эндотелий мозговых сосудов, который в норме является непреодолимой преградой для иммунокомпетентных клеток, на фоне уменьшения барьерной резистентности ГЭБ способствует инициации перехода лимфоцитов в ЦНС [20]. В то же время особенности взаимодействия ЗНГМ с иммунной системой организма детерминированы повышенной проницаемостью сосудов самой опухоли. Это создает условия контакта между иммунокомпетентными клетками и мозговыми антигенами.

По мнению некоторых авторов, такое взаимодействие способствует инициации взаимонаправленного аутоиммунного процесса в ЦНС с диспропорциональной выработкой иммуноглобулинов [8, 9]. В результате иммуноциты легко проникают через ГЭБ, выполняя не только функцию иммунологического саногенеза, но и активно участвуя в аутоиммунных реакциях. В частности, при пересечении ГЭБ миелин-специфическими Т-лимфоцитами, которые обладают высокой цитотоксичностью, происходит массивное разрушение мозговой ткани с выбросом мозговых антигенов в кровь и запуск аутоиммунного процесса, тропного к ткани мозга [37, 41]. Это приводит к выработке противомозговых антител, которые, связавшись с антигенами мозга, элиминируются в виде циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [26].

Поступление мозговых антигенов подавляет адекватную выработку антител [19], и в условиях выраженной антигенной стимуляции интен-

сивность иммунного ответа снижается, приводя к «иммунологическому параличу» [4].

Так, некоторые авторы отмечают в предоперационном периоде снижение функциональной активности факторов клеточного иммунитета у больных с ЗНГМ [24, 31]. В то же время постоянная продукция небольших доз мозговых антигенов приводит к стойкой нейросенсибилизации. При этом реализуется выраженный цитотоксический эффект ЦИК, что вызывает глубокое поражение ткани мозга [21, 39]. Тем самым создаются условия для формирования самоподдерживающегося процесса аутоиммунного процесса в ЦНС.

Обзор литературы **Механизмы патогенеза СТ и ИС в процессе комбинированного лечения ЗНГМ**

При оперативном удалении ЗНГМ, сопровождающемся разрушением опухолевой и мозговой ткани, а также грубым нарушением целостности ГЭБ, в крови появляется большое количество мозговых антигенов, что приводит к дальнейшей супрессии образования антител [30]. При этом формируется вторичный иммунодефицит, обусловленный, по данным ряда авторов, снижением количества иммунокомпетентных клеток и угнетением общей активности лимфоцитов [14, 15, 23].

В послеоперационном периоде дисбалансируется выработка практически всех цитокинов, что ведет и к Т-клеточной недостаточности [17, 18, 19]. Уровень цитокинов в крови и ликворе возрастает уже в первые часы после удаления опухоли, что является следствием резорбции некротически измененного церебрального материала при оперативных вмешательствах [12, 13, 37]. Кроме того, установлено, что девиация уровня интерлейкина-2 и γ -интерферона в зоне опухоли способна индуцировать отек мозга, который помимо оказания негативного клинического эффекта препятствует проникновению Т-лимфоцитов в зону ЗНГМ и делает опухоль иммунологически резистивной [15, 29, 38]. Некоторые авторы отмечают корреляцию между степенью дифференцировки опухоли и выраженностью иммунологических нарушений [20, 21, 26]. Показано, что развитие низкодифференцированных церебраль-

ных глиом сопровождается не только снижением иммуноглобулинов (Ig) M и G, а также абсолютного числа Т-лимфоцитов и их активности, но и одновременным повышением общего числа В-лимфоцитов и IgA [20, 24].

Таким образом, развитие ЗНГМ сопровождается не только иммунологической гипофункцией, но и высоким функциональным напряжением Ig-синтезирующей системы и аутоиммунизацией с повышением ЦИК [12, 13, 30], что и определяет формирование иммунокомплексного синдрома. Так, с.А. Ромодановым и соавт. [14, 15], а также в ряде других работ [25, 26, 31] показано, что в плазме крови почти у 90% больных с ЗНГМ имеет место повышение гуморальных факторов, относящихся к ЦИК. Последние, являясь комплексами антиген – антитело и комплемента, стимулируют секрецию протеолитических ферментов с сильным деструктивным действием на ткани, что вызывает выраженный асептический воспалительный процесс. Это обстоятельство в сочетании с морфобиохимической гетерогенностью и потенциальными артефактами ЗНГМ (некрозы, кровоизлияния, отек) обуславливает деструкцию самой опухоли и мозговой ткани, определяя нарастание синдрома токсемии [17, 39]. В свою очередь, СТ представляет собой пример типового метаболического ответа на патологический процесс, являясь результатом образования в средах организма конечных и промежуточных продуктов обмена в концентрациях, значительно превышающих уровень физиологической нормы [7]. Таким образом, патогенез и выраженность СТ и ИС обусловлены наличием в плазме крови эндотоксинов и ЦИК.

Между тем СТ и ИС, как считают некоторые исследователи, поддерживаются также и экзогенными факторами [16, 28]. Так, трансфузиологическое обеспечение с использованием компонентов донорской крови увеличивает вероятность возникновения различных посттрансфузионных реакций и осложнений, а также миелодепрессии [22, 32, 34]. Известно, что повторные трансфузии компонентов крови, заготовленных от разных доноров, подвергают реципиента дополнительному риску воздействия многих ан-

тигенов и могут заканчиваться появлением антител к HLA-антигенам разных классов [35, 36]. Развитие негемолитических реакций связано с взаимодействием между высокоиммунными антигенами лейкоцитов, тромбоцитов, белков плазмы и направленными против них антителами. Имеются данные о том, что переливание «балластных» лейкоцитов в составе геотрансфузионных сред приводит к выделению эндогенных пирогенов и воспалительных цитокинов [1, 2, 5], что также способствует усилению аутоиммунизации и токсемии.

Кроме того, применение комбинированного лечения ЗНГМ создает дополнительные условия для развития аллергизации и токсемии.

Так, большинство противоопухолевых препаратов обладают непосредственной миелотоксичностью, а также цитотоксическим, аллергизирующим и иммунодепрессивным эффектами [33, 43]. При лучевой терапии в тканях организма происходит значительное усиление образования свободных радикалов с последующим срывом антиоксидантной системы, ростом реакций перекисного окисления и экранирования энзимов, что, по некоторым данным [2, 3, 43], в значительной мере усиливает проявления СТ и ИС. Это приводит к нарастанию иммуносупрессии, блокаде рецепторов основных эффекторных клеток, медикаментозной резистентности и необходимости повышать терапевтическую дозу применяемых препаратов. При этом СТ и ИС сопровождаются снижением скорости анаболических и усилением катаболических реакций, гиперпродукцией супероксидных радикалов, усилением активности протеолиза, что в конечном итоге приводит к физиологической декомпенсации и дезадаптации, токсикодистрофическим изменениям в органах и системах, нарушению обменных процессов в клетках и тканях, поражению выделительной и дезинтоксикационной систем [7, 18].

Таким образом, по мнению многих авторов, СТ и ИС являются важнейшими звеньями патогенеза осложнений в комплексном лечении больных ЗНГМ [15, 21, 23]. Это не только лимитирует возможности специфического лечения, но и ухудшает прогноз основного заболевания.

Метаболические субстраты СТ и ИС

Установлено, что основными маркерами токсемии являются биохимические метаболиты низкой, средней и высокой молекулярной массы (ВНиСММ) и олигопептиды (ОП) [7]. Это прежде всего вещества небелковой природы (мочевина, креатинин, олигосахара, органические кислоты); промежуточные продукты метаболизма (спирты, альдегиды, аминокислоты, билирубин, холестерин, фосфолипиды, продукты свободнорадикального окисления), а также ОП с молекулярной массой не более 10 кДа. Последние подразделяются на регуляторные (собственно гормоны-нейротензины, нейрокинины, вазоактивные интестинальные пептиды, соматостатин, соматомедин, эндорфины, энкефалины и т.д.) и нерегуляторные (продукты деградации плазменных и тканевых белков в результате аутолиза, ишемии, гипоксии, протеолиза и т.д.) с нерегулируемым уровнем в крови и переменными, часто выраженными токсическими свойствами. Кроме того, олигопептиды, ВНиСММ подразделяются на анаболический и катаболический пулы, распределяясь в крови между транспортными белками плазмы, мицеллами липопротеидов разных классов плотности и гликокалликсом эритроцитов. Основная масса ОП, ВНиСММ выводится почками путем гломерулофильтрации [16, 18, 27]. В свою очередь, уровень содержания ЦИК, иммуноглобулинов, Т- и В-лимфоцитов отражает степень аутоиммунной агрессии при ЗНГМ [14, 15, 21].

Таким образом, СТ и ИС, играя существенную роль в патофизиологическом процессе общецеребральных нарушений при ЗНГМ, находят свое отражение и в соответствующих иммунобиохимических паттернах [11, 14]. Поэтому лабораторная регистрация ОП и ЦИК в комплексе со стандартными биохимическими исследованиями крови, ликвора, а также оценкой клинического статуса пациентов является вполне достоверным диагностическим алгоритмом объективизации СТ и ИС [7, 16].

Возможные пути коррекции СТ и ИС при ЗНГМ

СТ и ИС являются свидетельством несоответствия между образованием и выведением из организма токсических метаболитов и ЦИК, поэтому удаление всех этих продуктов из организма должно быть обязательным [1, 10]. Результаты исследований указывают на то, что выведение из циркулирующей крови токсических веществ может быть достигнуто при помощи инфузионно-дезинтоксикационной терапии с использованием базисных комплексобразующих препаратов (для обеспечения коллоидно-осмотического эффекта), а также корригирующих и симптоматических средств [2, 6]. В то же время выведение олигопептидов, ВНиСММ и ЦИК может быть осуществлено только при применении методов эфферентной терапии [1, 3, 6]. При этом одним из эффективных способов снижения выраженности проявлений СТ и ИС является предоперационная заготовка аутогемоконентов в качестве трансфузиологического обеспечения нейрохирургического лечения ЗНГМ [22, 28, 36].

Заключение

Формирование токсемии и ИС при развитии ЗНГМ, а также на различных этапах комбинированного лечения во многом отражает тяжесть основного патологического процесса. СТ и ИС способствуют резкому снижению адаптационных резервов организма [7, 15, 37] и оказывают негативное влияние на формирование клинической картины послеоперационного периода [11, 14, 43]. Поэтому лечебные мероприятия, направленные на борьбу с СТ и ИС, должны быть комплексными и входить в общую программу лечения основного заболевания. В то же время своевременная коррекция СТ и ИС позволит провести комбинированное лечение ЗНГМ в полном объеме и сократить сроки пребывания больных в стационаре.

Литература

1. *Абдулкадыров К.М., Моисеев С.И.* Гемоконцентная терапия в практике лечения гематологических больных на современном этапе // Трансфузиология. 2001. № 3. С. 7-31.
2. *Барышев Б.А.* Методы удаления лейкоцитов из крови и ее компонентов // Трансфузиология. 2002.

- № 1. С. 54–58.
3. *Гаврилов О.К.* Гравитационная хирургия крови // М.: Медицина, 1984. 304 с.
 4. *Зозуля А.А., Пшеничкин С.Ф.* // ВИНТИ. Итоги науки и техники. Сер. Иммунология. 1990. Т. 25. С. 48–120.
 5. *Коваленко А.В., Вечерко А.В., Жибурт Е.Б.* Аллосенсибилизация при трансфузии различных эритроносодержащих сред // Трансфузиология. 2002. № 2. С. 51–58.
 6. *Лопатин Н.А., Лопухин Ю.М.* Эфферентные методы в медицине. М.: Медицина, 1989. 352 с.
 7. *Малахова М.Я.* Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // Эфферентная терапия. 2000. Т. 6. № 4. С. 3–14.
 8. *Малашкия Ю.А.* Иммунный барьер мозга (иммунология и иммунопатология спинно-мозговой жидкости). М., 1986. 142–153 с.
 9. *Малашкия Ю.А., Манько В.М., Гургенидзе Г.В.* Иммунокомпетентные клетки спинно-мозговой жидкости человека в норме при заболеваниях нервной системы. Тбилиси, 1990. 85 с.
 10. *Маргулис Е.Я., Савченко В.Г., Жерденева А.В. и др.* Влияние криоафереза на течение иммунокомплексных заболеваний // Тер. арх. 1987. № 6. С. 80–85.
 11. *Михеева Н.В.* Иммунологические посттрансфузионные осложнения // Трансфузиология. 2001. № 2. С. 40–52.
 12. *Олюшин В.Е., Тиглиев Г.С., Марченко С.В. и др.* Комплексная терапия злокачественных глиом больших полушарий головного мозга // Материалы 2-го съезда нейрохирургов России. СПб., 1998. С. 3–9.
 13. *Олюшин В.Е., Янина Н.А.* Ближайшие результаты хирургического лечения глиом больших полушарий головного мозга в системе комплексного лечения // Тезисы докладов 1-го съезда нейрохирургов России. Екатеринбург, 1995. С. 217–218.
 14. *Ромоданов С.А., Аникин Е.А., Верхоглядова Т.П. и др.* Токсичность противоопухолевых препаратов при внутримозговом, субарахноидальном и субокципитальном введении // Вопросы нейрохирургии. 1987. № 2. С. 38–40.
 15. *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.
 16. *Саркисян А.П., Дуткевич И.Г., Селиванов Е.А. и др.* Особенности диагностики и лечения эндотоксикозов у гематологических больных // Эфферент. терапия. 2001. Т. 7. № 1. С. 19–22.
 17. *Селиверстов Р.Ю., Шатров В.А., Гурчин А.Ф.* Коррекция проявлений иммунокомплексного синдрома и токсемии у больных со злокачественными глиомами и метастазами в головной мозг // Мат. 1-й науч. конф. нейрохирургов и неврологов северо-запада России. Калининград – Светогорск. 2005. С. 21.
 18. *Смолякова Р.М.* Биофизические параметры эндотоксикоза у онкологических больных. Достижения медицинской науки Белоруссии. Минск, 2002. 20–21 с.
 19. *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 // Эфферент. терапия. 2004. Т. 10. № 1. С. 42–46.
 20. *Старченко А.А.* Клиническая нейроиммунология хирургических заболеваний головного мозга: В 2-х т. СПб.: СПб. Мед. изд-во, 2001. Т. 1. 328 с.; Т. 2. 324 с.
 21. *Старченко А.А., Хилько В.А., Комарец С.А. и др.* Особенности иммунной системы головного мозга при его онкологической патологии // Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2004. № 4. С. 22–26.
 22. *Суценко И.Б., Суханов Ю.С.* Служба крови Швейцарии // Вест. крови России. 2000. № 3. С. 8–9.
 23. *Хилько В.А., Хлуновский А.Н., Старченко А.А.* Самогенез в концепции болезни поврежденного мозга // Поленовские чтения. СПб. 1996. Вып. 1. С. 27–31.
 24. *Хилько В.А., Хлуновский А.Н., Старченко А.А. и др.* Изменения иммунобиохимического состава цереброспинальной жидкости и противоопухолевые реакции костной иммунной системы при опухолях головного мозга астроцитарного ряда // Журн. невропатологии и психиатрии. 1994. Т. 94. Вып. 4. С. 36–39.
 25. *Хилько В.А., Хлуновский А.Н., Старченко А.А. и др.* К вопросу о прогнозе у нейроонкологических больных // Вест. хирургии. 1994. № 1. С. 34–36.
 26. *Хлуновский А.Н.* Методологические основы концепции болезни поврежденного мозга (теоретический анализ клинической практики): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1992. 44 с.
 27. *Чередеев А.Н., Ковальчук Л.В.* Патогенетические принципы оценки иммунной системы и современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии. М., 1997. 74–80 с.
 28. *Шевченко Ю.А., Жибурт Е.Б.* Безопасное переливание крови. СПб.: «Питер», 2000. 320 с.
 29. *Bingaman W.E., Frank J.I.* Malignant cerebral edema and intracranial hypertension // Neurol. Clin. 1995. V. 13. P. 479–509.
 30. *Cabantog A.M., Bernstein M.* Complications of first craniotomy for intra-axial brain tumor // Can. J. Neurol. Sci. 1994. V. 21. P. 213–218.
 31. *Ciric J., Anmirati M., Vick N., Mikhael M.* Supratentorial gliomas: surgical considerations and postoperative results: gross total resection versus partial resection // Neurosurgery 1987. V. 21. P. 21–26.
 32. *Gould S.A., Forbes J.M.* Indications for autologous and allogeneic transfusion should be the same // Pro. Transfusion. 1995. V. 35. P. 446–449.
 33. *Green S.B., Byar D.P., Walker M.D. et al.* Comparison of carmustine, procarbame, and high dose methylprednisolone as additions to surgery and radiotherapy for the treatment of malignant glioma // Cancer Treatment Reports. 1983. V. 67. P. 121–132.
 34. *Kruskall M.S., Yomtavian R., Dzik W.H. et al.* On improving the cost Effectiveness of autologous blood transfusion practices // Transfusion. 1994. V. 34. P. 64–259.

Селиверстов Р.Ю., Олюшин В.Е., Шатров В.А., Гурчин А.Ф. Токсемический и иммунокомплексный синдромы у больных...

35. *McVay P.A., Andrews A., Kaplan E.B. et al.* Donation reactions among Autologous donors // *Transfusion*. 1990. V. 30. P. 249–252.
36. *Mann M., Sacks H.J., Goldfinger D.* Safety of autologous blood donation prior to elective surgery for a variety of potentially high risk patients // *Transfusion* 1983. V. 23. P. 229–32.
37. *Nazzaro J.M., Neuwelt E.A.* The role of surgery in the management of supratentorial intermedial and high-grade astrocytomas in adults // *J. Neuro surg.* 1990. V. 73. P. 331–344.
38. *Pollay M., Roberts P., Fullenwider Ch., Stevens F.* // *Intracranial Pressure*. Berlin. 1983. P. 734–737.
39. *Prehn B.T., Prehn L.M.* The autoimmune nature of cancer // *Cancer Res.* 1987. V. 47. P. 927–932.
40. *Salcman M., Broadwell R.D.* The blood-brain barrier // *Salcman M., ed. Neurobiology of Brain Tumors*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991. P. 229–249.
41. *Trigeuro D., Buciak J.B., Jang J., Pardridge W.M.* Blood-brain barrier transport of attonired immunoglobulin G: enhanced delivery compared to native protein // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1989. V. 86. № 12. P. 4761–4765.
42. *Wood J.R., Green S.B., Shapiro W.R.* The prognostic importance of tumor size in malignant glioma: a computed tomographic study by the Brain Tumor Cooperative Group // *J. Clin. Oncol.* 1988. V. 6. P. 338–343.
43. *Young D.P.* Neurological complications of chemotherapy; in *Neurological Complications of Therapy*. A. Silverstein (ed). Mount Kisco: NY, Futura Publishing Co. 1982. P. 57–113.

Поступила в редакцию 01.04.2009 г.

Сведения об авторах

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

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).

Для корреспонденции

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