

Повышение эффективности лечения во многом достигнуто благодаря применению высокодозированной химиотерапии и трансплантации стволовых гемопоэтических клеток (ТГСК). В настоящее время использование интенсивной химиотерапии позволяет добиться пятилетней выживаемости у 35-40% взрослых больных гемобластозами. Это связано с применением современных схем химиотерапии, которые открыли новые возможности в лечении, распространении методов трансплантации костного мозга (ТКМ) и гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [1]. К сожалению, проблема окончательного эффективного излечения далека от разрешения. По данным зарубежных авторов, терапия гемобластозов в высоком проценте случаев осложняется как при проведении химиотерапии, так и при ТКМ или ТГСК [2]. Частота перевода этих больных в палаты интенсивной терапии достигает 10–27% [3, 4]. Спектр осложнений многообразен, но наиболее тяжелыми являются сепсис, септический шок, дисфункция/недостаточность одного или нескольких органов с развитием полиорганной недостаточности, геморрагические осложнения. Наряду с общеизвестными осложнениями лечения больных гемобластозами имеются отдельные сообщения о развитии не прямых мышечных повреждений (рабдомиолиза) (РМ) при лечении этой категории больных [5, 6]. Morales-Polanco с соавторами описывают 5 случаев РМ у пациентов с острым лимфобластным лейкозом, который развивался после проведения химиотерапии в период миелосупрессии. [7].

В последнее время к проблеме не прямых мышечных повреждений привлечено пристальное внимание исследователей в различных отраслях медицины [8, 9]. Причины развития РМ разнообразны, список веществ и лекарственных препаратов, способных вызвать его, превышает двести наименований [10, 11]. Механизм развития мышечных повреждений схематически может быть представлен так, как на рис. 1.

При РМ в системный кровоток поступает большое количество внутриклеточных субстанций: кислые продукты анаэробного гликолиза; лизосомальные и митохондриальные ферменты; олиго- и полипептиды; гистамин, серотонин, брадикинин, калий, фосфор, миоглобин (МГ) [12].

В норме в крови содержится крайне незначительное количество МГ (от 7 до 85 нг/мл) [13]. Поскольку МГ содержится исключительно в мышечной ткани, то появление его в крови может быть связано только с повреждением мышечной ткани, в результате которого МГ покидает мышечные клетки. Содер-

А.В. Лянгузов, доцент Л.В. Колотилова,
доцент Т.П. Загоскина, Т.А. Коряковцева,
О. В. Жиганова

РАБДОМИОЛИЗ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ НА ФОНЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

*Кировский НИИ гематологии
и переливания крови
Кировская государственная медицинская
академия*

Интенсивная терапия при гемобластозах – новое развивающееся направление гематологии и реаниматологии, связанное с успехами современной химиотерапии, которая позволяет излечивать многие заболевания системы крови, считавшиеся ранее фатальными.

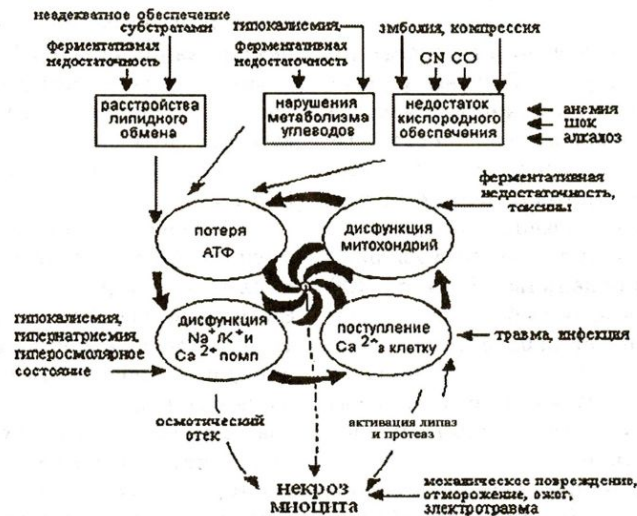


Рис. 1. Схематическое изображение гибели миоцитов и причинных факторов

жение МГ в крови позволяет оценить обширность деструкции мышечной ткани, динамику процесса и эффективность лечебных мероприятий. Более того, МГ считается маркером эндотоксикоза и гипоксическо-ишемических повреждений тканей [14].

Токсическое воздействие свободного МГ на ткани многообразно и особенно выражено в отношении эндотелия [15, 16] и эпителия проксимальных канальцев почек [17, 18]. Выявлена роль МГ как вазоконстриктора [19].

Наиболее вероятными причинами прямых мышечных повреждений в гематологической клинике являются химиопрепараты [5, 6]; инфекции (вирусные, бактериальные) [20]; водно-электролитные нарушения (гипокалиемию, гипофосфатемию, гипомagneмию, гипернатриемию, гиперосмолярные состояния) [21]; ацидоз; гипертермия; препараты сопроводительной терапии (азолы, амфотерицин, калийвыводящие диуретики и др.) [22, 23, 24].

Несмотря на то, что в литературе имеются отдельные публикации о развитии РМ у больных гемобластомами, остается мало изученной роль мышечной ткани в патогенезе эндотоксикоза, полиорганной дисфункции и недостаточности у этой категории больных. Системное изучение состояния мышечной ткани может способствовать выявлению критериев ранней диагностики полиорганной недостаточности (дисфункции) и обоснованию необходимости медикаментозной коррекции этих расстройств.

Целью настоящего исследования явилось определение выраженности и клинической значимости РМ у больных гемобластомами на фоне интенсивной химиотерапии.

Материалы и методы

В исследование включен 41 человек.

Критерии включения в исследование:

- наличие злокачественного заболевания крови;
- факт назначения интенсивной химиотерапии;
- предполагаемое развитие нейтропении и инфекционных осложнений.

Средний возраст составил $45,12 \pm 13,5$ года. Женщин 25 (61%) и мужчин 16 (39%).

Распределение больных по нозологии: острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) – 23 человека, множественная миелома (ММ) – 6, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – 6, неходжкинская лимфома IV стадии – 6. 34% пациентов находились в стадии ремиссии заболевания, 66% больных — в остром периоде или имели частичную ремиссию. Летальность в исследуемой группе составила 12,2%. Контрольная группа представлена здоровыми первичными донорами.

Химиотерапия, проводившаяся в исследуемой группе, приводила к развитию 4 классификации CTC-NCIC [25] и развитию глубокой нейтропении (IV степень по классификации ВОЗ) [26]. Во время проведения химиотерапии все больные получали стандартную поддерживающую корригирующую инфузионную терапию в объеме 2-3 л/м² поверхности тела в сутки кристаллоидами с включением в состав гидрокарбоната натрия 1,5-2 ммоль/кг/сутки и калия 2-4 ммоль/кг/сутки.

Коррекция анемии проводилась эритроцитами средами с целью поддержания гематокрита на уровне 25 – 30%, тромбоцитопения

– заместительной терапией концентратом тромбоцитов до уровня, безопасного в отношении геморрагического синдрома. С целью коррекции расстройств коагуляционного гемостаза проводилась заместительная терапия свежезамороженной плазмой. Коррекция электролитных расстройств в постцитостатическом периоде проводилась с использованием общепринятых методик расчета, суточная доза хлорида калия достигала в отдельных случаях 300 ммоль/сутки. При развитии у больных синдрома недостаточности питания проводилась энтеральная нутритивная поддержка (сиппинг), а при невозможности получения питания через рот (тяжелый мукозит, энтеропатия) – полное парентеральное питание.

При лечении инфекционных осложнений применялись современные схемы антибактериальной и противогрибковой терапии.

В случае развития дыхательной недостаточности проводились мероприятия респираторной поддержки, начиная с увеличения концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе, заканчивая проведением различных режимов ИВЛ.

Тяжесть состояния оценивалась по шкале Apache II (Acute physiology and chronic disease evaluation II), органные дисфункции по шкале SOFA (Sequential organ failure assessment). Расчет баллов шкалы Apache II производился по клиническим и лабораторным критериям. Клинические включали подсчет частоты сердечных сокращений и дыхания, определение среднего артериального давления и температуры тела, а также оценку неврологических расстройств по шкале Глазго. Для лабораторной оценки требовалось определение гематокрита и количества лейкоцитов, концентрации калия, натрия и бикарбоната сыворотки крови, определение pH и парциального напряжения кислорода артериальной крови.

Лабораторными критериями для расчета баллов шкалы SOFA являлись количество тромбоцитов, концентрация креатинина и билирубина в сыворотке крови. Проводилась оценка неврологических расстройств по шкале Глазго и определение систолического артериального давления.

Для контроля уровня сывороточного МГ использовался метод пассивной гемагглютинации с применением эритроцитарного реагента «Скринмио-Н» (Н. Новгород). Нормальное содержание МГ сыворотки 80 нг/мл.

Уровень МГ, а также анализы и клинические тесты, необходимые для расчета баллов по шкалам Apache II и SOFA, определялись в 4 контрольных точках: до химиотерапии, на 3-5

сутки химиотерапии, при развитии глубокой нейтропении (чаще на 10–19 сутки от начала химиотерапии) и в исходе лечения. Во всех контрольных точках определялось наличие или отсутствие синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) по критериям ACCP/SCCM (1992).

Полученные данные представлены в виде медианы, 25 и 75 процентилей. Статистический анализ проводился с помощью программ Statistica 6.0 от Statsoft, Biostatistica. Статистическая достоверность оценивалась с помощью непараметрических методов Манна-Уитни и Уилкоксона (для зависимых сравнений). При сравнении более чем двух групп применялся непараметрический тест Крускала-Уоллиса. Повторные изменения оценивались по критерию Фридмана. Для корреляционного анализа использовался коэффициент Спирмена.

Результаты и обсуждение

В процессе проводимого лечения отмечалось достоверное в сравнении с контрольной группой повышение СМГ в 2-16 раз (выше 1280 нг/мл) ($p < 0,001$). В контрольной группе уровень МГ составил 40 (40-80) нг/мл. Полученные показатели представлены в таблице 1.

Интересен факт повышения уровня МГ у больных в сравнении с донорами до начала химиотерапии. У большинства пациентов в этот период нет еще значимых расстройств гомеостаза, отсутствуют признаки инфекции и системного воспаления. Обусловлено это может быть наличием опухоли и связанным с этим высоким уровнем провоспалительных цитокинов (ТНФа и др.), что требует дальнейшего изучения.

Не было достоверных отличий уровня МГ среди больных, у которых химиотерапия проводилась на фоне ремиссии заболевания в сравнении с больными, получавшими химиотерапию вне ремиссии во всех контрольных точках. Не было также достоверных отличий уровня МГ в зависимости от проводимого курса химиотерапии.

Уровень сывороточного МГ среди умерших был достоверно выше в 4 контрольной точке: выжившие – 80 нг/мл (20 – 320), умершие – 640 нг/мл (640 – 640) нг/мл ($p = 0,002$).

Выявлена высокая степень корреляции между тяжестью состояния больных, оцененной по шкале Apache II, и уровнем миоглобинемии (коэффициент Спирмена = 0,531662, $p = 0,000018$); обратная корреляция между уровнем бикарбоната и уровнем МГ (коэффициент Спирмена = -0,407943, $p = 0,00034$).

Отмечалась тесная взаимосвязь органных дисфункций, оцененных по шкале SOFA,

Таблица 1

Показатели лабораторных исследований и баллы по шкалам оценки тяжести в процессе лечения больных с гемобластозами

Контрольные точки	1		2		3		4		Критерий Фридмана
	Медиана	Процентили	Медиана	Процентили	Медиана	Процентили	Медиана	Процентили	
Миоглобин (нг/мл)	80	40-160	160	80-320	320	160-640	120	80-320	<0,0074
Лейкоциты (тыс. в мкл)	5,8	3,8-11,0	3,2	1,8-5,1	0,6	0,4-0,9	2,1	1,2-5,3	<0,00001
Гематокрит (%)	28,3	25,4-32,8	26,2	23,5-31,7	23,7	21,1-26,5	23,0	28,5	<0,00001
Натрий (ммоль/л)	145,0	142,5-147,5	141,5	135,5-147,5	138,0	131,0-142,8	142,0	140,0-146,0	<0,04
Калий (ммоль/л)	4,15	3,85-4,47	4,04	3,75-4,34	3,96	3,31-4,46	3,99	3,51-4,52	<0,2
Бикарбонат (ммоль/л)	23,8	22,6-25,8	22,9	21,7-24,1	21,6	19,8-23,6	22,4	21,1-24,2	<0,0006
Баллы Apache II	9	7-11	9	7-14	16,5	13-19	9	7-11	<0,0015
Баллы SOFA	2	0-3	2	0-3	4	4-5	3	2-5	<0,0001

и уровнем миоглобинемии (коэффициент Спирмена = 0,576535, $p = 0,000001$).

Таким образом, комплексная оценка не прямых мышечных повреждений у больных гемобластозами является актуальным и малоизученным направлением. Обнаружение продуктов РМ у этой категории больных в процессе лечения послужило основанием к изучению динамики миоглобинемии и выявлению связи этого явления с применением определенных схем химиотерапии, нозологии и стадии гемобластоза, возрастом пациентов, клиническими и биохимическими изменениями, тяжестью состояния и органными дисфункциями.

Учитывая возможные механизмы РМ, наиболее вероятными причинами повреждения миоцитов могли быть прямое токсическое воздействие химиопрепаратов и продуктов распада бластных клеток, электролитные расстройства, нарушения кислотно-основного состояния, инфекции и системное воспаление.

Нами была проведена оценка тяжести состояния и органных дисфункций у больных

на различных этапах лечения. Обусловлено это тем, что в период агранулоцитоза после химиотерапии больные гемобластозами высокочувствительны к инфекции, которая может сопровождаться развитием полиорганной недостаточности [27].

Для объективной оценки тяжести состояния этой категории пациентов мы использовали оценку по шкалам Apache II и SOFA. Подобная оценка с использованием прогностических шкал (Apache II, SAPS, ODIN, SOFA, MODS и др.) проводится во всем мире [28, 29]. Следует отметить, что шкала SOFA принята Европейским обществом интенсивной медицины в качестве базовой шкалы оценки тяжести состояния больных в отделениях интенсивной терапии.

В ходе исследования не выявлено корреляционной зависимости выраженности РМ с уровнем калия, как отмечалось в исследованиях Knochel и Schlein [30], что, вероятно, связано со своевременной и достаточной коррекцией дефицита калия.



Рис. 2. Взаимосвязь уровня миоглобина с баллами по шкалам Apache II, SOFA и концентрацией бикарбоната

Отмеченный рост уровня МГ на фоне химиотерапии ($p < 0,027$) можно объяснить повреждающим действием химиопрепаратов, хотя не выявлено корреляционной связи РМ с каким-либо определенным видом химиотерапии. Обратная корреляция уровней бикарбоната и миоглобина (коэфф. Спирмена $-0,32$, $p = 0,042$) говорит о влиянии метаболических расстройств на развитие РМ в этот период.

Наиболее выраженные изменения гомеостаза отмечались в период миелотоксического агранулоцитоза, наличие ССВО в этот период в исследуемой группе составило 55%, что отразилось на выраженности органных дисфункций и РМ.

Выявленная прямая зависимость тяжести состояния и органных дисфункций с выраженностью мышечных повреждений согласуется с исследованиями последних лет, указывающих на развитие миопатии критических состояний у различных категорий больных [31]. Повреждения мышц являются частым осложнением сепсиса и полиорганной недостаточности [32]. В последнее десятилетие приходит осознание того, что частота встречаемости миопатий недооценивается.

Исходя из полученных данных, повреждение мышечной ткани является ранним проявлением полиорганной дисфункции и может быть одним из ключевых звеньев развития порочного круга патогенеза ПОН. Высокий уровень МГ свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Исследования последних лет подтверждают, что повреждения мышечной ткани, развивающиеся у больных в критических состояниях, ухудшают прогноз и могут приводить к увеличению летальности [33].

Учитывая токсические эффекты свободнорадикального миоглобина, продукты РМ в процессе лечения данной категории больных играют существенную роль в развитии эндотоксемии и определяют тяжесть состояния больных.

Необходима разработка мер по предотвращению или уменьшению степени повреждения мышечной ткани у этой категории больных. Учет мышечных повреждений и их лечение позволяет улучшить прогноз при многих серьезных заболеваниях, включая синдром полиорганной недостаточности [10].

Выводы

1. У больных гемобластомами в процессе и после проведенной химиотерапии отмечается повышение уровня МГ в сыворотке крови, что свидетельствует о развитии РМ.
2. Наибольшая выраженность РМ отмечается в период нейтропении.

3. Существует прямая зависимость между уровнем миоглобинемии, тяжестью состояния, оцененной по шкале Арасне II, и выраженностью органных дисфункций, оцененных по шкале SOFA.

4. Необходима коррекция повреждений мышечной ткани в процессе лечения больных гемобластомами.

Список литературы

1. Клиническая онкогематология / Под ред. Волковой М. А., М.: Медицина, 2001. – 572 с.
2. Jackson S.R., Tweeddale M.G., Barnett M.J. Admission of bone marrow transplant recipients to the intensive care unit: outcome, survival and prognostic factors. *Bone Marrow Transpl.* – 1998. – Vol.21 – P. 697-704.
3. Evison F.M., Rickenbacher P., Gratwohl A. et al. Intensive care unit admission in patients with haematological disease: incidence, outcome and prognostic factors // *Swiss Med Wkly.* – 2001. – Vol. 131. – P. 681-686.
4. Hinds C.J., Martin R., Quinton P. Intensive care for patients with medical complications of haematological malignancy: is it worth it? // *Schweiz. Med. Wochenschr.* – 1998. – Vol.128. P. 1467-1473.
5. Margolis D. et al. Rhabdomyolysis associated with high-dose cytarabine // *Cancer Treat. Rep.* – 1987. – Vol.71. – №12. – P.1325-1326.
6. Truica C.I., Frankel S.R. Acute rhabdomyolysis as a complication of cytarabine chemotherapy for acute myeloid leukemia: case report and review of literature // *Am. J. Hematol.* – 2002. – Vol.70. – №4. – P.320-323.
7. Morales-Polanco M., Javier Jimenez-Balderas F., Butron L., Gutierrez L., Paredes-Gonzalez E. Rhabdomyolysis in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Arch Med Res.* – 1997. – Autumn; 28(3). – P. 377-381.
8. Теплова Н. Н. Рабдомиолиз у хирургических больных в клинике неотложных состояний. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Пермь, 2000.
9. Sauret J.M., Marinides G., Wang G.K. Rhabdomyolysis // *Am. Fam. Physician.* – 2002. – Mar 1; 65(5). – P. 907-912.
10. Заугольников В. С., Теплова Н. Н. Рабдомиолиз в клинической практике // *Вятский медицинский вестник.* – 2002. – № 3. – С.7-11
11. Farmer Christopher J. Rhabdomyolysis / *Critical Care. Third Edition Civetta M.* – Philadelphia (PA): Lippincott-Raven Publishers, 1997. – P. 2195-2202.

12. Szumilak D., Sulowicz W., Walatek B. Rhabdomyolysis: clinical features, causes, complications and treatment // *Przegl. Lek.* — 1998. — Vol. 55, №5. — P. 274-279.
13. Титов В.Н., Кошкина Т.П., Волкова Е.И. Миоглобин крови: диагностическое значение и методы исследования (обзор литературы) // *Клиническая и лабораторная диагностика.* — 1993. — С. 3-10.
14. Чернов В.Н., Химичев В.Г., Бабиев В.Ф. Сывороточный МГ как показатель эндотоксикоза при острой непроходимости тонкой кишки // *Хирургия.* — 1999. — №4. — С. 43-46.
15. D'Agnillo F., Wood F., Porras C. et al. Effects of hypoxia and glutathione depletion on hemoglobin- and myoglobin-mediated oxidative stress toward endothelium // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2000. — Vol. 1495, №2 — P.150-159.
16. D'Agnillo F., Alayash A.I. A role for the myoglobin redox cycle in the induction of endothelial cell apoptosis // *Free Radic. Biol. Med.* — 2002. — Vol. 33, №8. — P. 1153-1164.
17. Iwata M., Zager R.A. Myoglobin inhibits proliferation of cultured human proximal tubular (HK-2) cells // *Kidney Int.* — 1996. — Vol. 50, №3. — P. 796-804.
18. Zager R.A., Burkhart K. Myoglobin toxicity in proximal human kidney cells: roles of Fe, Ca²⁺, H₂O₂, and terminal mitochondrial electron transport // *Kidney Int.* — 1997. — Vol. 51, №3. — P. 728-738.
19. Reeder B.J., Sharpe M.A., Kay A.D. et al. Toxicity of myoglobin and haemoglobin: oxidative stress in patients with rhabdomyolysis and subarachnoid haemorrhage // *Biochem. Soc. Trans.* — 2002. — Vol. 30, №4 — P. 745-748.
20. Blanco J.R., Zabalza M., Salcedo J. et al. Rhabdomyolysis of infectious and noninfectious causes // *South Med J.* — 2002. — Vol. 95, №5 — P. 542-544.
21. Lerner A.J. Potassium depletion and rhabdomyolysis // *BMJ.* — 1994. — Vol. 308. — P. 136.
22. Ruiz-Contreras J., Rodriguez R., Gomez de Quero P. et al. Severe hypokalemia and rhabdomyolysis associated with itraconazole therapy // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2003. — Vol. 22, №11. — P. 1024-1025.
23. Rossi M.R., Longoni D.V., Rovelli A.M. et al. Severe rhabdomyolysis, hyperthermia and shock after amphotericin B colloidal dispersion in an allogeneic bone marrow transplant recipient // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2000. — Vol. 19, №2. — P. 172-173.
24. Shintani S., Shiigai T., Tsukagoshi H. Marked hypokalemic rhabdomyolysis with myoglobinuria due to diuretic treatment // *Eur Neurol.* — 1991. — Vol. 31, №6. — P.396-398.
25. Химиотерапия опухолевых заболеваний. Краткое руководство / Под ред. Переводчиковой Н. И. М., 2000.
26. Miller A.B. Reporting results of cancer treatment // *Cancer.* — 1981. — Vol. 47. — P. 210-211.
27. Шулутко Е. М., Феданов А. В., Тамарин И. В., Горелов В. Г., Пивник А. В., Кременецкая А. М., Городецкий В. М., Кожурин С. В. Интенсивная терапия полиорганной недостаточности при миелотоксическом агранулоцитозе у больного острым лейкозом // *Тер. архив.* — 1994. — №7. — С. 111-114.
28. Cornet A.D., Issa A.I., van de Loosdrecht A.A. et al. Sequential organ failure predicts mortality of patients with a haematological malignancy needing intensive care // *Eur. J. Haematol.* — 2005. — Vol. 74, №6. — P. 511-516.
29. Blot F., Guiguet M., Nitenberg G. et al. Prognostic factors for neutropenic patients in an intensive care unit: respective roles of underlying malignancies and acute organ failures // *Eur. J. Cancer.* — 1997. — Vol. 33, №7. — P. 1031-1037.
30. Knochel J.P., Schlein E.M. On the mechanism of rhabdomyolysis in potassium depletion // *J. Clin. Invest.* — 1972. — Vol. 51. — P. 1750-1758.
31. Hund E. Myopathy in critically ill patients // *Crit. Care Med.* — 1999. — Vol. 27, №11. — P. 2544-2547.
32. Motomura M. Critical illness polyneuropathy and myopathy // *Rinsho Shinkeigaku.* — 2003. — Vol. 43, №11. — P. 802-804.
33. Burnham E.L., Moss M., Ziegler T.R. Myopathies in critical illness: characterization and nutritional aspects // *J Nutr.* — 2005. — Vol. 135, №7. — P. 1818-1823.

Summary

RHABDOMYOLYSIS IN PATIENTS WITH HEMOBLASTOSISES DURING POLYCHEMOTHERAPY

Languzov A.V., Kolotilov L.V., Zagoskina T.P., Koryakovtseva T.A., Zhiganova O. V.

Kirov scientific research institution of haematology and blood transfusion, Kirov state medical academy

The results of researches in 41 patients with haematological malignancies demonstrate

the statistically reliable changes of myoglobin levels during polychemotherapy. The rise myoglobin level is the evidence of rhabdommyolysis, which correlates with manifestations of multiorgan failure. So myoglobin can be the marker of that pathology and be the prognostic survival factor of patients with hemoblastosises during polychemotherapy.