

НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ КРОВИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

О.В. Соимова

д.м.н., вед. науч. сотрудник,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)
E-mail: somonova@mail.ru

А.Л. Елизарова

к.б.н., ст. науч. сотрудник,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Т.В. Давыдова

к.б.н., зав. клинико-диагностической лаборатории,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

В.Н. Блиндарь

д.б.н., научный консультант,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Н.Н. Борисенко

науч. сотрудник,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

М.М. Добровольская

к.б.н., науч. сотрудник,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

У.А. Корнюшенко

мл. науч. сотрудник,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Е.Г. Головня

мл. науч. сотрудник,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Ю.А. Нестерова

мл. науч. сотрудник,
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва)

Несмотря на усилия мирового сообщества, сохраняется неуклонный рост заболеваемости сепсисом и высокие показатели летальности. Поиск надежных и простых методов своевременной диагностики септических состояний и эффективного контроля лечения заболевания является одним из актуальных направлений лабораторной диагностики критических состояний в хирургической практике.

Цель работы – оценка диагностической значимости показателей функциональной активности альбумина, состояния системы гемостаза и морфологии нейтрофилов у онкологических больных с гнойно-септическими осложнениями в процессе лечения.

Результаты. Под наблюдением находились 32 онкологических больных с опухолями различных локализаций, у которых в послеоперационном периоде развились гнойно-септические осложнения (перитонит, панкреонекроз, острый эндобронхит, острый холангит, пневмония и т.д.). С первых суток развития гнойно-септических осложнений (ГСО) у больных отмечалось значительное снижение детоксикационной активности, связывающей и транспортной способности сывороточного альбумина. Нарушения функций белка сохранялись практически на протяжении всего периода наблюдения, особенно выраженные у пациентов с неблагоприятным течением ГСО. Из 32 больных с ГСО 16 больных умерло вследствие развития септического шока, полиорганной недостаточности, которая сопровождалась как кровотечением, так и микро- и макротромбозами; 16 больных успешно пролечены и выписаны из стационара. Проведен ретроспективный анализ успешно пролеченных пациентов и умерших пациентов с ГСО. В случае успешного лечения сепсиса наблюдалось восстановление детоксикационной и транспортной эффективности альбумина до нижних границ нормы. В группе умерших пациентов выявлено резкое снижение детоксикационной эффективности сывороточного альбумина в первые сутки развития ГСО, достоверно отличающееся от показателей успешно пролеченных пациентов. Результаты исследования позволяют рекомендовать параметр детоксикационной активности альбумина для ранней диагно-

стики и прогнозирования степени тяжести ГСО у онкологических больных. У онкологических больных с ГСО наблюдается значительная активация свертывания крови и развитие различных форм синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания с потреблением естественных ингибиторов тромбина, компонентов фибринолиза и тромбоцитов, которые необходимо учитывать в комплексной терапии септических состояний. У большинства больных выявлен значительный нейтрофилез с выраженным сдвигом формулы крови влево. У единичных больных отмечалась лейкопения с абсолютной нейтропенией, что указывало на снижение резерва нейтрофилов в синусах костного мозга. Появление в периферической крови больных с сепсисом значительной популяции молодых нейтрофилов и дегенеративных сегментоядерных форм (токсогенная зернистость, вакуолизация цитоплазмы, пикноз ядер) свидетельствовало об эндогенной интоксикации, нарушении созревания и дифференцировки их в костном мозге.

Выводы. Результаты оценки параметра детоксикационной эффективности альбумина сыворотки крови, оценка интенсивности внутрисосудистого свертывания крови, анализ морфологии нейтрофилов могут быть использованы для сопровождения онкологических больных при проведении хирургического лечения. Полученные данные помогут своевременному выявлению, мониторингу и контролю эффективности интенсивной терапии гнойно-септических осложнений, которые отягощают течение послеоперационного периода, удлиняют время пребывания больных в стационаре и увеличивают затраты на лечение.

Ключевые слова: функциональная активность альбумина, нарушения системы гемостаза, нейтрофилы, гнойно-септические осложнения, онкология.

Для цитирования: Соимова О.В., Елизарова А.Л., Давыдова Т.В., Блиндарь В.Н., Борисенко Н.Н., Добровольская М.М., Корнюшенко У.А., Головня Е.Г., Нестерова Ю.А. Нарушения в системе крови у онкологических больных с гнойно-септическими осложнениями. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022;25(6):3-12. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-06-01>

Сепсис как междисциплинарная проблема является одной из самых сложных медицинских задач XXI в. Несмотря на усилия мирового сообщества, сохраняется неуклонный рост заболеваемости сепсисом и высокие показатели летальности. Развитие гнойно-септических осложнений (ГСО) у онкологических больных после хирургических операций отягощает течение послеоперационного периода и ухудшает прогноз. Часто это происходит из-за отсроченной постановки диагноза и начала лечения, а также из-за отсутствия возможности точно и быстро оценить эффективность лечения. Поиск надежных и простых методов своевременной диагностики септических состояний и эффективного контроля лечения заболевания является одним из актуальных направлений лабораторной диагностики критических состояний в хирургической практике [1, 2].

Сепсис и полиорганная недостаточность тесно связаны со снижением транспортной функции альбумина [3]. Основными физиологическими функциями сывороточного альбумина являются регуляция онкотического давления в плазме крови и перенос гидрофобных соединений в циркуляторной системе кровообращения. Альбумин действует как депо и носитель для многих эндогенных и экзогенных соединений, участвует в удалении свободных радикалов, и имеет антиоксидантные свойства [4]. Особую роль приобретают транспортные свойства альбумина при применении лекарственных веществ. В ряде случаев при-

соединение к альбумину, перенос и отдача альбумином различных веществ органам-мишеням могут изменяться. Перекиси, свободные радикалы, метаболиты глюкозы, а также ряд других соединений оказывают влияние на конформацию альбумина, приводят к модификации его молекулы, что нарушает его связывающие и транспортные свойства [5]. Выделено несколько показателей, характеризующих функциональную активность альбумина, в частности, реальное качество транспорта (RTQ), связывающая эффективность альбумина (BE) и детоксикационная активность (DTE). Исследование детоксикационной эффективности (DTE) альбумина сыворотки крови методом электронного парамагнитного резонанса – один из новых и объективных способов оценки функционирования системы детоксикации организма.

Предварительные исследования показали нарушения детоксикационной функции сывороточного альбумина у онкологических больных как прогностического маркера возникновения гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде [6].

Гнойно-септические осложнения являются одной из частых причин возникновения нарушений в системе гемостаза, от изолированной тромбоцитопении и/или субклинической активации свертывания крови (гиперкоагуляции) до острого синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), которые осложняют течение послеоперационного периода и ухудшают прогноз [2].

В ряде работ установлено, что чрезмерная активация и расположение нейтрофилов, особенно молодых форм, в микроциркуляторном русле при сепсисе, обладающих выраженной адгезией и низкой способностью к фагоцитозу, может способствовать патологическим проявлениям полиорганной недостаточности и вызвать иммуносупрессию. Изучение морфологических особенностей нейтрофилов необходимо для улучшения сопроводительной терапии онкологических больных с сепсисом [7].

Цель работы – оценка диагностической значимости показателей функциональной активности альбумина, состояния системы гемостаза и морфологии нейтрофилов у онкологических больных с ГСО в процессе лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 32 онкологических больных с опухолями различных локализаций (5 – рак головки поджелудочной железы, 5 – рак желчного пузыря, 4 – рак желудка, 1 – рак пищевода, 1 – рак легкого, 5 – колоректальный рак, 4 – рак почки, 3 – рак мочевого пузыря, 3 – метастатический рак печени, 1 – рак предстательной железы) и 40 здоровых лиц (контрольная группа). Больные госпитализированы в отделение реанимации после повторной экстренной операции (7–11-е сутки), с сепсисом. У всех больных в послеоперационном периоде развились гнойно-септические осложнения (перитонит, панкреонекроз, острый эндобронхит, острый холангит, пневмония и т.д.). Диагноз соответствовал международным критериям тяжелого сепсиса. Возраст больных колебался от 44 до 82 лет (средний возраст – 68 лет). Среди больных преобладали пациенты с III–IV стадиями заболевания (75%).

Всем пациентам в плане интенсивной терапии ежедневно проводили инфузию 20% раствора альбумина в дозе от 100 до 300 мл/сутки.

Функциональную активность альбумина сыворотки крови (АТА-тест) исследовали методом электронной спектроскопии спинмеченной жирной кислоты на анализаторе ЭПР АМХ-09 («Альбутран», Россия). АТА-тест включает в себя исследование функциональных характеристик сывороточного альбумина и отражает его конформацию, а также связывающую, транспортную и детоксикационную (ДТЕ) эффективности, которые характеризуют интегральную способность реализации альбумином последовательности основных

операций по связыванию и транспортировке субстрата и эффективность связывания и эвакуации эндотоксинов к клеткам печени. Метод используется для прогноза и ранней диагностики развития ГСО, а также для контроля за эффективностью интенсивной терапии сепсиса [8].

Оценку показателей системы гемостаза проводили по 10 параметрам, наиболее точно отражающим состояние основных звеньев системы гемостаза: прокагулянтное, тромбоцитарное, антикоагулянтное, фибринолитическое с маркерами внутрисосудистого свертывания крови. Исследования системы гемостаза выполняли на автоматических коагулологических анализаторах «STA-R Evolution» и агрегометре фирмы «Chrono-log».

На гематологическом анализаторе исследовали количество лейкоцитов, тромбоцитов, индекс незрелых гранулоцитов (IG). Норма для IG 0,1–0,45%. Лейкоцитарную формулу и морфологию нейтрофилов (НФ), моноцитов (МЦ) анализировали с помощью микроскопа фирмы LEICA (США). Клинический анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе Sysmex ХЕ-2100. Подсчитывали лейкоцитарную формулу и проводили детальный анализ морфологии нейтрофилов.

Статистический анализ результатов исследования выполняли программой «Statistica10.0» (данные представлены средним арифметическим значением и стандартным отклонением). количественные данные в двух несвязанных группах сравнивали с использованием *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок. Достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Проведенные исследования выполняли в соответствии с принципами Хельсинской декларации, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении исходного состояния функциональной активности альбумина сыворотки крови у онкологических больных по сравнению с донорами установлено снижение показателя детоксикационной эффективности сывороточного альбумина (ДТЕ – $66,7 \pm 7,1\%$) (табл. 1).

Связывающая (ВЕ) и транспортная (RTQ) способности альбумина у онкологических больных не отличались от показателей здоровых лиц (контрольная группа).

Таблица 1. Показатели функциональной активности сывороточного альбумина у онкологических больных (n=32) (X±m)

Группа	Исследуемый показатель		
	DTE, %	BE, %	RTQ, %
Контрольная (n = 40)	112,0±9,8	92,4±9,2	83,5±8,0
Онкологические больные (n = 32)	66,7±7,1 ¹	87,5±8,1	76,4±6,8

Примечание: ¹ – различия достоверны по сравнению с контрольной группой.

При изучении исходного состояния системы гемостаза у онкологических больных выявлена гиперкоагуляция с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови (табл. 2).

Обнаружено повышение концентрации фибриногена в 1,7 раза. Увеличены маркеры внутрисосудистого свертывания крови: уровень Д-димера (в 6 раз) и фибрин-мономеров по данным FM-теста. При изучении фактора Виллебранда у онкологических больных установлено повышение уровня исследуемого фактора ($p < 0,05$).

С первых суток развития ГСО у всех больных резко снижалась детоксикационная активность, связывающая и транспортная способность сывороточного альбумина, которая сохранялась низкой на протяжении всего периода наблюдения (15-е сутки).

При изучении системы гемостаза в период развития ГСО (табл. 2) обнаружено существенное увеличение концентрации фибриногена (до 641 мг/дл), резкое повышение фибрин-мономеров с последующим постепенным нарастанием уровня Д-димера (до 8,9 мкг/мл), что свидетельствует о дальнейшей активации внутрисосудистого свертывания крови.

Показателем повреждения стенки сосуда и активации системы гемостаза является уровень фактора Виллебранда, который значительно повышался в период развития сепсиса (в 2,3 раза). Высокий уровень фактора Виллебранда сохранялся

на протяжении всего периода наблюдения. В ответ на усиленное внутрисосудистое свертывание крови происходит расходование естественных ингибиторов тромбина и других активных сериновых протеаз: у больных выявлено снижение уровня уровня антитромбина III и протеина С (в 1,7 раза) а также компонентов фибринолитической системы (плазминогена до 58%), защищающих организм от тромбообразования. Септическое состояние характеризовалось существенным снижением количества тромбоцитов и их агрегационной способности вследствие потребления их в процессе интенсивного внутрисосудистого свертывания.

Таким образом, у онкологических больных на фоне сепсиса нарастает интенсивность внутрисосудистого свертывания крови. На фоне значительной активации прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза наблюдается резкое снижение антитромбиновой активности плазмы и компонентов фибринолиза, защищающих организм от тромбообразования. Указанные изменения свидетельствуют о развитии гиперкоагуляции с признаками активного внутрисосудистого свертывания крови, которые вносят вклад в развитие полиорганной недостаточности у больных с ГСО.

Клинический анализ крови больных с сепсисом сопровождался лейкоцитарной реакцией нейтрофильного типа (табл. 3).

Таблица 2. Показатели системы гемостаза у онкологических больных с гнойно-септическими осложнениями (n=32) (X± m)

Исследуемый показатель	Контрольная группа (n = 40)	До начала развития сепсиса	Этапы лечения гнойно-септических осложнений		
			1–3-и сутки	5–8-е сутки	10–15-е сутки
Концентрация фибриногена, мг/дл	288±4,2	488±13,1 ²	641±19,2 ³	499±17,1	306±12,1 ³
Д-димер, мкг/дл	0,3±0,01	1,8±0,2 ²	6,9±0,2 ³	8,9±0,3 ³	3,7±0,3 ³
FM-тест, мкг/мл	2,9±0,1	4,7±0,1 ²	14,1±1,2 ³	9,5±1,4 ³	7,6±1,4 ³
Фактор Виллебранда, %	109±4,9	179±2,3 ²	420±4,1 ³	375±7,5 ³	320±8,2 ³
Плазминоген, %	117±1,8	91±1,5 ²	49±1,2 ³	58±1,9 ³	69±1,7 ³

Примечание: ² – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой; ³ – различия статистически значимы по сравнению с периодом до развития сепсиса.

Таблица 3. Дифференциальный подсчет нейтрофилов периферической крови у онкологических больных с сепсисом в раннем послеоперационном периоде (n=32) ($X \pm m$)

Группа	Исследуемый показатель					
	WBC, $10^9/\text{л}$	МЦ+МЕТА	П/Я, %	С/Я, %	АБС, $10^9/\text{л}$	ЯД/ИНД
Контроль (n = 40)	6,8±0,13	0	2,1±0,08	59,2±4,7	4,0±0,8	0,07±0,01
Больные (n = 32)	17,2±1,9 ⁵	5,9±1,3 ⁴	24,2±4,2 ⁴	62,3±4,7	19,3±4,7 ⁴	0,57±0,06 ⁴

Примечание: ⁴ – различия показателей по сравнению с группой контроля статистически значимы ($p < 0,01$; $0,001$); ⁵ – WBC – лейкоциты; МЦ + МЕТА – миелоциты + метамиелоциты; П/Я – палочкоядерные НФ; С/Я – сегментоядерные НФ; АБС – абсолютное количество НФ, содержащихся в 1 л крови; ЯД/ИНД – ядерный индекс сдвига НФ.

Количество WBC значительно превышало норму у большинства из них, с колебаниями в широких пределах от 1,0 до $43,5 \cdot 10^9/\text{л}$, среднее значение составило $(17,2 \pm 1,9) \cdot 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$). В лейкоцитарной формуле отмечался как относительный, так и абсолютный нейтрофилез ($p < 0,01$). У 5 больных выявлена лейкопения (WBC = $2,6 \cdot 10^9/\text{л}$) с абсолютной нейтропенией ($1,6 \cdot 10^9/\text{л}$), что свидетельствовало о снижении костномозгового резерва НФ в синусах костного мозга. Среди НФ отмечалось значительное количество молодых форм (миелоцитов, метамиелоцитов, палочкоядерных). Нейтрофилез с выраженным сдвигом формулы крови влево в сочетании с небольшим лейкоцитозом или лейкопенией, как правило, свидетельствует о тяжелом течении патологического процесса и плохой сопротивляемости организма.

При оценке диагностической и прогностической значимости нейтрофильного сдвига важно определить процентное соотношение незрелых и зрелых форм НФ. У онкологических больных с сепсисом ядерный сдвиг влево был значительно выше нормы и составил в среднем $0,53 \pm 0,08$ с колебаниями значений от 0,2 до 0,9.

Нейтрофилез с дегенеративным ядерным сдвигом влево проявляется увеличением незрелых форм НФ и появлением в периферической крови у пациентов с сепсисом дегенеративно измененных сегментоядерных НФ (токсогенная зернистость, пикноз ядер, вакуолизация цитоплазмы). Это свидетельствует об эндогенной интоксикации и указывает на угнетение функциональной активности костного мозга на фоне бактериальной инфекции у больных с сепсисом. Из 32 больных с ГСО 16 больных умерло вследствие развития септического шока, полиорганной недостаточности, которая сопровождалась как кровотечением, так и микро- и макротромбозами; 16 больных успешно пролечены и выписаны из стационара.

Проведен ретроспективный анализ успешно пролеченных пациентов (группа 1) и умерших пациентов с ГСО (группа 2) (табл. 4). В случае успешного лечения сепсиса наблюдали восстановление детоксикационной и транспортной эффективности альбумина: ДТЕ повышалась до 40,6%, RTQ – до 53,9%. В группе умерших пациентов (группа 2) выявлено резкое снижение детоксикационной эффективности сывороточного альбумина (ДТЕ) (до 12,4%) в первые сутки развития ГСО, статистически значимо отличающееся от показателей успешно пролеченных пациентов (группа 1).

Показатель детоксикационной эффективности сывороточного альбумина сохранялся низким (17–22%) до 7 суток. К 15-м суткам у больных группы 2 отмечено незначительное повышение ДТЕ до 28%, однако к 20-м суткам ДТЕ резко снижалась до $10,2 \pm 6,1\%$, что явилось неблагоприятным прогностическим фактором.

Показатели связывающей и транспортной эффективности сывороточного альбумина в группе умерших больных с ГСО к 15-м суткам также была существенно снижены ($p < 0,05$) и к 20 суткам составили $BE = 25,8 \pm 7,9\%$ и $RTQ = 27,2 \pm 7,9\%$ (табл. 4).

Следовательно, параметры функциональной активности альбумина сыворотки крови (детоксикационная активность, связывающей и транспортной эффективности сывороточного альбумина) являются достоверным индикатором нарушения функций альбумина при возникновении гнойно-септических осложнений.

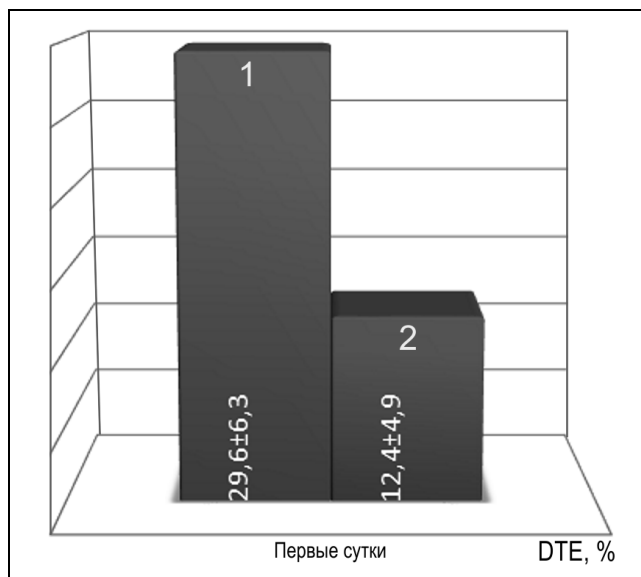
В результате исследования установлено, что определение показателя ДТЕ имеет прогностическое значение при развитии ГСО (в первые сутки) у онкологических больных (рис. 3).

Результаты исследования позволяют рекомендовать параметр детоксикационной активности альбумина для ранней диагностики и прогнозирования степени тяжести ГСО у онкологических больных.

Таблица 4. Показатели функциональной активности сывороточного альбумина у пациентов с гнойно-септическими осложнениями (ГСО)

Этапы лечения ГСО		Исследуемый показатель		
		DTE, %	BE, %	RTQ, %
До развития сепсиса		66,7±7,1	87,4±8,1	75,3±5,9
1-е сутки	Группа 1	30,6±6,3 ⁶	41,1±5,9 ⁶	40,6±6,1 ⁶
	Группа 2	12,4±4,9 ^{6,7}	27,8±7,2 ⁶	29,3±8,2 ⁶
2-е сутки	Группа 1	22,6±7,7 ⁶	31,9±6,2 ⁶	35,5±5,2 ⁶
	Группа 2	17,4±4,3 ⁶	32,5±7,1 ⁶	33,2±7,6 ⁶
7-е сутки	Группа 1	28,5±9,1 ⁶	42,5±9,3 ⁶	45,7±4,61 ⁶
	Группа 2	22,4±6,5 ⁶	33,5±9,8 ⁶	39,7±6,7 ⁶
15-е сутки	Группа 1	40,6±6,3 ⁶	56,2±4,3 ⁶	53,9±5,2 ⁶
	Группа 2	28,1±7,1 ⁶	29,5±5,5 ^{6,7}	30,5±6,2 ^{6,7}

Примечание: ⁶ – различия статистически значимы по сравнению с периодом до развития сепсиса; ⁷ – различия статистически значимы между группами 1 и 2.



Показатель детоксикационной эффективности сывороточного альбумина: 1 – выжившие больные; 2 – умершие больные

Из 16 умерших больных 6 умерло вследствие развития септического шока. У этих пациентов отмечено развитие подострого ДВС-синдрома с потреблением фибриногена, тромбоцитов с резким падением их агрегационной активности. Уровень фибрин-мономеров вырос до 165 мкг/мл, фактор Виллебранда – до 420%. Кроме того, у этих больных установлено резкое уменьшение уровня антитромбина III (до 38%), протеина С (до 46%), плазминогена (до 32%) с первых суток развития септического состояния. У остальных 10 больных наблюдалась выраженная гиперкоагуляция. У больных

развилась полиорганная недостаточность (острая дыхательная, сердечно-сосудистая, почечная недостаточность).

В группе умерших по сравнению с выжившими больными также обнаружены более низкие абсолютные значения ($p < 0,02$) нейтрофилов, особенно лимфоцитов и моноцитов. Такая же закономерность прослеживалась при оценке тромбоцитов, отмечались самые низкие их значения у больных с ГСО как по сравнению с контрольной группой, так и онкологическими больными без сепсиса. Количество тромбоцитов было значительно ниже у умерших, чем у выживших больных ($p < 0,01$).

Таким образом, у больных в процессе развития ГСО меняется качественный и количественный состав периферической крови. Самые низкие показатели тромбоцитов, нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, дисплазия зрелых нейтрофилов отмечены у умерших больных. Это свидетельствует об эндогенной интоксикации и указывает на угнетение костномозгового кроветворения при неблагоприятном исходе заболевания. Полученные данные могут быть использованы при мониторинге клинического течения сепсиса.

В случае успешного лечения сепсиса (адекватная антибиотикотерапия, поддержание функций жизненно важных органов и т.д.) наблюдалось снижение интенсивности внутрисосудистого свертывания крови (снижение уровня фибрин-мономеров и Д-димера), восстановления тромбоцитов, естественных антикоагулянтов и компонентов фибринолиза (до 73%). Больные получали низкомолекулярные ге-

парины для профилактики тромботических осложнений. Из стационара выписаны 16 больных.

Развитие острых, критических состояний организма вызывает быстрое изменение молекул альбумина. Альбумин – важный компонент транспортной системы крови, который обеспечивает транспорт функционально важных активных веществ к клеткам-мишеням. Особую роль приобретают транспортные свойства альбумина при применении лекарственных веществ. В ряде случаев присоединение к альбумину, перенос и отдача альбумином различных веществ органам-мишеням могут изменяться. Перекиси, свободные радикалы, метаболиты глюкозы, а также ряд других соединений оказывают влияние на конформацию альбумина, приводят к модификации его молекулы, что нарушает его связывающие и транспортные свойства [5].

У всех 32 наблюдаемых больных с опухолями различных локализаций в послеоперационном периоде развились гнойно-септические осложнения (перитонит, панкреонекроз, острый эндобронхит, острый холангит, пневмония и т.д.). Диагноз соответствовал международным критериям тяжелого сепсиса.

При изучении исходного состояния функциональной активности альбумина сыворотки крови у онкологических больных по сравнению с донорами установлено снижение показателя детоксикационной эффективности сывороточного альбумина (ДТЕ – $66,7 \pm 7,1\%$). Кроме того, у онкологических больных выявлена гиперкоагуляция с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови.

С первых суток развития ГСО у всех больных наблюдалось значительное снижение детоксикационной активности, связывающей и транспортной способности сывороточного альбумина. Нарушения функций белка сохранялись практически на протяжении всего периода наблюдения, особенно выраженные у пациентов с неблагоприятным течением ГСО.

Из 32 больных с ГСО 16 человек умерло вследствие развития септического шока, полиорганной недостаточности, которая сопровождалась как кровотечением, так и микро- и макротромбозами; 16 больных успешно пролечены и выписаны из стационара.

Проведен ретроспективный анализ успешно пролеченных пациентов и умерших пациентов с гнойно-септическими осложнениями.

В случае успешного лечения сепсиса наблюдалось восстановление детоксикационной и транс-

портной эффективности альбумина до нижних границ нормы: ДТЕ повышалась до 40,6 %, RTQ – до 53,9%. В группе умерших пациентов выявлено резкое снижение ДТЕ (до 12,4%) в первые сутки развития ГСО, достоверно отличающееся от показателей успешно пролеченных пациентов. Эти результаты согласуются с проведенными ранее исследованиями об эффективности параметра ДТЕ для раннего выявления развития ГСО у онкологических больных, оперированных по поводу опухолей желудочно-кишечного тракта [9].

Изучение параметров функциональной активности альбумина сыворотки крови у больных раком яичников, проведенных ранее, показало, что в группе с исходно низкой функциональной активностью альбумина частота послеоперационных осложнений в 2 раза выше, чем в группе с нормальными значениями ДТЕ до операции [10].

Показатель детоксикационной эффективности сывороточного альбумина сохранялся низким (17–22%) до 7-х суток. К 15-м суткам у больных этой группы (группа 2) отмечено незначительное повышение ДТЕ до 28%, однако к 20-м суткам детоксикационная эффективность альбумина резко снижалась до $10,2 \pm 6,1\%$, что явилось неблагоприятным прогностическим фактором. Полученные данные совпадают с результатами проведенной ранее работы, где была показана прогностическая значимость определения уровня ДТЕ перед операцией, а также экономическая эффективность выявления группы пациентов с высоким риском возникновения ранних послеоперационных осложнений [6].

Таким образом, параметры функциональной активности альбумина сыворотки крови (детоксикационная активность, связывающей и транспортной эффективности сывороточного альбумина) являются достоверным индикатором нарушения функций альбумина при возникновении гнойно-септических осложнений.

В результате исследования установлено, что определение показателя ДТЕ в первые сутки развития ГСО имеет прогностическое значение в оценке исхода заболевания у онкологических больных, что позволяет рекомендовать данный показатель для ранней диагностики и прогнозирования степени тяжести ГСО у онкологических больных.

Гнойно-септические осложнения являются одной из частых причин возникновения нарушений в системе гемостаза, от изолированной тромбоцитопении и/или субклинической активации свертывания крови (гиперкоагуляции) до острого ДВС-синдрома,

при этом ключевая роль принадлежит экспрессии тканевого фактора и образованию больших количеств тромбина [2]. Тромбин способствует активации тромбоцитов и тромбоцитопении. При сепсисе происходит нарушение образования физиологических антикоагулянтов вследствие дисфункции эндотелиальных клеток и снижения синтеза в печени. В результате связывания тромбина с антитромбином III и тромбомодулином концентрация этих белков в плазме снижается. В некоторых исследованиях было показано, что снижение антитромбина III было ассоциировано с высокой летальностью у больных с сепсисом. Кроме того, тромбин вносит свой вклад в угнетение фибринолиза [11, 12].

Проведенные исследования показали, что у онкологических больных с ГСО наблюдается значительная активация свертывания крови и развитие различных форм ДВС-синдрома с потреблением естественных ингибиторов тромбина, компонентов фибринолиза и тромбоцитов, которые необходимо учитывать в комплексной терапии септических состояний.

Изучена лейкоцитарная формула и проведен детальный анализ морфологических особенностей нейтрофилов периферической крови у онкологических больных с сепсисом. У большинства больных был выявлен значительный нейтрофилез с выраженным сдвигом формулы крови влево. У единичных больных отмечалась лейкопения с абсолютной нейтропенией, что указывало на снижение резерва нейтрофилов в синусах костного мозга. Появление в периферической крови больных с сепсисом значительной популяции молодых нейтрофилов и дегенеративных сегментоядерных форм (токсогенная зернистость, вакуолизация цитоплазмы, пикноз ядер) свидетельствовало об эндогенной интоксикации, нарушении созревания и дифференцировки их в костном мозге.

У больных в процессе развития ГСО меняется качественный и количественный состав периферической крови. Самые низкие показатели тромбоцитов, нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, дисплазия зрелых нейтрофилов отмечены у умерших больных. Полученные данные могут быть использованы при мониторинге клинического течения сепсиса [13].

ВЫВОДЫ

Результаты оценки параметра детоксикационной эффективности альбумина сыворотки крови, оценка интенсивности внутрисосудистого

свертывания крови, анализ морфологии нейтрофилов могут быть использованы для сопровождения онкологических больных при проведении хирургического лечения.

Полученные данные помогут своевременному выявлению, мониторингу и контролю эффективности интенсивной терапии гнойно-септических осложнений, которые отягощают течение послеоперационного периода, удлиняют время пребывания больных в стационаре и увеличивают затраты на лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shankar-Hari M., Philips G.S., Levy M.L., et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock; For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8): 885–787.
2. Сепсис: избранные вопросы диагностики и лечения. Практическое руководство. Под ред. Н.В. Дмитриевой, И.Н. Петуховой, Е.Г. Громовой. М.: ИД «АБВ-пресс», 2018; 416 с.
3. Takegawa R., Kabata D., Shimizu K., et al. Serum albumin as a risk factor for death in patients with prolonged sepsis: An observation study. *Journal of Critical Care*. 2019; 51: 139–144. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.02.004.
4. Fanali G., di Masi A., Trezza V., et al. Human serum albumin: from bench to bedside. *Mol. Aspects Med*. 2012; 1.33(3): 209–290. doi: 10.1016/j.mam.2011.12.002. Epub 2011 Dec.30.
5. Парфенов А.Л., Петрова М.В., Кирычков Ю.Ю., Захарченко В.Е. Прогностическая информативность функциональной активности и концентрации сывороточного альбумина у пациентов в хроническом критическом состоянии с различным исходом заболевания. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс»*. 2020; 22(11): 13–23.
6. Воробьев П.А., Безмельницына Л.Ю., Краснова Л.С., Холвян М.А., Матвеева И.И., Давыдова Т.В., Нехаев И.В., Сытов А.В., Нерсесян М.Ю. Клинико-экономический анализ эффективности применения АТА-теста для ранней диагностики послеоперационных гнойно-септических осложнений. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2014; 3–4: 28–36.
7. Матосова Е.В., Андрюков Б.Г. Морфофункциональная характеристика защитных сил нейтрофилов при бактериальных инфекциях и их вклад в патогенез провоспалительных реакций. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(4): 223–229. <https://rusimmun.ru/jour/article/view/76>.
8. Наука. *Технология ЭПР. Методика*. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.medinnovation.eu/ru/science/tehnologia-epr-metodika.html> (дата обращения 2019-06-19).
9. Давыдова Т.В., Матвеева И.И., Сытов А.В., Нехаев И.В., Свиридова С.П. Диагностика и мониторинг развития гнойно-септических осложнений в раннем послеоперационном периоде у онкологических больных с помощью ЭПР-метода. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2011; 5: 94–95.

10. Давыдова Т.В., Матвеева И.И., Грицай А.Н., Погосян Н.Р., Мамедова Л.Т., Кузнецов В.В. Клинической и диагностическое значение функциональных и конформационных свойств альбумина сыворотки крови у больных раком яичников (пилотное исследование). Опухоли женской репродуктивной системы. 2014; 2: 59–61.
11. Umemura Y., Yamakawa K., Kiguchi T., et al. Design and Evaluation of New Unified Criteria for Disseminated Intravascular Coagulation Based on the Japanese Association for Acute Medicine Criteria. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2016; 22(2): 153–160.
12. Wada H., Matsumoto T., Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *J. Intensive Care*. 2014; 2(1): 15.
13. Kumar S., Gupta E., Kaushik S., Srivastava V. K. Saxena J., Mehta S., Gyor A. Quantification of NETs Formation in Neutrophil and Its Correlation with the Severity of Sepsis and Organ Dysfunction. *Clin. Chem. Acta*. Aug. 2019; 495: 606–610. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69005-3.

Поступила 29 марта 2022 г.

DISORDERS IN THE BLOOD SYSTEM IN CANCER PATIENTS WITH PURULENT-SEPTIC COMPLICATIONS

© Authors, 2022

O.V. Somonova

Dr.Sc. (Med.), Senior Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)
E-mail: somonova@mail.ru

A.L. Elizarova

Ph.D. (Biol.), Senior Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

T.V. Davydova

Ph.D. (Biol.), Head Laboratory of Clinical Diagnostic, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

V.N. Blindar

Dr.Sc. (Biol.), Scientific Consultant, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

N.N. Borisenko

Junior Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow)

M.M. Dobrovolskaya

Ph.D. (Biol.), Junior Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

U.A. Korniyushenko

Junior Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

E.G. Golovnya

Junior Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

J.A. Nesterova

Junior Researcher, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow, Russia)

Despite the efforts of the world community, a steady increase in the incidence of sepsis and high mortality rates persist. The search for reliable and simple methods for the timely diagnosis of septic conditions and effective control of the treatment of the disease is one of the topical areas of laboratory diagnosis of critical conditions in surgical practice.

The purpose of the work is to evaluate the diagnostic significance of indicators of the functional activity of albumin, the state of the hemostasis system and the morphology of neutrophils in cancer patients with purulent-septic complications during treatment.

Results. We observed 32 cancer patients with tumors of various localizations. All patients in the postoperative period developed purulent-septic complications (peritonitis, pancreatic necrosis, acute endobronchitis, acute cholangitis, pneumonia, etc.). From the first day of the development of purulent-septic complications (GSO), patients showed a significant decrease in detoxification activity, binding and transport capacity of serum albumin. Protein dysfunctions persisted almost throughout the entire observation period, especially pronounced in patients with an unfavorable course of GSO. Of the 32 patients with purulent-septic complications, 16 patients died due to the development of septic shock, multiple organ failure, which was accompanied by both bleeding and micro and macrothrombosis; 16 patients were successfully treated and discharged from the hospital. A retrospective analysis of successfully treated patients and deceased patients with purulent-septic complications was carried out. In the case of successful treatment of sepsis, the restoration of the detoxification and transport efficiency of albumin to the lower limits of the norm was observed. In the group of deceased patients, a sharp decrease in the detoxification efficiency of serum albumin (DTE) was revealed on the 1st day of the development of purulent-septic complications, significantly different from the indicators of successfully treated patients. The results of the study allow us to recommend the parameter of albumin detoxification activity for early diagnosis and prediction of the severity of purulent-septic complications in cancer patients. In cancer patients with purulent-septic complications, there is a significant activation of blood coagulation and the development of various forms of the DIC syndrome with the consumption of natural thrombin inhibitors, components of fibrinolysis and platelets, which must be taken into account in the complex therapy of septic conditions. Revealed neutrophilia with a pronounced shift of the blood formula to the left, combined with a slight leukocytosis or leukopenia. The appearance in the peripheral blood of patients with sepsis of a significant population of young neutrophils and degenerative segmented

forms (toxogenic granularity, vacuolization of the cytoplasm, pyknosis of the nuclei) indicate endogenous intoxication, impaired maturation and differentiation in the bone marrow. The data obtained can be used in monitoring the clinical course of sepsis.

Conclusion. The results of assessing the parameter of the detoxification efficiency of blood serum albumin, assessing the intensity of intravascular coagulation, and analyzing the morphology of neutrophils can be used to accompany cancer patients during surgical treatment. The data obtained will help to timely identify, monitor and control the effectiveness of intensive care for purulent-septic complications that aggravate the course of the postoperative period, lengthen the time of hospital stay and increase the cost of treatment.

Key words: functional activity of albumin, disorders of the hemostasis system, neutrophils, purulent-septic complications, oncology.

For citation: Somonova O.V., Elizarova A.L., Davydova T.V., Blindar V.N., Borisenko N.N., Dobrovolskaya M.M., Korniyushenko U.A., Golovnyaya E.G., Nesterova J.A. Disorders in the blood system in cancer patients with purulent-septic complications. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2022;25(6):3–12. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-06-01>

REFERENCES

- Shankar-Hari M., Philips G.S., Levy M.L., et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock; For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315(8): 885–887.
- Sepsis: izbrannye voprosy diagnostiki i lechenija. Prakticheskoe rukovodstvo. Pod red. N.V. Dmitrievoj, I.N. Petuhovoj, E.G. Gromovoj. M.: ID «ABV-press», 2018; 416 c.
- Takegawa R., Kabata D., Shimizu K., et al. Serum albumin as a risk factor for death in patients with prolonged sepsis: An observation study. Journal of Critical Care. 2019; 51: 139–144. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.02.004.
- Fanali G., di Masi A., Trezza V., et al. Human serum albumin: from bench to bedside. Mol. Aspects Med. 2012; 1.33(3): 209–290. doi: 10.1016/j.mam.2011.12.002. Epub 2011 Dec.30.
- Parfenov A.L., Petrova M.V., Kirjachkov Ju.Ju., Zaharchenko V.E. Prognosticheskaja informativnost' funkcional'noj aktivnosti i koncentracii syvorotochnogo albumina u pacientov v hronicheskom kriticheskom sostojanii s razlichnym ishodom zabolevanija. Mediko-farma-cevicheskij zhurnal «Pul's». 2020; 22(11): 13–23.
- Vorobjov P.A., Bezmelnicya L.Ju., Krasnova L.S., Holovnja M.A., Matveeva I.I., Davydova T.V., Nehaev I.V., Sytov A.V., Nersesjan M.Ju. Kliniko-ekonomicheskij analiz jeffektivnosti primenenija ATA-testa dlja rannej diagnostiki posleoperacionnyh gnojno-septicheskih oslozhnenij. Problemy standartizacii v zdravoohranении. 2014; 3–4: 28–36.
- Matosova E.V., Andrjukov B.G. Morfofunkcional'naja harakteristika zashitnyh sil nejtrofilov pri bakterial'nyh infekcijah i ih vklad v patogenezu provospalitel'nyh reakcij. Gematologija i transfuziologija. 2017; 62(4): 223–229. <https://rusimmun.ru/jour/article/view/76>.
- Nauka. Tehnologija JePR. Metodika. [Elektronnyj resurs]. – Rezhim dostupa: <http://www.medinnovati-on.eu/ru/science/tehnologia-epr-metodika.html> (data obrashhenija 2019-06-19).
- Davydova T.V., Matveeva I.I., Sytov A.V., Nehaev I.V., Sviridova S.P. Diagnostika i monitoring razvitiya gnojno-septicheskih oslozhnenij v rannem posleoperacionnom periode u onkologicheskix bol'nyh s pomoshh'ju JePR-metoda. International Journal of Applied and Fundamental Research. 2011; 5: 94–95.
- Davydova T.V., Matveeva I.I., Gricaj A.N., Pogosjan N.R., Mamedova L.T., Kuznecov V.V. Klinicheskij i diagnosticheskoe znachenie funkcional'nyh i konformacionnyh svojstv albumina syvorotki krovi u bol'nyh rakom jaichnikov (pilotnoe issledovanie). Opuholi zhenskoi reproduktivnoj sistemy. 2014; 2: 59–61.
- Umamura Y., Yamakawa K., Kiguchi T., et al. Design and Evaluation of New Unified Criteria for Disseminated Intra-vascular Coagulation Based on the Japanese Association for Acute Medicine Criteria. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2016; 22(2): 153–160.
- Wada H., Matsumoto T., Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. J. Intensive Care. 2014; 2(1): 15.
- Kumar S., Gupta E., Kaushik S., Srivastava V. K. Saxena J., Mehta S., Gyor A. Quantification of NETs Formation in Neutrophil and Its Correlation with the Severity of Sepsis and Organ Dysfunction. Clin. Chem. Acta. Aug. 2019; 495: 606–610. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69005-3.



Лекарственные препараты, разработанные ВИЛАР

Элеутерококк (сухой экстракт, таблетки, покрытые оболочкой) (рег. № № 92/210/3; 92/210/7) – общетонизирующее средство, получаемое из корневищ и корней элеутерококка колючего (*Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim.).

Сабельник болотный (*Comarum palustre*) (экстракт сухой, таблетки, гель) – оказывает противовоспалительное, анальгезирующее действие. Применяется в комплексной терапии воспалительных и дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Флакозид (таблетки) (рег. №№ 90/248/3; 90/248/7) – противовирусное и антигепатотоксическое средство, получаемое из листьев бархата амурского и бархата Лавалея (*Phellodendron amurense* и *Phellodendron amurense* var. *Lavallei* Sprague). Применяется для лечения вирусных гепатитов.

Эвкалимин (раствор, суппозитории для детей и взрослых) (рег. №№ 90/249/2; 91/194/13; 91/194/12) – антибактериальное и противовоспалительное средство, получаемое из эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis* Labill.).

Тел. контакта: 8(495)388-55-09; 8(495)388-61-09; 8(495)712-10-45

Факс: 8(495)712-09-18;

e-mail: vilarnii.ru; www.vilarnii.ru