



ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Особенности коррекции нарушений осмолярного равновесия у инкурабельных онкологических пациентов

А.А. Рязанкина



Инкурабельный больной в онкологии –

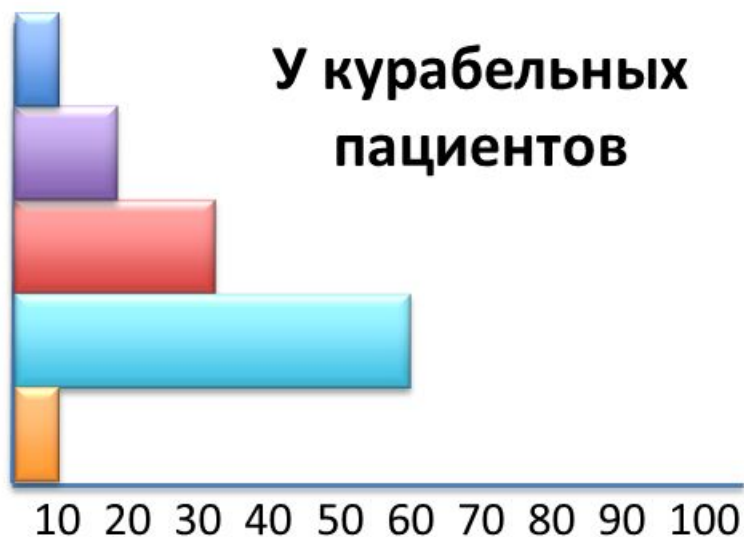
это пациент,
который **на определённом этапе**
признан неподдающимся
специальному лечению,
когда речь идёт только о снятии симптомов...



*Иногда пациента невозможно вылечить,
но ему можно помочь...!*

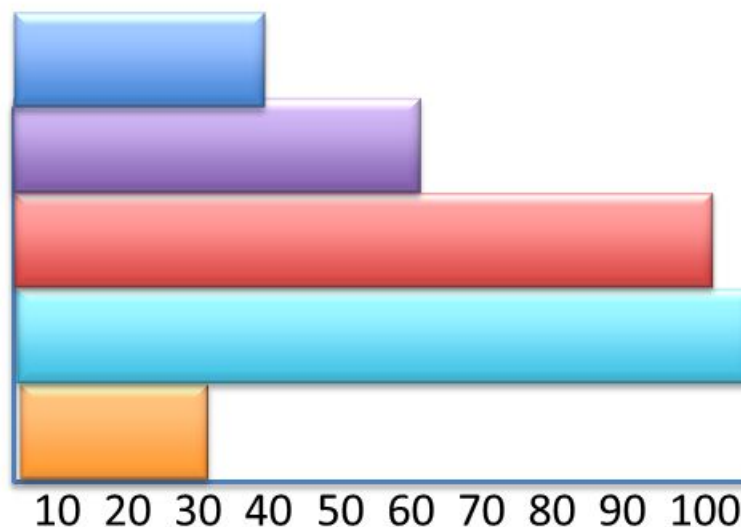
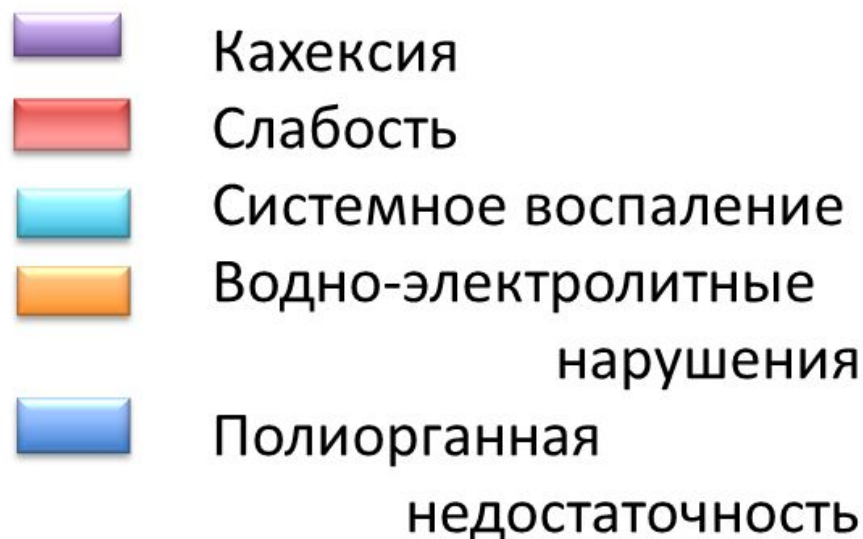


Встречаемость основных патологических синдромов



Charles S. Cleeland, PhD, *ECOGSOPPS*
Cancer. 2013 December 15; 119(24)

У инкурабельных пациентов
данные ФГБУ НИИО им. Н.Н. Петрова
2011-2014





Взаимосвязь основных патологических синдромов





Системное воспаление

3-е определение 2009 года

«Это *типовой, мультисиндромный, фазовоспецифичный* патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся **тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, ...**».



Гусев Е.Ю. и соавт.
Медицинская иммунология.
2009. Т. 11. № 2–3. С. 131–140



Системное воспаление определение 2009 года

Системное воспаление интегрирует ряд более частных процессов (феноменов):

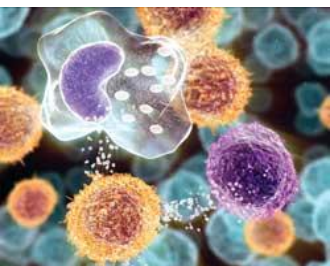
- системную воспалительную реакцию (СВР)**
- системное тканевое повреждение**
- диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС)**
- дистресс-реакцию нейроэндокринной системы**
- явные или латентные проявления микроциркуляторных расстройств.**

При этом типичными маркерами СВР являются повышенные концентрации в крови провоспалительных цитокинов и острофазных белков

Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Журавлева Ю.А. и др. Варианты развития хронического системного воспаления // Медицинская иммунология. 2009. Т. 11. № 2–3. С. 131–140



Системное хроническое воспаление



**Основные
участники**

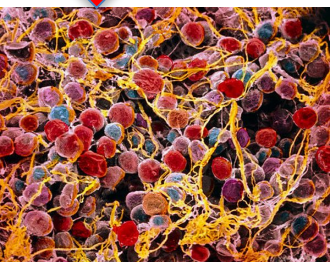
**Провоспалительные
факторы**

Сущность

**Нарушения
микроциркуляции**

Итоги

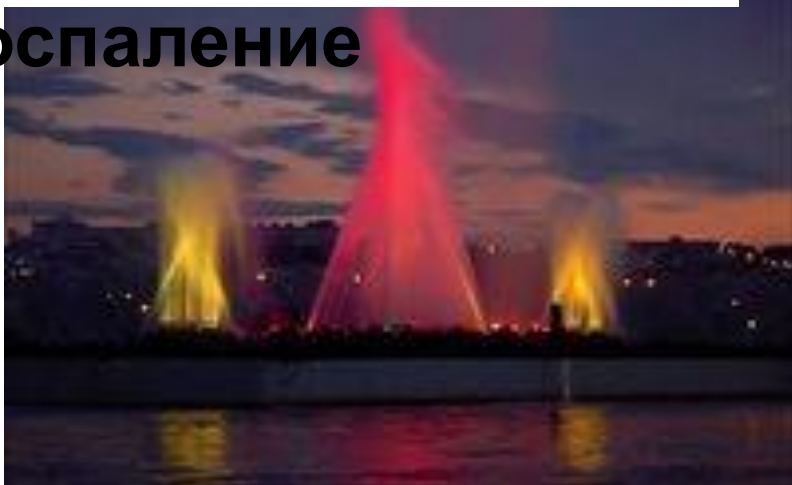
Органная недостаточность





Отличия системного хронического воспаления от локального воспаления

Локальное воспаление



Системное воспаление



- ✓ Масса цитокин-синтезирующих клеток
- ✓ Концентрация цитокинов в системной циркуляции
- ✓ Выраженность системных эффектов цитокинов
- ✓ Полиорганная недостаточность и вероятность смерти



Микроциркуляторные расстройства (МЦР) при хроническом системном воспалении

- прерывистые и мозаичные нарушения перфузии органов, независящие от макрогемодинамики
- постепенное развитие во внутренних органах склеротических реакций
- снижение функциональных резервов, вплоть до появлений в финале очевидных признаков органной недостаточности.

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК том 74 № 3 2004 222 ЧЕРЕШНЕВ



Распознавание микроциркуляторных изменений

Прямая прижизненная оценка
неоднородности микроперфузии
и оксигенации кожи и мышц:

1. Боковая темнопольная
видеомикроскопия (SDF микроскоп)
2. Ближняя инфракрасная
спектроскопия (NIRS)

Клиническая прижизненная оценка
– признаки системного воспаления:

1. Адаптационные – тахикардия,
тахипноэ
2. Лабораторные:
 - Лейкоцитоз > 9 , ВИ (воспалительный индекс) > 5
 - Повышение температуры $per\ os > 38\ C$
 - **Гиперосмолярность (> 295)**
 - CRP (стойкое повышение $> 15\ мг\л$)
 - Фибриноген $> 4\ г\л$, D-димер $> N$
 - Снижение альбумина в динамике



Распознавание системного хронического воспаления и его

Воспалительный
индекс =

ИМТ x **Альбумин** / **ОНЛ**

где

ИМТ – индекс массы тела

ОНЛ – отношение нейтрофилы (абсолютное число) к лимфоцитам (*индекс системного воспаления*)

Слабо выраженное системное воспаление

ВИ = 18

Выраженное системное воспаление

ВИ < 18



Тяжесть воспаления

Показатели	Баллы
ЦРБ < 10 мг\л + альбумин > 35 г\л	0
ЦРБ < 10 мг\л + альбумин < 35 г\л	0
ЦРБ > 10 мг\л + альбумин > 35 г\л	1
ЦРБ > 10 мг\л + альбумин < 35 г\л	2



Распознавание системного хронического воспаления, тяжести и индекса МЦВ

Воспалительный
индекс =

ИМТ x **Альбумин** / **ОНЛ**

где

ИМТ – индекс массы тела

ОНЛ – отношение нейтрофилы (абсолютное
число) к лимфоцитам (*индекс системного
воспаления*)

Слабо выраженное системное воспаление

ВИ = 18

Выраженное системное воспаление

ВИ < 18



Тяжесть воспаления

Показатели	Баллы
ЦРБ < 10 мг\л + альбумин > 35 г\л	0
ЦРБ < 10 мг\л + альбумин < 35 г\л	0
ЦРБ > 10 мг\л + альбумин > 35 г\л	1
ЦРБ > 10 мг\л + альбумин < 35 г\л	2



Гиперосмолярность

как одна из причин
микроциркуляторных
расстройств и тяжести
воспаления



Терапия системного хронического воспаления

Ингибиторы фактора некроза опухоли:

Талидомид, Энбрел, Хумира, Ремикейд,
Иматиниб (Гливек)

Антитела к фактору некроза опухоли:

Инфликсимаб,

Адулимумаб

Ингибиторы NF-κB: Куркумин, Альфа 1 антитрипсин

Ингибиторы ЦОГ-2: НПВС (Аспирин, Целекоксиб)

Антагонист рецепторов ИЛ-1: Анакинра

Блокаторы рецептора к ИЛ-6: Токулизумаб

Снижение фактора некроза опухоли и

интерлейкина-6: ингибиторы ФДЭ (Амринон,

Пентоксифиллин)

ингибиторы ФДЭ



Взаимосвязь основных патологических синдромов





Раковая слабость –

персистирующее стрессовое состояние, сопровождающееся субъективным чувством физической, эмоциональной и/или когнитивной усталости

или истощения, связанных с раком или его лечением, не пропорциональное уровню активности и препятствующее нормальному функционированию



National Comprehensive Cancer Network.
Clinical Practice Guidelines in Oncology.
Cancer Related Fatigue version 1.2013.
<http://www.nccn.org>.

Химиотерапия

и облучение

**Высокий уровень
провоспалительных
молекул**

**Рост массы
опухоли**

**Нарушение баланса
серотонина/допамина
в ЦНС**

**Центральная
слабость**

**Увеличение активности
несцепленного
окислительного
фосфорилирования**

**Периферическая
слабость (потеря
мышечной массы)**



Оценка слабости



Индекс Карнофского (David A. Karnofsky)

90-100 80 60-70 40-50 < 30

ECOG – 1

ECOG – 2

ECOG – 3

ECOG – 4

Шкала глобального ухудшения

0 1 2 3 4-7



Терапия слабости

Противовоспалительная

терапия

Восстановление нарушенного
нейромедиаторного баланса

Замедление распада
мышечного белка

Увеличение синтеза
мышечных белков





Центральная слабость

Восстановление нарушенного баланса серотонин\допамин

Антисеротониновые препараты –
ондансетрон

Допаминомиметики -
пикамилон, ладастен

Урсоловая кислота
Кленбутерол





Периферическая слабость

Применяются

Те же препараты, которые используются при коррекции следующего патологического состояния... кахексии





Кахексия в онкологии -

Клинико-метаболический синдром
характеризующийся потерей массы тела,
слабостью и анорексией,
снижением альбумина при усилении протеолиза
+ высокий уровень С-реактивного белка



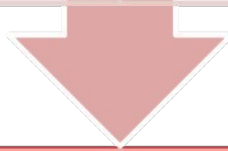


Механизмы кахексии

Системное воспаление (IL-1, TNF α)

Рост серотонина
в гипоталамусе

Выработка лептина
(гормона насыщения)



Центральные анорексигенные стимулы

Потеря жировых запасов, активация миостатина



Системные нарушения осмолярности

Адаптивная анорексия,
снижение синтеза структурных и висцеральных белков



Фармакотерапия кахексии

Коррекция системного воспаления

Кормить!!!

Поить !!!



Мегейс,
Кленбутерол?

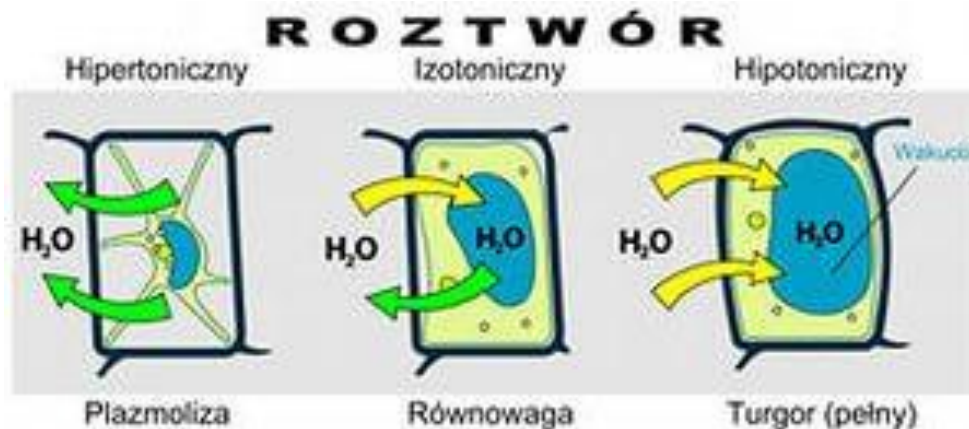
Анаболические
гормоны ???

Урсоловая
кислота



Нарушение осморегуляции

Нарушение осморегуляции
у некурабельных пациентов
– клинико-лабораторный синдром
сопровожающий
системное воспаление





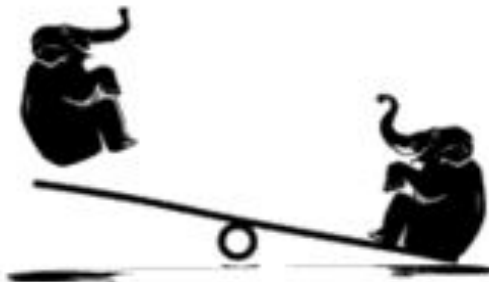
Нарушение осморегуляции

Колебания осмолярности

(гипоосмотические и **гиперосмотические** состояния)
затрагивают клеточные и системные процессы в
организме и являются **дополнительными**

Т

Э





Гиперосмолярность, жажда, ХСВ

Степень дефицита	Субъективные жалобы	Клинические симптомы	Осмолярность плазмы
Норма	Нет	Нет	285
Легкая (I)	Жажда	Нет	294-298
Средняя (II)	Жажда	Сухая слизистая	299-313
Выраженная (III)	Жажда, слабость	Сухая слизистая, тестообразная кожа	314-329

При хроническом системном воспалении
повышен порог жажды



Гиперосмолярность

В условиях хронического воспаления меняется значение жажды как способа контроля осмолярности.

В здоровом состоянии осморецепторы расположенные в передней стенке третьего желудочка в гипоталамусе реагируют на 1-2% изменения осмолярности плазмы, стимулируя или угнетая выделения вазопрессина. Барорецепторы в нормальном состоянии регистрируют снижение объема плазмы на 10% и более, что вызывает чувство жажды.

В условиях хронического воспаления из-за высокого уровня провоспалительных цитокинов повышен не только осмолярный порог жажды (в норме это 295 мосм), но и порог жажды вызываемый гиповолемией, опосредованный через барорецепторы.



Гиперосмолярность при онкологических заболеваниях встречается при

1. Системном хроническом воспалении
2. Центральном несахарном диабете из-за опухолевого разрушения нейрогипофиза. Возникает при лимфомах, лейкемии, метастазах, гранулематозе, аутоиммунном воспалении, инфекциях, инфарктах и кровоизлияниях
3. Дисфункции первичных осморецепторов переднего гипоталамуса (комбинация снижения жажды при одновременной стимуляции осморецепторов) связана с развитием гранулем, опухоли, метастазированием



Гиперосмолярность вызывает

- Активацию симпатической нервной системы, синтез эндотелина (дополнительного активатора симпатической активности),
- Секрецию провоспалительных цитокинов (интерлейкин 6, интерлейкин 8, интерлейкин 1, фактор некроза опухоли), увеличивающих продолжительность жизни макрофагов в очаге воспаления.
- Активацию сосудистого эндотелиального ростового фактора при опухолях.
- Изменение ферментной активности в клетке, изменениям во внутренней структуре и организации хроматина, а также возможные изменения в ядерной мембране, которые влияют на транскрипцию и цитоплазматический транспорт. Накопление этих повреждений приводит к апоптозу клеток.
- Локальная и системная гиперосмолярность приводит к острому и хроническому воспалению, при котором ЦОГ-2 активно экспрессируется в тканях печени, почек, легких.



Гиперосмолярность и микроциркуляторные

295-300

Начальная
дегидратация



>300

«Состоявшаяся»
дегидратация



Содействуют микроциркуляторным расстройствам

МЦР



МЦР

ключевое звено в развитии полиорганной
недостаточности при прогрессирующем
онкологическом процессе



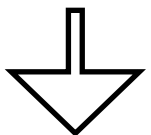
Причина микроциркуляторных расстройств при ХСВ

Гиперосмолярность

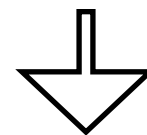
IOVS j December 2014 j Vol. 55 j No. 012



Гиперосмолярность усиливает образование нейтрофильных ловушек, что поддерживает микроциркуляторные нарушения и системное воспаление



Cytokines Induced Neutrophil Extracellular Traps Formation: Implication for the Inflammatory Disease Condition Ravi S. Keshari, PLoS One. 2012; 7(10)



Слабость Кахексия ПОН

Clark S.R., Ma A.C., Tavener S.A. et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. Nat Med. 2007; 13(4):463-469



Нейтрофилы функции



Синтез и выделение
провоспалительных
цитокинов

Опсонизация

Фагоцитоз

«Нейтрофильные
внеклеточные ловушки»

Выброс во внеклеточное
пространство сетеподобных
структур, в состав которых
входят:

ДНК

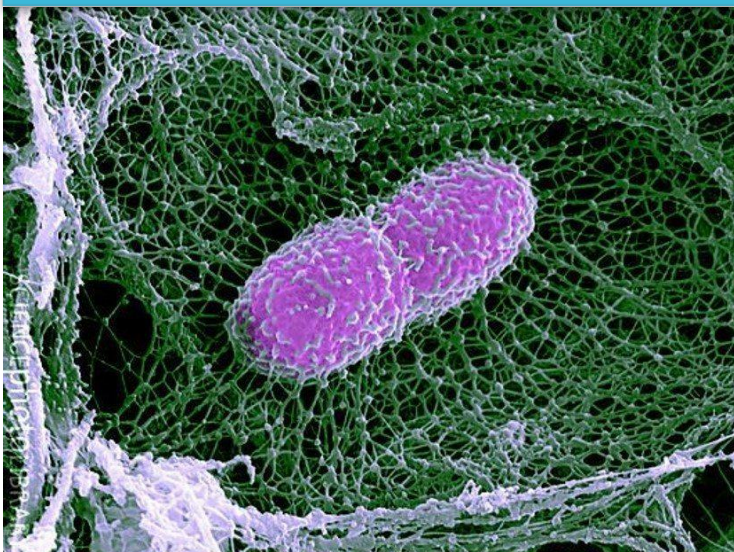
Гистоны

Эластаза и миелопероксидаза



Нейтрофильные ловушки (НЛ)

**В норме НЛ - ловушка для
микроорганизмов**



**Снижение клиренса НЛ при
ХСВ нат фоне
гиперосмолярности – основа
МЦР**





Расчет осмолярности плазмы

Осмолярность плазмы (мосмоль/л) = $2 \times [\text{Na (мэкв/л)} + \text{K (мэкв/л)}] + \text{глюкоза (ммоль/л)} + \text{мочевина (ммоль/л)} + 0,03 \times \text{общий белок (г/л)}$

Показатели мочевины и общего белка можно не учитывать (сокращенная формула)



Измерение осмолярности плазмы





Коррекция осмотических нарушений



Начинать при осмолярности

> 295

Питьевой режим

+

Противовоспалительная терапия

+

Осмопротектор L-карнитин до
2-4 грамм\сут + ангиопротектор
L- лизина эсцинат 5 мг



Определение инфузионной терапии

Метод восстановления объема и состава внеклеточного и внутриклеточного водного пространства организма с помощью парентерального введения жидкости.

Изменения объема и состава жидкостей организма могут быть пусковыми механизмами воспаления.

*Hubert A, Cauliez B, Chedeville A, Husson A, Lavoinne A.
Osmotic stress, a proinflammatory signal in Caco-2 cells. Biochimie. 2004; 86:533–41.*

Например:

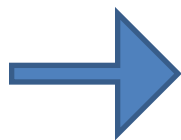
- Потеря внутриклеточной воды приводит к изменению ферментной активности в клетке (как итог снижение сократительной мышечной способности).**
- Дефицит воды стимулирует выделение провоспалительных молекул эпителиальными и лимфоидными клетками, что ведет к острому и поддерживает хроническое воспаление.**
- Дегидратация к так называемой адаптивной анорексии (помимо вторичной анорексии при раке и воспалительных заболеваниях).**

*Dynamics of tRNA at Different Levels of Hydration
J. H. Roh, R. M. Briber, A. Damjanovi c, D. Thirumal S. A.
Woodso and A. P. Sokolo v {Bi op hysi ca l J our nal Volume 96 April 2009 2755–2762
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России*



Оценка риска инфузионной терапии у инкурабельного пациента

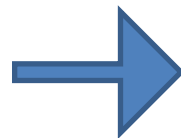
**Определение тяжести
воспаления**



Почему это важно?

Потому что при системном воспалении повышена проницаемость эндотелия сосудов и тканей, что ведет к усилению отеков, гидроторакса, асцита, ЗСН.

Как оценить ?



Показатели	Баллы
ЦРБ < 10 мг\л + альбумин > 35 г\л	0
ЦРБ < 10 мг\л + альбумин < 35 г\л	0
ЦРБ > 10 мг\л + альбумин > 35 г\л	1
ЦРБ > 10 мг\л + альбумин < 35 г\л	2



Какой объем переливать

S эндотелия сосудов 1500 кв метром
Он удерживает в русле 4 литра плазмы

S эндотелия легочных капилляров 40 кв метров
Он удерживает в русле **100 мл** плазмы

**Умножьте это минимальное число
на 7 критических органов –**

**почки+ надпочечники,
поджелудочная железа+ печень,
кишечник,
легкие + сердце**



Вы получите объем в

700 мл,

при переливании которого могут
возникнуть осложнения у
инкурабельного пациента
с ХСВ



Почему L-КАРНИТИН

Четвертичные амины, включая L-карнитин, ацетил-карнитин и бетаин являются осмопротекторами

Композиции протекторов острых и хронических печёночных энцефалопатий и способ лечения острых и хронических печёночных энцефалопатий WO 2012144938 A2

L-карнитин и бетаин поддерживают функционирование белковых молекул в гиперосмолярной среде

Peluso G, Barbarisi A, Savica V, et al. Carnitine: an osmolyte that plays a metabolic role. J Cell Biochem. 2000;80:1–10.



Почему ЛИЗИНА ЭСЦИНАТ

Инкубация нейтрофилов с мембраностабилизирующим препаратом подавляет формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек.

Brinkmann V. et al., 2004

L-лизина эсцинат® по фармакологическим свойствам относится к капилляро-стабилизирующим средствам.

Эсцин предупреждает расщепление мукополисахаридов в стенках капилляров и в окружающей их соединительной ткани при ХСВ, с чем связано противоотечное и противовоспалительное действие.



Характеристика 120 инкурабельных пациентов до

	I группа Стационарная 50 человек	II группа Амбулаторная 70 человек
Индекс Карнофского	От 50 до 70 %	От 50 до 70 %
CRP > 15 ВИ < 18	50 человека	70 человек
Гиперосмолярность	295-300 у 38 человек (76%) > 300 у 5 человек (10%)	295-300 у 54 человек (77.1%) > 300 у 12 человек (17.1%)
Клиника дегидратации I-II степени (общая слабость, сухость слизистых и языка без жажды)	Выявлена у 19 человек (38%)	Выявлена у 40 человек (57.2%)

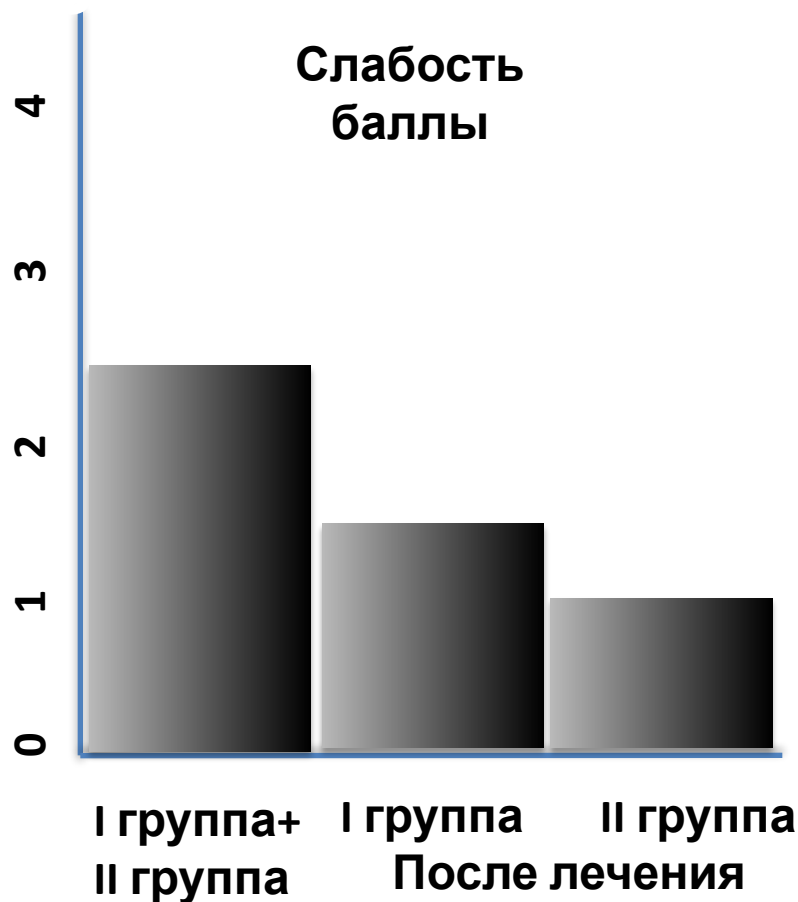
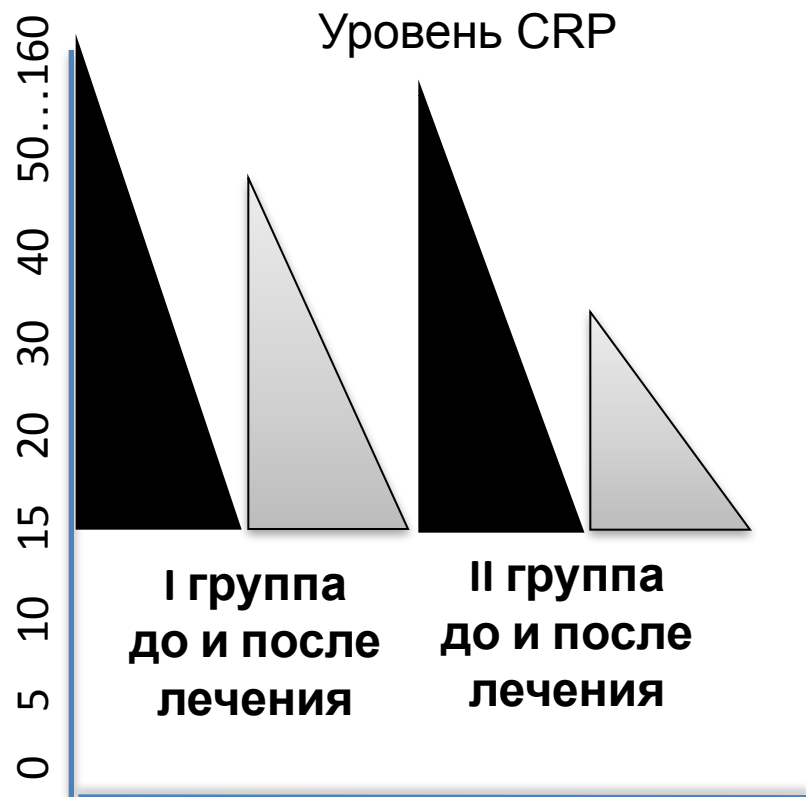


Фармакологическая терапия в обеих группах

I группа	II группа
Курс лечения 5 дней ХСВ Дексаметазон 8 мг через день Ибупрофен до 1200 мг в день Пентоксифиллин до 800 мг в день	
Осмопротекторы и мембраностабилизаторы L-карнитин до 4 граммов в сутки L-лизина эсцинат 5 грамм в сутки «Навязанный» питьевой режим	



Характеристика 120 инкурабельных пациентов до и



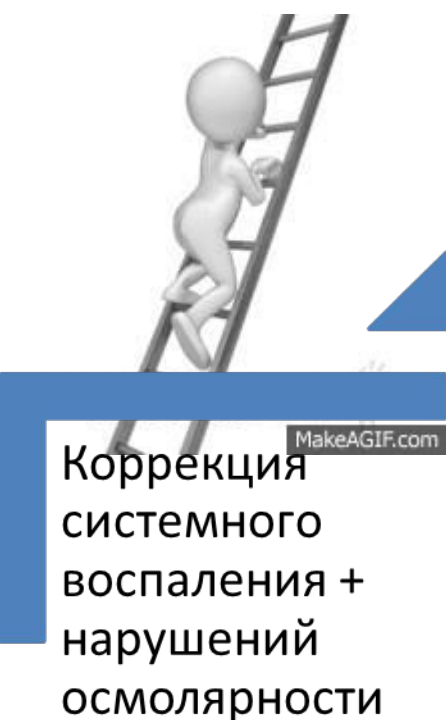


Индекс Карнофского в I и II группе до и после лечения





Этапность терапии!



Коррекция
системного
воспаления +
нарушений
осмолярности

MakeAGIF.com

Определение
ведущего
синдрома

Коррекция
основного
синдрома

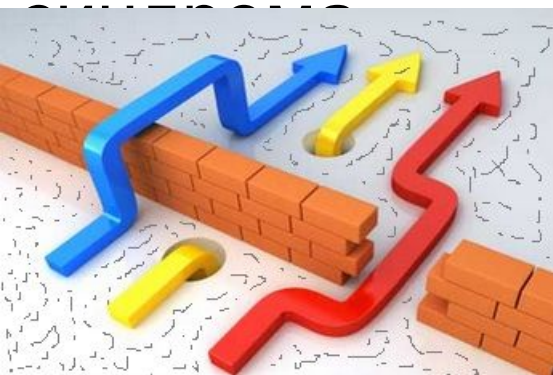
Что
дальше?

Повторная
оценка!



Выводы

1. Хроническое системное воспаление является фундаментом для формирования остальных патологических синдромов в онкологии
2. Инкурабельный пациент требует индивидуального подхода с поэтапным выявлением и коррекцией **ведущего на данный момент** патологического



3. Качество жизни инкурабельного пациента зависит от полноты всех патогенетических



Инкурабельный больной в онкологии?

это пациент,
который **на определённом этапе**
признан неподдающимся
специальному лечению,
когда речь идёт только о снятии симптомов...



**ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
Кафедра онкологии Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И.И. Мечникова**

Рязанкина Алла Алексеевна

Паллиативное направление

Ассистент кафедры онкологии

+79219758532

запись по телефону

439-95-55



ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

Спасибо за внимание!



Российский вариант распознавания ХСВ



Методика вычисления интегральной шкалы и определения частных феноменов ХрСВ

Феномены ХрСВ	Частные критерии ХрСВ	Единица измерения	Норма	Баллы шкалы ХрСВ
СВР	Шкала УР	балл (от 0 до 5)	0	балл УР = балл ХрСВ
ДВС	D-димеры >500	нг/мл	≤250	1 балл
Системная альтерация ¹	Миоглобин >60	нг/мл	≤25	1 балл
	Тропонин I >0,2	нг/мл	<0,2	
Дисфункция ГГНС	Кортизол >690	нмоль/л	138–690	1 балл
	Кортизол <100			

*Примечание. ГГНС – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. Каждому феномену присваивается определенное количество баллов шкалы ХрСВ (0–5 баллов для СВР и по 1 баллу при выявлении других феноменов), далее баллы суммируются. ХрСВ диагностируется при наличии ≥3 баллов шкалы ХрСВ (при УР ≥ 1).
¹ – Для определения наличия системной альтерации достаточно одного критерия из двух.*

Системное воспаление при хронической дисфункции трансплантированной почки
Е.Ю. Гусев, Л.В. Соломатина, Е.В. Паньшина, Ю.А. Журавлева, Т.Э. Зубова
Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук,
лаборатория иммунологии воспаления, г. Екатеринбург 2 ГУЗ «Свердловская областная
клиническая больница № 1», г. Екатеринбург
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России



Показатель	Норма (ИР-0)	Индексы реактивности (ИР) в баллах					
		1	2	3	4	5	6
ИЛ-6, пг/мл	≤5,0	5-10	10-40	40-200	200-1000	>1000	-
ИЛ-8, пг/мл	≤10,0	10-25	25-100	100-500	500-2500	>2500	-
ИЛ-10, пг/мл	≤5,0	-	5-10	10-25	25-100	100-500	>500
ФНОα, пг/мл	≤8,0	8-16	16-40	40-160	160-800	>800	-
СРБ, мг/дл	≤1,0	1-3	3-15	>15	-	-	-

Коэффициент реактивности (КР) определяемый как среднее арифметическое трех наиболее выраженных ИР соотносят с **уровнем реактивности (УР)**



УР	КР	
0	0-1	Норма
1	2-4	
2	5-7	
3	8-10	
4	11-13	Критический уровень, можно прогнозировать осложнения
5	14-16	



Стадирование системного хронического воспалительного синдрома

№ ста- дии	Название стадии	Хрон. органный недоста- точность	УР	↑ИЛ-10	Дополни- тельные маркеры СВР	Маркеры хрон. ДВС	Дистресс- реакция	Хрон. деструк- тивные заболевания	Наличие факторов системного повреждения
0	Риска развития	н/в	0-1	нет	н/в	0	нет	+	±
1	Компенсированная	± или н/в	1-2	нет	±	н/в	нет	+	±
2	Неустойчиво компен- сированная	± или н/в	1-3	н/в	+	±	н/в	+	+
3	Субкомпенсированная	± или н/в	>2 ¹	± или н/в	+	±	н/в	+	+

Примечание. ¹ – на фоне гормональной терапии основного заболевания; «+» - высокая вероятность выявления (>50%); «±»- невысокая вероятность (15-50%); н/в – низкая вероятность (< 15%).



Варианты дегидратации





Варианты коррекции нарушений



Осмолярность
> 295



- Водный баланс
Питьевой режим
+
НПВС
+
L лизина эсцинат
+
L- карнитин до 4 грамм в сутки



- Водный баланс
НПВС
+
Питьевой режим
+
L- карнитин до 4 грамм в сутки



Смешанный «водный баланс»



НПВ
+
Питьевой режим
+
L лизина эсцинат
+
L- карнитин до 4 грамм в сутки