

ратов и служившей проявлением общего токсического воздействия их на организм. Однако стойкие нарушения функций ЦНС, обнаруженные после четвертого курса лечения, свидетельствуют скорее о непосредственном токсическом влиянии химиотерапии на головной мозг. По нашему мнению, этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Переводчикова Н.И. Противоопухолевая химиотерапия: Справочник. М.: Медицина. 1986, — 204 с.
2. Hamers F.P.T., Gispens W.H., Neijt J.P. Neurotoxic side-effects of cisplatin. // Europ. J. Cancer. — 1991. — Vol. 27, № 3. — P. 372—376.
3. Hansen S.W., Gross S., Daugard G. et al. Long-term effects on renal function and blood pressure of treatment with cisplatin, vinblastin and bleomycin in patients with germ cell cancer // J. Clin. Oncol. — 1988. — Vol. 6, № 11. — P. 1728—1731.
4. Rose W.C., Schurig J.E., Huftalen J.B., Bradner W.T. Antitumor activity and toxicity of cisplatin analogs. // Cancer Treat. Rep. — 1982. — Vol. 66, № 2. — P. 135—146.

Поступила 04.02.92.

УДК 616.36-006.6-0.8-06

Э.Г. Горожанская, Ю.И. Патютко,
И.В. Сагайдак

КОРРЕКЦИЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ АНТИОКСИДАНТНЫМ КОМПЛЕКСОМ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЕВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПЕЧЕНИ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

НИИ клинической онкологии

Основным, а часто и единственным методом лечения первичного и метастатического рака печени остается оперативное вмешательство. В последние годы расширены показания к резекции печени при ее метастатическом поражении [15]. После операций на печени часто отмечаются тяжелые осложнения и высокая летальность. По данным разных авторов, летальность после резекции печени (без цирроза) составляет от 6 до 18% [2]. В структуре послеоперационных осложнений первое место занимают гнойно-септические осложнения, частота которых равняется 0,6 — 16,6% [2].

Значительная частота септических осложнений объясняется не только высокой травматичностью операций, но и метаболическими нарушениями в печени при ее поражении. Особое значение в

Т а б л и ц а 1. Частота выполнения оперативных вмешательств у больных раком печени

Операция	Число больных
Правосторонняя гемигепатэктомия	4
Расширенная правосторонняя гемигепатэктомия	2
Правосторонняя гемигепатэктомия и гемиколэктомия	1
Бисегментарная резекция печени	6
Резекция печени в пределах одного сегмента	2
Бисегментарная резекция печени и правосторонняя гемиколэктомия	2
Бисегментарная резекция печени и резекция поперечной ободочной кишки	1
Перевязка левой печеночной артерии	1
Пробная лапаротомия	3
Резекция сигмовидной кишки	1
В с е г о	23

ухудшении метаболизма печени имеют нарушения процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Показано, что интенсивность ПОЛ находится под контролем эндогенных и экзогенных антиоксидантов, в том числе водо- и жирорастворимых витаминов — аскорбиновой кислоты (АК), α -токоферола, ретинола. У онкологических больных, в частности у больных с опухолями печени, обнаружено снижение концентрации витаминов как в печени, так и в сыворотке крови [13, 14]. Один из важнейших путей воздействия на ПОЛ — использование комплекса экзогенных антиоксидантов (ретинол, аскорбиновая кислота, α -токоферол), которые усиливают действие друг друга [6].

Цель настоящего исследования состояла в определении возможности коррекции ПОЛ у больных с опухолевой патологией печени в зависимости от распространенности злокачественного процесса.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы. Всего обследовано 23 оперированных больных, из них у 6 был первичный рак печени, у 17 — метастазы рака в печени. В зависимости от распространенности опухолевого процесса выделены две группы больных.

В первую группу вошли 12 больных с обширным поражением печени. У 7 из них произведена резекция печени по поводу первичного рака (2 больных) и метастатического рака печени (4 больных с метастазами колоректального рака и 1 больная с метастазами рака яичников). Оперативное вмешательство у этих больных было выполнено в объеме правосторонней гемигепатэктомии (4 больных), расширенной гемигепатэктомии (2) и расширенной гемигепатэктомии с гемиколэктомией (1). У остальных 5 больных ввиду распространенности опухолевого про-

Таблица 2. Показатели перекисного окисления липидов у больных первой группы

Показатель	Здоровые люди (n=50)	Исходные данные (n=12)	Лечение с эффектом (n=9)	Лечение без эффекта (n=3)
СОД, %Т	46,6±1,8	59,9±1,5*	59,0±1,5	63,4±0,9
МДА, мкмоль/л	7,6±0,2	9,4±0,3*	6,6±0,2**	14,6±0,6
Каталаза, ед/мл	45,7±2,7	43,3±2,2	38,5±2,3	44,6±7,1
АК, мкмоль/л	36,1±0,8	23,0±0,8*	26,7±1,2**	24,4±5,1
α-Токоферол, мкмоль/л	32,5±1,1	23,2±0,8*	25,1±0,5	19,5±0,9
МСМ, усл. ед.	0,230±0,1	0,410±0,01*	0,297±0,02**	0,433±0,02

* p < 0,05 по сравнению со здоровыми лицами.

** p < 0,05 по сравнению с исходными данными.

цесса операция носила пробный или паллиативный характер (табл. 1).

Во вторую группу включены 11 больных, у которых были поражены не более двух сегментов печени. Из них 9 больным выполнена бисегментэктомия, причем в 2 случаях одновременно с правосторонней гемиколэктомией и в одном — с резекцией поперечной ободочной кишки. У остальных 2 больных резекция произведена в пределах одного сегмента.

В предоперационном периоде все больные, кроме общепринятой медикаментозной подготовки, в течение 7 дней получали комплекс антиоксидантов, состоявший из ретинола (по 100 000 МЕ/сут), α-токоферола (по 600 мг/сут), аскорбиновой кислоты (по 1,5 г/сут). Эффективность лечения оценивали по клиническим и биохимическим показателям.

У всех больных исследовали сыворотку крови и эритроциты. Полученные данные сравнивали с результатами исследований крови практически здоровых лиц. Интенсивность процессов ПОЛ оценивали в зависимости от содержания малонового диальдегида (МДА) по реакции с тиобарбитуровой кислотой [1]. О состоянии антиоксидантной защиты судили по активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы. Активность СОД определяли в системе ксантин—ксантиноксидаза [11] и выражали в мкг/мл эритроцитов. Активность каталазы устанавливали с помощью спектрофотометрического метода [12] и выражали в ед/мл эритроцитов. Содержание аскорбиновой кислоты определяли по реакции с 2,4-дифенилгидразином [7], содержание ретинола и α-токоферола — методом высокоскоростной жидкостной хроматографии на отечественном аппарате "Мили-хром" [9]. Концентрацию витаминов выражали в мкмоль/л плазмы. Количество молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови определяли с помощью скрининг-метода [3]. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием метода Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Сравнительный анализ показателей ПОЛ позволил выявить их достоверные различия в двух группах больных раком печени. Обнаружена интенсификация процессов ПОЛ у больных с обширным поражением печени (первая группа), которая заключалась в увеличении содержания МДА на 25% по сравнению с нормой и повышении активности СОД (табл. 2). Следует отметить, что повышение активности СОД в эритроцитах характерно для больных с различной локализацией злокачественного процесса [4], и, по-видимому, ее можно рассматривать как реак-

Таблица 3. Показатели перекисного окисления липидов у больных второй группы

Показатель	Исходные данные (n=11)	Лечение с эффектом (n=7)	Лечение без эффекта (n=4)
СОД, %Т	45,0±0,3	54,1±2,9**	60,95±9,4
МДА, мкмоль/л	7,48±0,3	6,7±0,2**	9,7±0,6
Каталаза, ед/мл	49,1±8,3	45,8±1,9	37,2±0,3
АК, мкмоль/л	21,3±1,46*	36,15±5,2**	23,4±1,1
α-Токоферол, мкмоль/л	25,9±0,1	27,8±0,76	20,4±1,44
МСМ, усл. ед.	0,378±0,015*	0,492±0,04	0,541±0,059

* p < 0,05 по сравнению со здоровыми лицами.

** p < 0,05 по сравнению с исходными данными.

цию организма на активизацию свободно-радикального окисления при развитии злокачественного новообразования. В то же время активность каталазы оставалась в пределах нормы.

Высокое содержание МДА и нормальная активность каталазы свидетельствуют о недостаточных компенсаторных возможностях организма, что, возможно, связано с распространенностью злокачественного процесса. Это предположение подтверждают результаты обследования больных, у которых были поражены не более двух сегментов печени: у них отмечено повышение активности каталазы, хотя уровень МДА практически не отличался от нормы (табл. 3).

В настоящее время установлено, что нарушение процессов ПОЛ лежит в основе развития многих заболеваний, в том числе злокачественных. При накоплении продуктов ПОЛ нарушается структурно-функциональная целостность клетки, что в конечном счете вызывает ее лизис и гибель, при этом усиливается патологический процесс в органах и тканях. Повреждение клеточных мембран

приводит к выходу ферментов из клетки, что сопровождается повышением их активности в крови и изменением спектра изоферментов, нередко наблюдающимся у онкологических больных [8].

Накопление в организме промежуточных и конечных продуктов обмена, продуктов деструкции тканей, а также изменение активности различных ферментативных реакций могут оказывать токсическое воздействие на организм, осложняя течение основного заболевания. Одним из наиболее информативных показателей степени эндогенной интоксикации любого происхождения является определение в крови молекул со средней массой (МСМ). Доказана прямая зависимость между степенью интоксикации и концентрацией МСМ [10]. У онкологических больных эндогенная интоксикация выражена в разной степени. Показано, что у 83% больных раком желудка и 53% больных раком молочной железы уровень МСМ повышен и достигает 0,430 усл. ед. (верхняя граница нормы 0,250 усл. ед.) [5].

У всех больных раком печени обнаружено повышение содержания МСМ в 1,5—2 раза по сравнению с нормой. Особенно значительное повышение отмечено у больных первой группы, у которых уровень МСМ в среднем равнялся $0,410 \pm 0,01$ усл. ед. При этом традиционные биохимические показатели интоксикации организма (мочевина, креатинин, билирубин) оставались в пределах нормы. Развитие синдрома эндогенной интоксикации связано с накоплением в организме токсичных веществ различного происхождения, среди которых продукты ПОЛ могут играть важную роль. Регуляция процессов ПОЛ осуществляется в основном биоантиоксидантами, дефицит которых обнаружен у большинства онкологических больных [6]. У больных раком печени выявлено снижение уровня витамина Е в среднем на 20—30%. Значительно более выражен дефицит аскорбиновой кислоты, содержание которой снижено на 50—60% по сравнению с нормой. Дефицит биоантиоксидантов и изменения показателей ПОЛ у больных первой группы свидетельствуют о нарушении антиоксидантного статуса, что может не только явиться одной из причин развития синдрома эндогенной интоксикации, но и отразиться на резистентности организма.

В связи с нарушением антиоксидантного статуса и интенсификацией процесса ПОЛ у больных раком печени целесообразно применение антиоксидантов с целью коррекции этих нарушений при подготовке их к оперативному вмешательству. После комплексного лечения с применением антиоксидантов у большинства больных отмечено улуч-

шение общего самочувствия. Одновременно были обнаружены изменения в биохимическом статусе больных. У 9 (75%) из 12 больных первой группы наблюдалось достоверное (на 30%) снижение уровня МДА. Активность СОД и каталазы при этом существенно не изменялась. Уменьшение концентрации токсического МДА сопровождалось понижением уровня МСМ на 28%, что указывает на дезинтоксикационный эффект антиоксидантной терапии. В то же время у 3 из 12 больных первой группы проведенное предоперационное лечение оказалось неэффективным. У этих больных наблюдалось нарастание эндогенной интоксикации, что сопровождалось повышением уровня МДА. Следует отметить, что, несмотря на проведение антиоксидантной терапии, уровень ПОЛ у этих больных практически не изменялся, а содержание α -токоферола было даже понижено. Оперативное вмешательство у этих больных носило паллиативный характер из-за распространенности процесса. Эти данные указывают на определенную связь между эффективностью антиоксидантной терапии и степенью распространенности опухолевого процесса, что может иметь значение для прогноза.

Неоднозначный эффект антиоксидантной терапии получен при лечении больных второй группы. Положительный эффект был достигнут у 7 из 11 больных. У остальных 4 больных наблюдалось повышение уровня МДА с одновременным повышением активности СОД и снижением активности каталазы. Содержание аскорбиновой кислоты и α -токоферола не изменялось и соответствовало исходному уровню. Отмечено субъективное ухудшение состояния больных, что нашло отражение в увеличении содержания МСМ до $0,541 \pm 0,059$ усл. ед. В дальнейшем за этими больными, по-видимому, необходимо установить тщательное наблюдение, несмотря на радикальность проведенного лечения.

Выводы. 1. Установлена прямая зависимость между распространенностью опухолевого процесса и интенсивностью процессов ПОЛ в организме.

2. Применение антиоксидантов позволяет улучшить функциональное состояние печени.

3. Применение природных антиоксидантов в процессе предоперационной подготовки позволяет уменьшить степень эндогенной интоксикации у больных с опухолевой патологией печени.

4. Более выраженный эффект от предоперационной антиоксидантной подготовки наблюдается у больных с обширными поражениями печени.

1. Андреева Л.И., Кожемякин Л.А., Кишкун А.А. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиндарбитуровой кислотой // Лаб. дело. — 1988, № 11. — С. 41—43.
2. Веронский Г.И. Анатомо-физиологические аспекты резекции печени. — Новосибирск: Наука, 1983.
3. Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Кулаков Г.П. и др. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях // Клини. мед. — 1981. — № 10. — С. 38—42.
4. Горожанская Э.Г., Свиридова С.П., Ларионова В.Д. Активность супероксиддисмутазы в оценке эффективности предоперационной подготовки онкологических больных и прогноза осложнений / Проблемы клинической энзимологии: Материалы симпозиума. — Ужгород, 1989. — С. 31—32.
5. Мелконян Г.А., Сухотерин И.В. Молекулы средних масс в оценке эффективности лечения больных раком желудка и молочной железы / Биохимия опухолевой клетки: Материалы симпозиума. — Минск, 1990. — С. 67—68.
6. Морозкина Т.С. Энергетический обмен и питание при злокачественных новообразованиях. — Минск: Беларусь, 1989.
7. Рыжов А.П. К определению аскорбиновой и дегидроаскорбиновой кислоты в крови // Вопр. мед. химии. — 1960. — Т. 60. — Вып. 1. — С. 96—99.
8. Филиппова В.И., Лецкий В.Б., Смирнова Е.В. Диагностическое значение определения изоферментного спектра при онкологических заболеваниях // Вопр. онкол. — 1984. — Вып. 30, № 7. — С. 12—23.
9. Черняускене Р., Варшакявичене З.З., Грибаускас П.С. Одновременное флуориметрическое определение концентрации витаминов Е и А в сыворотке крови // Лаб. дело. — 1984. — № 6. — С. 362—365.
10. Bergstrom J., Furst P., Zimmerman L. Uremicmiddle molecules exist and are biological active // Clin. Nephrol. — 1979. — № 11. — P. 229—238.
11. Beauchamp C.H., Fridovich J. Superoxide Dismutase: Improved Assays and Assay Applicable to Acrylamide // Analyt. Biochem. — 1971. — Vol. 44, № 1. — P. 276—287.
12. Beers R.F., Sizer J.W. Spectrophotometric method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase // J. Biochemistry. — 1952. — Vol. 195. — P. 133—140.
13. Charpiot P., Calat R., Dicostanzo J. Vitamin A, vitamin E, retinol binding protein, and prealbumin in digestive cancers // Inf. J. Vitam. and Nutr. Res. — 1989. — Vol. 59, № 4. — P. 323—328.
14. Kenematsu T., Kawano T., Takenaka K. Levels of Vitamin A and cellular Retinol Binding Protein in Human Hepatocellular carcinoma and adjacent normal tissue // Nutr. Cancer 6 12(4) 311—9—1989.
15. Ringe B., Bechstein W.O., Raab R. Leberresektion bei 157 Patienten mit colorectalen Metastasen // Chirurg, 61(4), 272—9—1990.

Поступила 23.09.92.

Н.В. Белоусова, Т.Р. Алексеева,
А.А. Михайловский

ДИАГНОСТИКА МЕТАХРОННОГО РАКА ЛЕГКИХ

НИИ клинической онкологии, Московский городской онкологический диспансер

В последние десятилетия отмечается несомненное повышение частоты первично-множественных опухолей дыхательной системы [1], что связано с ростом заболеваемости дыхательных путей в экономически развитых странах, повсеместным ухудшением экологической обстановки.

По мнению W.S. Paup и соавт. [5], критериями первичной множественности рака легкого являются: отсутствие в организме первичной опухоли подобного строения, наличие связи опухоли с бронхом, особенно при обнаружении рака *in situ* вблизи опухоли, солитарный характер образования в одном или обоих легких; при локализации опухоли в глубине паренхимы она не должна являться метастазом опухоли другого органа. При одинаковой структуре метакронных опухолей на их первичную множественность указывает расположение очагов в различных долях. Кроме того, В.С. Поггенноль и соавт. [2] и Neptune (1966) обязательными признаками метакронного рака считают отсутствие рецидива после первой операции и интервал между выявлениями опухолей более 2 лет. По мнению К. Malmio [4], W.G. Cahan [3], R.R. Sprath [6], опухоли могут считаться метакронными, если интервал между установлением диагнозов с гистологическим подтверждением более 6 мес.

Клиника первично-множественных опухолей не отличается от проявлений солитарных опухолей.

Диагностика метакронного поражения обоих легких основана на обнаружении патологии в другом легком, уточнении ее природы и не представляет особых трудностей при выполнении эндоскопического исследования в полном объеме. В то же время диагностика метакронных односторонних очагов сложна, так как вновь появившаяся опухоль может быть результатом продолженного роста остаточной опухоли, местным рецидивом заболевания или метастатическим процессом.

Нами проведен ретроспективный анализ результатов комплексного обследования 54 больных с метакронными первично-множественными опухолями легких, что составило 0,54% от общего числа больных с бронхолегочной патологией, обратив-