

УДК 616–006.6

НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО ПОСЛЕ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

© 2004 г. С.А. Зинькович, И.А. Горошинская, Е.В. Шалашина,
И.В. Нескубина, П.С. Качесова

Intraoperative autohemochemotherapy doesn't aggravate endogenous intoxication and disfunctions of liver and kidneys, it even contributes to more successful normalization of the studied parameters in postoperative period.

Тот факт, что от 50 до 80 % больных раком легкого умирают на фоне генерализации процесса в первые два года после хирургического лечения, предполагает или наличие до операции скрытого субклинического метастазирования, или интраоперационную гематогенную диссеминацию процесса во время манипуляций на пораженном опухолью органе. С целью профилактики интраоперационного метастазирования акад. РАМН Ю.С. Сидоренко была предложена методика интраоперационной аутогемохимиотерапии, которая после тщательного экспериментального обоснования применена в клинике.

Злокачественный рост сопровождается резкими изменениями жизненно важных функций организма и полиорганной недостаточностью, в том числе в связи с развитием синдрома эндогенной интоксикации. Проведение химиотерапии ведет к дальнейшему нарастанию интоксикации как за счет усиления перекисного окисления липидов (ПОЛ), так и распада опухолевых клеток. Химиотерапия часто является первопричиной угнетения физиологических дезинтоксикационных возможностей организма больного, тем более что у онкологических больных на фоне интоксикации блокируются ингибиторные системы протеолиза [1]. Существенный вклад в развитие синдрома эндогенной интоксикации вносят нарушения антиоксидантного статуса организма [2]. В этой связи представляло несомненный интерес исследовать влияние предлагаемого нами метода интраоперационной химиотерапии на показатели, характеризующие степень эндогенной интоксикации, а также оценить состояние свободнорадикальных процессов ПОЛ.

Наиболее распространенными методами оценки эндогенной интоксикации являются определение веществ средней молекулярной массы (МСМ), позволяющее судить о гидрофильном компоненте токсичности, а также определение величин общей и эффективной концентрации альбумина (соответственно ОКА и ЭКА), характеризующих гидрофобный компонент токсичности [3, 4]. Состояние свободнорадикальных процессов в плазме крови больных оценивали по интенсивности перекиси водорода – люминолзависимой хемилюминесценции и активности церулоплазмينا, основного белкового антиоксиданта плазмы крови, являющегося полифункциональным ингибитором свободных радикалов. Кроме того, с целью изучения в раннем послеоперационном

периоде реакции печени и почек, в сыворотке крови больных исследовали активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), γ -глутамил-трансферазы, щелочной фосфатазы, определяли значения Тимоловой пробы, содержания билирубина и его фракций, общего белка, мочевины и мочевой кислоты.

Методика

Обследованные больные были разделены на две группы: основную, в которой больным проводили интраоперационную химиотерапию (ИОХТ) – 40 пациентов, и контрольную, в которой больные были подвергнуты только оперативному вмешательству – 20 пациентов. У всех больных определяли содержание в сыворотке крови общего белка, мочевины, глюкозы и билирубина. Интенсивность хемилюминесценции, активность церулоплазмينا и сывороточный уровень печеночных ферментов исследовали у 38 больных: 24 из основной и 14 из контрольной групп; показатели эндогенной интоксикации у 12 больных основной группы и 10 – контрольной. Данные, полученные при обследовании больных раком легкого, сопоставляли со значениями в группе лиц без онкопатологии – доноры (15 чел.), сопоставимых по возрасту больными.

Накопление МСМ в плазме крови исследовали по модифицированному методу Н.И. Габриэлян, В.И. Липатовой [4] с регистрацией при двух длинах волн: 254 нм и 280 нм, и вычислением коэффициента K – соотношения экстинкций при 280 нм и 254 нм. При 280 нм расположен максимум поглощения ароматических аминокислот, позволяющий судить о фракции мелкодисперсных белковых фрагментов, так называемых среднемолекулярных пептидов (СМП), а при 254 нм находится максимум поглощения компонентов пула средних молекул, не содержащих ароматические аминокислоты и представляющих собой небелковые вещества различной природы, к которым относятся продукты промежуточного метаболизма, накапливающиеся в концентрациях, превышающих нормальные, в том числе продукты свободнорадикального окисления, фрагменты нуклеиновых кислот, вещества аномального метаболизма, токсичные компоненты полостных сред организма и др. [5, 6]. Степень сорбции токсических лигандов (резервную связывающую способность альбумина) оценивали по отношению ЭКА/ОКА·100 %, что соответствует отношению величин свободных связей пула молекул альбумина к общему количеству его связей [3]. Общую концентрацию альбумина определяли унифицированным колориметрическим методом с использованием набора реагентов Олвекс Диагностикум, Санкт-Петербург. Эффективную концентрацию альбумина, т.е. его транспортную функцию определяли модифицированным методом с использованием конго красного [7]. Рассчитывали также коэффициент интоксикации, отражающий баланс между накоплением и связыванием токсических лигандов по формуле

$$KI_{\text{МСМ/ЭКА}} = (\text{МСМ}_{254}/\text{ЭКА}) \cdot 1000,$$

и индекс токсичности $T = \text{ОКА}/\text{ЭКА} - 1$, характеризующий в значительной степени вклад недостаточности функций печени в развитие эндогенной интоксикации. Интен-

сивность хемилюминесценции в системе перекись водорода – люминол определяли по методу В.А. Шестакова [8], оксидазную активность церулоплазмينا – по окислению п-фенилендиамина. Все вышеперечисленные сывороточные показатели определяли унифицированными колориметрическими методами с использованием наборов реагентов Ольвекс Диагностикум, Санкт-Петербург.

Результаты и обсуждение

Анализ динамики большинства изученных сывороточных показателей свидетельствует об отсутствии выраженной реакции печени на проведение оперативного вмешательства и интраоперационной химиотерапии. Поскольку АСТ и АЛТ рассматриваются как ферментные показатели цитолиза гепатоцитов, достоверное увеличение активности АСТ на вторые сутки после операции, имевшее место как в основной, так и в контрольной группах, а также повышение активности АЛТ, наблюдавшееся у части больных обеих групп в послеоперационный период, позволяет предположить нарушение проницаемости мембран клеток печени вследствие операционного вмешательства. Следует отметить, что выявленные изменения трансаминаз относительно невелики и, по-видимому, обратимы, о чем свидетельствует достоверное снижение активности АСТ и коэффициента де Ритиса (АСТ/АЛТ) к 14-м суткам. Это указывает на отсутствие у прооперированных нами больных раком легкого глубоких деструктивных изменений печеночных клеток. Умеренное повышение уровня мочевины и мочевой кислоты, наблюдавшееся у большинства обследованных больных обеих групп на вторые сутки, вероятно, является следствием преодоления результатов наркозного воздействия. Нормализация этих показателей на 14-е сутки после операции в основной группе и выявление снижения мочевой кислоты в контрольной позволяет думать о некотором нарушении метаболизма пуринов и о подавлении тканевого синтеза мочевой кислоты у больных контрольной группы.

Наиболее интересные данные удалось получить при исследовании показателей, характеризующих уровень эндогенной интоксикации, и интенсивности хемилюминесценции, которые представлены в таблице. Как видно из данных таблицы, для больных раком легкого характерно некоторое увеличение фракции МСМ₂₅₄, приводящее к достоверному снижению коэффициента $K_{280/254}$ на 31 % по сравнению с донорами, снижение эффективной концентрации альбумина на 31 % и $K_{ЭКА/ОКА-100\%}$ на 29 %, результатом чего явилось увеличение индекса токсичности в 5,4 раза и двукратное повышение коэффициента интоксикации.

Согласно данным литературы, накопление МСМ выявлено в плазме крови больных раком легких [9], желудка [10] и щитовидной железы с клинически выраженным тиреотоксикозом [11].

Некоторые биохимические показатели у больных раком легкого в до и раннем послеоперационном

Группа	МСМ			Альбумин			Индекс токсичности ОКА/ЭКА – 1	Коэфф. интоксикации (МСМ ₂₅₄ /ЭКА)×1000	Хемилюминесценция
	245 нм	280 нм	$K_{280/254}$	ОКА	ЭКА	(ЭКА/ОКА)×100 %			
Донор	0,204 ± 0,022	0,271 ± 0,017	1,562 ± 0,134	50,4 ± 1,75	46,17 ± 2,39	91,23 ± 3,20	0,108 ± 0,043	4,25 ± 0,38	3310 ± 219
Больные РЛ до операции	0,251 ± 0,018	0,252 ± 0,014	1,071 ± 0,097	47,8 ± 3,32	31,83 ± 2,93	64,45 ± 2,53	0,581 ± 0,068	8,57 ± 1,04	2755 ± 271
Операция + ИОХТ 2-е сутки	0,336 ± 0,027	0,363 ± 0,015	1,113 ± 0,094	46,9 ± 4,04	28,1 ± 1,84	61,1 ± 5,0	0,685 ± 0,152	11,79 ± 1,21	2588 ± 369
	$p < 0,01$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	$p < 0,01$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	$p < 0,02$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	$p < 0,01$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	$p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$p < 0,01$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	$p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	$p < 0,01$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
Операция + ИОХТ 14-е сутки	0,270 ± 0,039	0,238 ± 0,026	0,917 ± 0,055	40,0 ± 2,27	28,3 ± 3,07	72,0 ± 10,1	0,487 ± 0,21	11,89 ± 2,58	1) 2830 ± 322 $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
	$p > 0,1$ $p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,05$	$p > 0,1$ $p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,01$	$p < 0,001$ $p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$	$p < 0,01$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,1$	$p < 0,001$ $p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$	$p < 0,05$ $p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$	$p < 0,01$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	$p < 0,02$ $p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$	2) 15603 ± 1670 $p < 0,001$
2-е сутки после операции	0,384 ± 0,013	0,308 ± 0,012	0,803 ± 0,03	37,16 ± 1,58	13,3 ± 2,33	35,6 ± 6,0	2,48 ± 0,836	37,44 ± 9,93	2478 ± 352
	$p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$p > 0,1$ $p_1 < 0,02$ $p_2 < 0,02$	$p < 0,001$ $p_1 < 0,02$ $p_2 < 0,02$	$p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$p < 0,02$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$p < 0,01$ $p_1 < 0,02$ $p_2 < 0,02$	$p < 0,05$ $p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
14-е сутки после операции	0,321 ± 0,011	0,240 ± 0,023	0,747 ± 0,033	42,66 ± 2,38	24,1 ± 2,59	56,6 ± 6,95	0,99 ± 0,383	15,09 ± 2,97	1) 3100 ± 403 $p > 0,1$ $p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
	$p < 0,001$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	$p > 0,1$ $p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,05$	$p < 0,001$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	$p < 0,001$ $p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,02$	$p < 0,001$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,02$	$p < 0,001$ $p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,05$	$p < 0,05$ $p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,05$	$p < 0,01$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	2) 13721 ± 1211 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примечание. p – достоверность различий по сравнению с донорами;

p_1 – достоверность различий по сравнению с фоном до операции;

p_2 – достоверность различий по сравнению со значениями на 2-е сутки.

В основной группе больных на вторые сутки после операции и ИОХТ наблюдается увеличение MCM_{254} на 34 % и MCM_{280} на 44 по сравнению со значениями у больных РЛ до операции (на 65 и 34 % выше нормы). Показатели, характеризующие состояние альбумина, достоверно не изменяются и остаются ниже нормы: ЭКА на 39 % и $K_{ЭКА/ОКА-100}$ на 33 %, а индекс токсичности превышает норму в 6,3 раза. Для коэффициента интоксикации выявлена тенденция к увеличению, и он становится выше, чем до операции на 38 % и выше нормы на 177 %. К 14-м суткам наблюдается нормализация MCM_{254} и MCM_{280} , однако $K_{280/254}$ остается сниженным на 41 % по сравнению с группой доноров за счет смещения соотношения между фракциями МСМ в сторону низкомолекулярных компонентов. Коэффициент интоксикации остается на том же уровне, что и на вторые сутки после операции. По показателям альбумина больные разделились на две группы: в первой значения ЭКА не изменились, $K_{ЭКА/ОКА-100}$ незначительно увеличился и оказался ниже нормы лишь на 21 %, индекс токсичности несколько снизился и превышал норму в 4,5 раза; во второй группе, в которую вошли менее благополучные больные (желудочно-кишечное кровотечение во время операции, температура в послеоперационном периоде), уровень ЭКА достоверно снизился на 36 % (на 61 % ниже нормы), $K_{ЭКА/ОКА-100}$ – на 25 % (на 50 % ниже нормы), индекс токсичности вырос на 90 % (в 12 раз выше нормы).

В контрольной группе на вторые сутки после операции уровень MCM_{254} увеличился на 53 %, MCM_{280} – на 22, $K_{280/254}$ снизился на 25 % по сравнению с фоном до операции, значения ОКА, ЭКА и $K_{ЭКА/ОКА-100}$ снизились на 22, 58 и 45 % соответственно (на 26, 71 и 61 % ниже нормы), индекс токсичности превышал фоновые значения в 4,3 раза, уровень доноров в 23 раза, коэффициент интоксикации был в 4,4 раза и в 8,8 раза выше фона и нормы. Все показатели в контрольной группе, кроме MCM_{254} , достоверно отличались от соответствующих значений в основной группе ($p < 0,05 - 0,001$). Лишь некоторые из исследованных показателей проявляли тенденцию к нормализации на 14-е сутки наблюдения. $K_{280/254}$ продолжал снижаться до значений ниже нормы на 52 %, что оказалось достоверно на 19 % ($p < 0,05$) ниже по сравнению с основной группой. Уровень ЭКА и $ЭКА/ОКА-100$ % увеличились по сравнению со вторыми сутками, но оставались достоверно ниже нормы. Индекс токсичности и коэффициент интоксикации, хотя и снизились более чем вдвое по сравнению с предыдущим сроком, превышали норму в 9,2 и 3,6 раза соответственно.

Уровень хемилюминесценции у больных до операции и в основной группе на вторые сутки после операции достоверно не отличался от нормы. В контрольной группе на вторые сутки имело место снижение данного показателя на 25 % по сравнению с уровнем доноров. На 14-е сутки у большинства обследованных больных интенсивность хемилюминесценции была в пределах

нормы, в то время как у семи больных из 24 обследованных в основной группе и двух больных из 14 обследованных в контрольной группе имело место резкое, четырех-пятикратное увеличение интенсивности хемилюминесценции. Такое увеличение, свидетельствующее об увеличении уровня свободных радикалов, имело место у больных с очень распространенным процессом (пробная торакотомия) или с быстрым возникновением метастазов, опухолевого процесса в другом легком, что позволяет предположить возможность использования данного показателя в прогностических целях. Активность церулоплазмينا была выше нормы у всех больных раком легкого, в среднем на 88 %, и достоверно не изменялась после операции ни в основной, ни в контрольной группах.

Таким образом, проведение больным раком легкого интраоперационной аутогемохимиотерапии не вызывает выраженных изменений в функционировании печени и почек, на что указывает отсутствие существенных изменений большинства сывороточных биохимических тестов. Увеличение активности трансаминаз и повышение уровня мочевины и мочевой кислоты, имевшие место на вторые сутки после операции в обеих группах, были незначительными по величине и обратимыми. Характерная для больных раком легкого эндогенная интоксикация усугублялась в результате оперативного вмешательства, о чем свидетельствовали увеличение уровня в крови МСМ при снижении $K_{280/254}$, снижение эффективной концентрации альбумина и его резервной связывающей способности и многократное увеличение индекса токсичности и коэффициента интоксикации. На вторые сутки после операции степень выраженности большинства изученных показателей эндогенной интоксикации была достоверно ниже у больных основной группы, которым проводилась ИОХТ. К 14-суткам наблюдались изменения основных показателей в сторону нормализации, более выраженной в основной группе. Сходная динамика хемилюминесценции в обеих группах свидетельствует о ведущей роли в изменении этого показателя распространенности опухолевого процесса. Анализ полученных результатов позволяет прийти к заключению о том, что предложенный способ химиотерапии не только не вызывает усиления у больных эндогенной интоксикации, но и способствует более успешной нормализации изученных показателей в послеоперационном периоде, возможно в результате улучшения общего состояния больных, обусловленного успешностью проводимого комбинированного противоопухолевого лечения.

Литература

1. Крутяков В.М. // Вопросы онкологии. 2001. Т. 47. № 1. С. 106–108.
2. Васильков В.Г. и др. // Анестезиология и реаниматология. 2001. № 6. С. 31–34.
3. Матвеев С.Б. и др. // Клиническая лабораторная диагностика. 2003. № 10. С. 3–6.

4. *Габриэлян Н.И., Липатова В.И.* // Лабораторное дело. 1984. № 3. С. 138–140.
5. *Малахова М.Я.* // Эфферентная терапия. 2000. Т. 6. № 4. С. 3–14.
6. *Карякина Е.В., Белова С.В.* // Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 3. С. 3–8.
7. *Мельник И.А., Барановский П.В., Нестеренко Л.И.* // Лабораторное дело. 1985. № 4. С. 202–204.
8. *Шестаков В.А., Бойчевская Н.О., Шерстнев М.П.* // Вопросы медицинской химии. 1979. Т. 25. Вып. 2. С. 132–137.
9. *Ларионова В.Б.* Использование антиоксидантов в комплексной интенсивной терапии у больных раком легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1990.
10. *Мелконян Г.А.* Клиническая оценка содержания молекул средней массы при хирургическом лечении больных раком желудка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1988.
11. *Гаврилов В.Б., Лобко Н.Ф., Конев С.В.* // Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 3. С. 12–16.