

## ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**В.И. Павлова, О.И. Фролова, Н.М. Ясков, Т.Д. Журавлева, В.А. Платицын**

*Областной онкологический диспансер, г. Тюмень,  
ГОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия Росздрава»,  
Центральная научно-исследовательская лаборатория, г. Тюмень  
625000, г. Тюмень, ул. Барнаульская, 32, e-mail: pavlova.valeria@mail.ru*

Проведен анализ выраженности синдрома эндогенной интоксикации у больных раком молочной железы на этапах комбинированного лечения на основании оценки содержания веществ низкой и средней молекулярной массы и олигопептидов в плазме крови, эритроцитах и моче.

Ключевые слова: рак молочной железы, синдром эндогенной интоксикации.

### ASSESSMENT OF ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME IN COMBINED TREATMENT OF BREAST CANCER.

Pavlova V.I., Frolova O.I., Yaskov N.M., Juravleva T.D., Platitsyn V.A.

*Regional Cancer Center, Tumen*

*Tumen State Medical Academy*

*Central Research Laboratory, Tumen*

*32, Barnaulskaya Street, Tumen-625000, Russia, e-mail: pavlova.valeria@mail.ru*

Parameters of endogenous intoxication syndrome in patients with breast cancer on the content of low and medium molecular weight and oligopeptides in blood plasma, erythrocytes and urine was researched. A characteristic of endogenous intoxication syndrome, depending on the type of special treatment was assessed.

Key words: breast cancer, endogenous intoxication syndrome.

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным злокачественным новообразованием у женщин [8]. В 2010 г. заболеваемость раком молочной железы по югу Тюменской области составила 70,23 случая на 100 тыс. женского населения. На высоком уровне остаются показатели смертности от данной патологии в нашем регионе – 24,95 случая на 100 тыс. женского населения. Доля больных с запущенными формами рака молочной железы в 2010 г. составила 29,17 случая на 100 тыс. женского населения, что способствует ухудшению прогноза лечения.

Известно, что любое онкологическое заболевание сопровождается синдромом эндогенной интоксикации (СЭИ). Термин «интоксикационный синдром» был введен К.С. Симоняном в 1971 г. [7]. С тех пор под этим состоянием подразумевается избыточное содержание в крови токсичных продуктов и биологически активных

веществ. В современном понимании синдром эндогенной интоксикации – это совокупность симптомов, характеризующихся повреждением клеточных структур, процесс, независимо от этиологического фактора приводящий к метаболическим и функциональным расстройствам [1]. Эндогенная интоксикация (ЭИ) может быть специфична по инициирующим факторам, но всегда универсальна по мере развития аутоагрессии [2]. Основную роль в развитии ЭИ играют так называемые вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) с молекулярной массой от 500 до 5000Д и олигопептиды (ОЛ) с молекулярной массой не более 10–15кД [4].

До 80 % ВНиСММ принадлежит продуктам нарушенного белкового обмена, 20 % относятся к биологически активным веществам и соединениям промежуточного обмена. Химический состав ВНиСММ очень неоднороден

и включает гетерогенную группу веществ: продукты нормального обмена веществ в высоких концентрациях, вещества извращенного обмена, продукты распада клеток, медиаторы воспаления, продукты перекисного окисления липидов, микробные токсины, иммуночужеродные продукты клеточного распада [1]. Согласно современным представлениям, одна из основных причин эндогенной интоксикации у онкологических больных – тяжелые, подчас необратимые изменения в метаболических процессах, возникающие при окислительном стрессе [5]. Тяжесть проявлений СЭИ у больных раком молочной железы обусловлена течением основного заболевания (в зависимости от стадии заболевания) и применяемым методом специального лечения: хирургическим, химиотерапией, лучевой терапией. Изучение показателей, отражающих степень интоксикации организма, может способствовать разработке патогенетических основ для ранней диагностики и профилактики токсических проявлений в организме онкологического больного, тем самым улучшить переносимость специального лечения.

**Цель исследования** – изучить особенности синдрома эндогенной интоксикации по содержанию ВНиСММ и ОЛ в плазме крови, на эритроцитах и моче у больных раком молочной железы на этапе хирургического лечения и лучевой терапии.

#### Материал и методы

Исследование проводилось на базе онкологического отделения № 1 (маммологического) Тюменского областного онкодиспансера. Обследовано 40 больных в возрасте от 31 до 65 лет (в среднем – 50,4 года) с диагнозом узловой рак молочной железы T<sub>1-2</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub> стадии. Во всех случаях диагноз был подтвержден результатами морфологического исследования. Критериями исключения из исследования являлись: наличие отдаленных метастазов, тяжелая сопутствующая патология, возраст старше 65 лет. Все пациентки перенесли хирургическое лечение в объеме радикальной мастэктомии или радикальной резекции молочной железы. В дальнейшем они получали курс послеоперационной дистанционной гамма-терапии на молочную железу (после резекции) или послеоперационный рубец

(в случае мастэктомии) и зоны лимфооттока в суммарной дозе 45–50 Гр (разовая доза – 2 Гр). Контрольную группу составили здоровые женщины (доноры) в количестве 20 человек, соответствующие по возрасту.

Синдром эндогенной интоксикации в исследуемых группах наблюдения оценивался путем определения содержания веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) и олигопептидов (ОП) в плазме крови, эритроцитах и моче экстракционно-спектрофотометрическим способом [4]. Забор венозной крови и мочи осуществлялся перед операцией, на 8–10-е сут после операции, а также на этапе проведения лучевой терапии.

Определение уровня ТХУ-экстрактов, полученных осаждением крупномолекулярных частиц плазмы крови, эритроцитов и мочи раствором трихлоруксусной кислоты (ТХУ) в концентрации 15 %, выполнялось на спектрофотометре СФ-2000. Экстракты плазмы крови и эритроцитов замерялись на длинах волн E242, E254, E282 нм, ТХУ-экстракты мочи – на длинах волн E236, E254 и E282 нм, как длин волн, имеющих устойчивые и характерные значения у здоровых лиц, а также отражающих максимальное поглощение спектра веществ, преимущественно катаболического происхождения (236–254 нм). Результат измерений выражался в условных единицах (у.е.) оптической плотности. По результатам замеров оптической плотности ТХУ-экстрактов плазмы крови, эритроцитов и мочи рассчитывались коэффициенты, характеризующие интенсивность синдрома эндогенной интоксикации:

Ко – общий пул ВНиСММ в плазме:

$Co = (E242 + E254 + E282) \times 40 \text{ у.е.};$

Кк – величина катаболического пула ВНиСММ плазмы:  $Kk = (E242 + E254) \times 12 \text{ у.е.};$

Кк% – катаболический пул плазмы в процентах от общего:  $Kk\% = Kk/Co \times 100 \text{ \%};$

ИКп – интенсивность катаболических процессов в плазме:

$K = (E242 + E254)/(E254 + E282), \text{ у.е.};$

К1 – показатель распределения ВНиСММ между белками плазмы крови и гликокаликсом эритроцитов:  $K1 = (E242 + E254 + E282) \text{ пл.} / (E242 + E254 + E282) \text{ эр.}, \text{ у.е.};$

К2 – характеристика процесса элиминации,

т.е. способность почек к выведению продуктов эндотоксикоза:  $K2 = (E236 + E254 + E282) \text{ моча} / (E242 + E254 + E282) \text{ пл.} + (E242 + E254 + E282) \text{ эр., у.е.}$ ;

$K3$  – коэффициент, характеризующий элиминацию олигопептидов почками и собственно почечную деградацию ОП:  $K3 = \text{ОПм} / (\text{ОПпл} + \text{ОПэр})$ ;

ИИ – интегральный индекс эндогенной интоксикации:  $\text{ИИ} = \text{ВНиСММпл} \times \text{ОПпл} + \text{ВНиСММэр} \times \text{ОПэр}$ ,

где E236, E242, E254, E282 – оптическая плотность ТХУ-экстрактов плазмы, эритроцитов и мочи на соответствующих длинах волн.

Полученные данные обработаны с помощью статистической программы «Statistica-6». Для оценки различий показателей СЭИ в группах больных раком молочной железы с контрольной группой использовался t-критерий для независимых выборок.

### Результаты и обсуждение

По результатам исследования установлено, что в группе здоровых женщин содержание общего пула ВНиСММ в плазме крови колеблется от 16,8 до 23,2 у.е. и составляет в среднем  $20,17 \pm 0,63$  у.е. Полученные результаты совпадают с данными других авторов [3, 6]. У пациенток с РМЖ до хирургического лечения относительно контроля выявлено статистически значимое увеличение общего пула ВНиСММ в плазме крови, катаболического пула ВНиСММ в плазме крови, катаболического пула плазмы в % от общего пула (таблица). Кроме того, у больных РМЖ были статистически значимо выше, чем в контрольной группе, показатели интенсивности катаболических процессов в плазме –  $0,43 \pm 0,02$  и  $0,56 \pm 0,03$  у.е. и распределения ВНиСММ между белками плазмы крови и гликокаликсом эритроцитов –  $0,36 \pm 0,01$  и  $0,45 \pm 0,02$  у.е. соответственно ( $p < 0,05$ ). Вероятно, это свидетельствует об усилении катаболических процессов в опухолевом очаге и выходе токсических продуктов в кровеносное русло. Также у больных раком молочной железы до начала лечения было повышено содержание ВНиСММ в моче, что сопровождалось увеличением ( $p < 0,05$ ) коэффициента элиминации, характеризующего способность почек к выведению продуктов эндогенной интоксикации (таблица). Коэффици-

ент, характеризующий элиминацию ОП почками и собственно почечную деградацию, а также интегральный индекс эндогенной интоксикации достоверно не отличались от показателей контрольной группы

Известно, что эндогенная интоксикация имеет закономерный фазный характер развития, заключающийся в количественном нарастании и качественном составе, а также перераспределении ВНиСММ и ОП между плазмой крови и эритроцитами. В первой латентной (компенсаторной) фазе развития патологического процесса наблюдается повышение ВНиСММ на эритроцитах без значительного прироста в плазме крови, концентрация ОП незначительно повышена; во второй фазе – концентрация ВНиСММ на эритроцитах значительно возрастает при умеренно повышенной концентрации в плазме крови, отмечается повышенная концентрация ОП, происходит накопление токсических продуктов (неполная компенсация); в третьей фазе (фаза временной декомпенсации систем и органов детоксикации) – к максимальной концентрации ВНиСММ на эритроцитах присоединяется значительное увеличение их содержания в плазме крови, преимущественно катаболического пула веществ, снижается концентрация ВНиСММ в моче; в четвертой фазе (фаза мембранной несостоятельности, необратимой декомпенсации органов и систем детоксикации) количество ВНиСММ продолжает нарастать, превышая нормальные показатели в 3–4 раза, а эритроциты, в значительной мере потерявшие свой гликокаликс, резко снижают транспортируемое количество ВНиСММ, концентрация ОП повышена в 3 и более раз; пятая – терминальная фаза эндогенной интоксикации характеризуется низким содержанием ВНиСММ как в плазме крови, так и на эритроцитах, происходит поступление токсинов внутрь клеток, отмечается высокая концентрация ОП в плазме крови [4]. Таким образом, изменения, зарегистрированные у пациенток РМЖ до начала лечения, соответствуют второй фазе развития эндогенной интоксикации.

При анализе показателей СЭИ в группе больных РМЖ после хирургического лечения зафиксировано статистически значимое повышение ( $p < 0,05$ ) уровня ВНиСММ и ОП в плазме крови,

на гликокаликсе эритроцитов и в моче в сравнении с контрольной группой. Аналогичные изменения наблюдались и у больных до операции. Таким образом, разворачивается фаза эндогенной интоксикации, заключающаяся в количественном нарастании и качественном перераспределении ВНиСММ и ОП между плазмой крови и эритроцитами, преимущественно катаболического происхождения (появление пула веществ в зоне длин волн 236–254 нм). Интегральный индекс эндогенной интоксикации у больных после операции не отличался от контроля. Кроме того, у больных РМЖ после операции выше ( $p<0,05$ ) интенсивность катаболических процессов плазмы и концентрация ВНиСММ и ОП в плазме в сравнении с пациентками до лечения, так как хирургическое вмешательство является инициирующим фактором для развития синдрома эндогенной интоксикации (таблица).

На этапе проведения послеоперационной гамма-терапии происходит активация окислительных процессов, с образованием свободных радикалов, что является дополнительным источником эндотоксемии. В исследовании установлено, что все показатели эндогенной интоксикации у больных на этапе лучевой терапии значительно превышают аналогичные параметры в контрольной группе ( $p<0,05$ ). Так, например, у пациенток, получающих курс лучевой терапии, почти в 2 раза повышен катаболический пул ВНиСММ плазмы крови в срав-

нении с контролем ( $p<0,05$ ). Кроме того, после хирургического вмешательства и в процессе лучевой терапии у больных РМЖ происходит повышение коэффициентов интенсивности катаболических процессов в плазме и интегрального индекса эндогенной интоксикации ( $p<0,05$ ), по сравнению с уровнем аналогичных показателей СЭИ до операции, что свидетельствует о нарастании эндотоксемии и соответствует третьей фазе эндогенной интоксикации (таблица).

Таким образом, синдром эндогенной интоксикации у больных РМЖ характеризуется избыточным накоплением общего и катаболического пула ВНиСММ как в плазме крови, так и на гликокаликсе эритроцитов, активацией катаболических процессов в плазме, перераспределением ВНиСММ между белками плазмы крови и мембраной эритроцитов, повышением концентрации ОП, что соответствует второй стадии эндотоксикоза (накопления токсических продуктов или неполной компенсации). Выраженность синдрома эндогенной интоксикации нарастает после операции и характеризуется усилением катаболических процессов в плазме крови, увеличением концентрации ВНиСММ и ОП в плазме крови и на эритроцитах. Максимальный уровень эндогенной интоксикации зафиксирован у больных на этапе лучевой терапии, что выражается в высокой концентрации ВНиСММ на эритроцитах, значительном увеличении их содержания в плазме крови, преимущественно

Таблица

**Показатели СЭИ у больных раком молочной железы на этапах комбинированного лечения ( $M \pm m$ )**

| Показатели СЭИ | Контрольная группа (n=20) | Больные раком молочной железы (n=40) |                |                    |
|----------------|---------------------------|--------------------------------------|----------------|--------------------|
|                |                           | До операции                          | После операции | Во время облучения |
| К0, у.е.       | 20,17 ± 0,63              | 24,84 ± 0,94*                        | 24,47 ± 0,85*  | 25,67 ± 0,91*      |
| Кк, у.е.       | 2,66 ± 0,13               | 3,72 ± 0,29*                         | 3,91 ± 0,25*   | 4,60 ± 0,40*       |
| Кк, %          | 11,23 ± 0,45              | 14,28 ± 0,43*                        | 14,10 ± 0,46*  | 16,01 ± 0,45**     |
| ИКп, у.е.      | 0,43 ± 0,02               | 0,56 ± 0,03*                         | 0,65 ± 0,03**  | 0,70 ± 0,03**      |
| К-1, у.е.      | 0,36 ± 0,01               | 0,45 ± 0,02*                         | 0,45 ± 0,02*   | 0,50 ± 0,04*       |
| К-2, у.е.      | 0,53 ± 0,04               | 0,84 ± 0,07*                         | 1,11 ± 0,07**  | 0,97 ± 0,09*       |
| К-3, у.е.      | 3,73 ± 0,30               | 4,40 ± 0,25                          | 5,98 ± 0,44**  | 5,17 ± 0,48*       |
| ИИ, у.е.       | 0,97 ± 0,03               | 1,02 ± 0,03                          | 1,03 ± 0,05    | 1,19 ± 0,04**      |

Примечание: \* – различия статистически значимы у больных РМЖ по сравнению с контрольной группой ( $p<0,05$ ); \*\* – различия статистически значимы у больных РМЖ после операции и на этапе лучевой терапии по сравнению с показателями СЭИ до операции ( $p<0,05$ ).

катаболического пула веществ, снижении концентрации ВНиСММ в моче. В итоге общий уровень эндотоксикоза при комбинированном лечении рака молочной железы, складывается из интоксикации, связанной с опухолевым процессом, последствиями хирургического вмешательства (повреждающего воздействия операционной травмы и препаратов наркоза) и дистанционной гамма-терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Афанасьева А.Н., Афанасьев С.Г., Завьялов А.А. и др.* Влияние интраоперационной лучевой терапии на перекисное окисление липидов и антиоксидантный потенциал сыворотки крови больных раком желудка в послеоперационном периоде // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 4 (24). С. 12–18.
2. *Бородин Ю.И., Любарский М.С., Наров Ю.В. и др.* Коррекция эндотоксикоза при некоторых онкологических заболеваниях // Бюллетень СО РАМН. 2004. № 2 (112). С. 7–12.
3. *Делиханова М.Н., Платицын В.А., Хворостенко Л.Б., Фролова О.И.* Особенности синдрома эндогенной интоксикации у больных с впервые выявленными острыми лейкозами // Медицинская наука и образование Урала. 2010. № 1. С. 7–12.
4. *Малахова М.Я.* Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // Эфферентная терапия. 2000. Т. 6, № 4. С. 3–14.
5. *Матвеева И.И., Зубрихина Г.Н., Горожанская Э.Г., Добровольская М.М.* Оксид азота и эндогенная интоксикация у онкологических больных // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2008. Т. 19, № 4. С. 55–59.
6. *Мельцер И.М., Потапов А.Ф., Эверестова Л.В., Кершенгольц Б.М.* Показатели эндотоксикоза и неспецифической адаптивной реакции при распространенном перитоните в условиях Крайнего Севера // Анестезиология и реаниматология. 2004. № 2. С. 49–51.
7. *Синовец А.А.* Интоксикационный синдром при разлитом перитоните: Дис. ... д-ра мед. наук. Пермь, 1988.
8. *Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 2008 году. М., 2009. 192 с.

Поступила 3.05.11