

ОКРЕМІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ТА ОЦІНКА ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КОМБІНОВАНОГО МЕТОДУ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ПРЯМОЇ КИШКИ

В. В. Голотюк, Т. І. Терен

*Івано-Франківський національний медичний університет;
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2*

***Мета дослідження** – вивчити особливості параметрів ендогенної інтоксикації у хворих на рак прямої кишки під впливом комбінованого лікування.*

***Матеріал і методи.** Представлені результати обстеження 48 хворих з діагнозом раку прямої кишки ($T_{2-4}N_{0-2}M_0$). На першому етапі лікування пацієнти отримували передопераційний курс дистанційної гамма-терапії на ділянку пухлини до сумарної вогнищевої дози 40 Грей. Операцію виконували через 5-6 тижнів після закінчення неoad'ювантного лікування. Синдром ендогенної інтоксикації у хворих оцінювали шляхом визначення вмісту речовин низької і середньої молекулярної маси у плазмі крові, еритроцитах і сечі перед опроміненням, на 10 день променевої терапії, за 1-2 дні до операції і через 3 дні після хірургічного втручання.*

***Результати роботи.** За результатами замірів розраховували коефіцієнти, що характеризують синдром ендогенної інтоксикації. Встановлено, що загальний рівень ендогенної інтоксикації при комбінованому лікуванні раку прямої кишки складається з інтоксикації, пов'язаної з пухлинним процесом, наслідками дистанційної гамма-терапії та хірургічного втручання.*

***Висновки.** Коефіцієнти синдрому ендогенної інтоксикації, які розраховуються за даними накопичення та розподілу речовин низької і середньої молекулярної маси плазми крові, еритроцитів та сечі є інформативними показниками оцінки тяжкості ендотоксикозу і можуть використовуватися для диференційованого вибору методів детоксикації.*

***Ключові слова:** рак прямої кишки, комбіноване лікування, ендогенна інтоксикація.*

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. У сучасному розумінні синдром ендогенної інтоксикації – це сукупність симптомів, що характеризуються пошкодженням клітинних структур, процес, який незалежно від етіологічного фактора призводить до метаболічних і функціональних розладів [1]. Ендогенна інтоксикація (ЕІ) може бути специфічною за ініціюючим фактором, але завжди універсальна у міру розвитку аутоагресії [3]. Основну роль у розвитку ЕІ відіграють так зва-

ні речовини низької та середньої молекулярної маси (РНіСММ) з молекулярною масою від 500 до 5000 кД та олігопептиди з молекулярною масою не більше 10-15кД [6]. До 80% РНіСММ належить до продуктів порушеного білкового обміну, 20% відносяться до біологічно активних речовин і сполук проміжного обміну. Хімічний склад РНіСММ дуже неоднорідний і включає гетерогенну групу речовин: продукти нормального обміну речовин у високих концентраціях, речовини спотвореного обміну, продукти розпаду клітин, медіатори запалення, продукти перекисного окислення ліпідів, мікробні токсини, імунночужорідні продукти клітинного розпаду [1]. Відповідно до сучасних уявлень, однією з основних причин ендогенної інтоксикації в онкологічних хворих є важкі, часом незворотні зміни в метаболічних процесах, що виникають при окислювальному стресі [7].

Механізми розвитку ЕІ у хворих на рак прямої кишки (РПК) вивчені недостатньо, проте відомо, що в їх основі лежать спотворення та незворотні зміни метаболічних процесів, які виникають внаслідок дії так званих «ракових токсинів», оксидативного стресу і бурхливого всмоктування в системний кровотік продуктів розпаду пухлини. Важкість проявів ЕІ у хворих на рак прямої кишки зумовлена, як перебігом основного захворювання (в залежності від його стадії та ускладнень), так і застосуванням методом спеціального лікування: хірургічним, хіміотерапією, променевою терапією. Нерідко вже під час неoad'ювантного курсу дистанційної гаматерапії виникають ускладнення внаслідок загострення хронічних захворювань, розвитку системних і місцевих променевих реакцій, наростання проявів ЕІ, які у 5-12% хворих є причиною дострокового припинення променевого лікування [2, 8].

Вивчення показників, що максимально повно відображають аспекти ЕІ, може сприяти розробці патогенетичних основ для ранньої діагностики і профілактики токсичних проявів в організмі онкологічного хворого, тим самим поліпшити перенесення спеціального лікування.

Мета дослідження. Вивчити особливості параметрів ЕІ у хворих на РПК під впливом комбінованого лікування.

Матеріал і методи. Проспективне дослідження проведене у 48 хворих з гістологічно-верифікованим діагнозом РПК ($T_{2-4}N_{0-2}M_0$) віком 47-75 років. Умовою відбору хворих була відсутність важких ускладнень РПК на момент госпіталізації, а також загальний функціональний статус за шкалою ECOG не більше 2 та індекс активності за шкалою Карновського не нижче 70%. На першому етапі лікування пацієнти отримували передопераційний курс дистанційної гамма-терапії на ділянку пухлини разовою дозою 2-2,5 Грей до сумарної вогнищевої дози 40 Грей. Операцію виконували через 5-6 тижнів після закінчення неoad'ювантного лікування.

Синдром ЕІ у хворих оцінювали шляхом визначення вмісту РНіСММ у плазмі крові, еритроцитах і сечі екстракційно-спектро-

фотометричним способом [5] при довжинах хвиль 242, 254, 282 нм (плазма, еритроцити), 236, 254 і 282 нм (сеча). Забір крові і сечі здійснювався перед опроміненням, на 10 день променевої терапії, за 1-2 дні до операції і через 3 дні після хірургічного втручання. За результатами замірів розраховували коефіцієнти, що характеризують синдром ЕІ: Кз (загальний пул РНіСММ в плазмі) = $(E242+E254+E282) \times 40$ у.о.; Кк (катаболічний пул РНіСММ плазми) = $(E242+E254) \times 12$ у.о.; Кк% (катаболічний пул плазми у відсотках від загального) = $Kk/Ko \times 100\%$; ІКП (інтенсивність катаболічних процесів в плазмі) = $(E242+E254) / (E254+E282)$, у.о.; К1 (показник розподілу РНіСММ між білками плазми крові та глікокаліксом еритроцитів) = $(E242+E254+E282)$ пл. / $(E242+E254+E282)$ ер., у.о.; К2 (характеристика процесу елімінації – здатність нирок до виведення продуктів ендотоксикозу) = $(E236+E254+E282)$ сеча / $(E242+E254+E282)$ пл. + $(E242+E254+E282)$ е р., у.о. [4]. У якості контролю був здійснений забір матеріалу в групі з 15-ти умовно здорових людей.

Отримані цифрові дані обробляли за допомогою статистичної програми «Statistica-7». Для оцінки відмінностей показників ЕІ в групах хворих на РПК з контрольною групою використовувався t-критерій для незалежних вибірок.

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що у хворих на РПК до початку лікування достовірно підвищується рівень загального і катаболічного пулів РНіСММ у плазмі крові та катаболічного пулу плазми у % від загального (табл. 1). Крім того, у хворих були вищими порівняно з контролем індекси ІКП – $0,57 \pm 0,04$ проти $0,42 \pm 0,04$ у.о. та К1 – $0,48 \pm 0,03$ і $0,37 \pm 0,02$ у.о. відповідно ($p < 0,05$). Імовірно, це свідчить про високий рівень катаболічних процесів у пухлинному вогнищі та вихід токсичних продуктів у кровоносне русло. Високий рівень РНіСММ у сечі хворих на момент госпіталізації, що супроводжувався збільшенням коефіцієнта елімінації, свідчить про збереження здатності нирок до виведення продуктів ЕІ.

Синдром ЕІ на всіх етапах комбінованого лікування хворих на РПК характеризується надлишковим накопиченням загального і катаболічного пулів РНіСММ як у плазмі крові, так і на глікокаліксі еритроцитів, активацією катаболічних процесів в плазмі, перерозподілом РНіСММ між білками плазми крові та мембраною еритроцитів, що відповідає другій стадії ендотоксикозу (накопичення токсичних продуктів або неповної компенсації) [6]. Ступінь синдрому ЕІ наростає упродовж неoad'ювантного курсу променевої терапії, а максимальний рівень ЕІ зафіксований у хворих після хірургічного лікування, що виражається у високій концентрації РНіСММ на еритроцитах, значному збільшенні їх вмісту в плазмі крові, переважно катаболічного пулу речовин. Слід зазначити, що на фоні застосування спеціальних методів лікування хворих на РПК концентрація РНіСММ у сечі зростає в меншій мірі, ніж у крові,

що свідчить про певну функціональну неспроможність систем детоксикації (табл. 1).

Таблиця 1. Показники ЕІ у хворих на РПК на етапах комбінованого лікування

Показники ЕІ	Контрольна група (n=15)	Хворі на рак прямої кишки (n=48)			
		до опромінення	на фоні опромінення	до операції	після операції
Кз, у.о.	19,85±0,73	23,84±1,11*	27,84±1,14**	26,01±0,85*	30,67±1,31**
Кк, у.о.	2,75±0,15	3,62±0,29*	4,11±0,29*	3,88±0,25*	5,60±0,40**
Кк, %	11,44±0,75	13,88±0,63*	16,28±0,43*	14,91±0,46*	18,01±0,45**
ІКп, у.о.	0,42±0,04	0,57±0,04*	0,76±0,03*	0,75±0,03**	0,93±0,03**
К-1, у.о.	0,37±0,02	0,48±0,03*	0,68±0,02*	0,59±0,02*	0,67±0,04*
К-2, у.о.	0,52±0,04	0,84±0,07*	0,86±0,07*	1,11±0,07**	0,97±0,09**

Примітка: * – показники достовірно відмінні у хворих на РПК в порівнянні з контрольною групою ($p<0,05$); ** – показники достовірно відмінні в порівнянні з даними до початку лікування ($p<0,05$).

Висновки. Загальний рівень ендотоксикозу при комбінованому лікуванні раку РПК складається з інтоксикації, пов'язаної з пухлинним процесом, наслідками дистанційної гамма-терапії та хірургічного втручання (пошкоджуючого впливу операційної травми і препаратів наркозу). Коефіцієнти синдрому ЕІ, які розраховуються за даними накопичення та розподілу РНіСММ плазми крові, еритроцитів та сечі є інформативними показниками оцінки тяжкості ендотоксикозу і можуть використовуватися для диференційованого вибору методів детоксикації.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження будуть стосуватися дослідження інтегральних коефіцієнтів співвідношення систем накопичення (плазма крові, еритроцити) РНіСММ і системи виділення (сеча) та індексу синдрому ЕІ в якості прогностичних тестів виникнення ускладнень у хворих на РПК, у тому числі при застосуванні спеціальних методів лікування.

Література

1. Влияние интраоперационной лучевой терапии на перекисное окисление липидов и антиоксидантный потенциал сыворотки крови больных раком желудка в послеоперационном периоде / А.Н. Афанасьева, С.Г. Афанасьев, А.А. Завьялов и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – № 4 (24). – С. 12-18.
2. Динамика уровня эндогенной интоксикации у больных колоректальным раком, осложненным перитонитом / Б.Г. Безмозгин, О.В. Бабков, Д.А. Суворов и др. // Биомедицинский журнал. – 2013. – Т.14. – С. 1100-1108.

3. Коррекция эндотоксикоза при некоторых онкологических заболеваниях / Ю.И. Бородин, М.С. Любарский, Ю.В. Наров и др. // Бюллетень СО РАМН. – 2004. – № 2 (112). – С. 7-12.
4. Влияние выраженности синдрома эндогенной интоксикации на развитие осложнений индукционной программной полихимиотерапии у больных впервые выявленным острым лейкозом / М.Н. Делиханова, Л.Б. Хворостенко, В.А. Платицын, О.И. Фролова // Медицинская наука и образование Урала. – 2011. – № 3. – С. 64-66.
5. Малахова М.Я. Методы регистрации эндогенной интоксикации / М.Я. Малахова. – СПб: Издательство МАПО, 1995. – 33 с.
6. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме / М.Я. Малахова // Эфферентная терапия. – 2000. – Т. 6, № 4. – С. 3-14.
7. Оксид азота и эндогенная интоксикация у онкологических больных / И.И. Матвеева, Г.Н. Зубрихина, Э.Г. Горожанская, М.М. Добровольская // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2008. – Т. 19, № 4. – С. 55-59.
8. Audisio R.A. Treatment of colorectal cancer in older patients / R.A. Audisio, D. Papamichael // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2012. – Vol. 9, N. 12. – P. 716-725.

Стаття надійшла до редакційної колегії 21.11.2017 р.

Рекомендовано до друку д.м.н., професором Поповичем Ю.І., д.м.н., професором Волошиним О.І. (м. Чернівці)

SOME MECHANISMS OF ENDOGENOUS INTOXICATION AND ITS EVALUATION DURING THE COURSE OF RECTAL CANCER PATIENTS COMBINED THERAPY

V. V. Holotiuk, T. I. Teren

*Ivano-Frankivsk National Medical University;
76018, Ivano-Frankivsk, Galytska Str., 2*

Objectives. *To study the features of endogenous intoxication parameters in patients with rectal cancer under the influence of combined therapy.*

Material and methods. *The results of 48 patients with the diagnosis of colorectal cancer T2-4N0-2M0 (CRC) examination are presented. Patients received preoperative course of distance gamma-therapy to the area of the tumor to a total focal dose of 40 Gy in the first phase of treatment. The operation was performed 5-6 weeks after neoadjuvant treatment. The syndrome of endogenous intoxication (EI) in patients was evaluated by determining the substances of low and medium molecular weight content in blood plasma, erythrocytes and urine before irradiation, on day 10 of*

radiotherapy, for 1-2 days before surgery and 3 days after surgery.

Results. The coefficients based on the results of measurements that characterize the syndrome of EI were calculated. It was established that the overall level of EI in the combined treatment of cancer of the CRC consists of tumor-related intoxication, the effects of distance gamma-therapy and surgery.

Conclusion. EI syndrome odds, which are calculated according to the storage and distribution of substances of low and medium molecular weight in blood plasma, erythrocytes and urine are informative indicators of the endotoxemia severity and can be used for differential selection of detoxification methods.

Key words: rectal cancer, combined therapy, endogenous intoxication.