

УДК 616.351-006-089

С. В. Перепада

## СОСТОЯНИЕ МОНИТОРИНГОВЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)

Исследование выполнено в рамках приоритетной научно-технической темы МОЗ Украины «Розробка технології хрономодульованої радіохемотерапії іноперабельних хворих на рак шийки матки і прямої кишки» (№ держреєстрації 0104U000166 від 2008 р.) и является фрагментом диссертационной работы.

**Вступление.** Согласно многочисленным публикациям, в последние годы регистрируется неуклонный рост онкологической заболеваемости, протекающей зачастую с развитием осложненных форм. Это относится и к новообразованиям толстого кишечника, которые могут сопровождаться гнойно-септическими процессами, перитонитом, обтурационной кишечной непроходимостью, кровотечением, перфорацией, перифокальным воспалением и др. [1,2,6,9]. Предрасполагающими факторами для развития колоректального рака (КРР) являются хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, дисбактериоз, высококалорийная жировая диета с низким содержанием растительных нутриентов, употребление спиртных напитков, недоброкачественных продуктов питания и пр. [7-9]. В центре внимания онкологических исследований по-прежнему находятся вопросы клеточной дифференцировки и регуляции роста, ибо только выяснение того, каким образом раковой клетке удается избежать контроля регуляции деления и роста в высшем организме, способно приблизить нас к пониманию механизмов развития опухолей. На сегодняшний день существуют такие теории возникновения рака, как нейрогенная, кариогамная, раздражения, вирусная, инфекционная, паразитарная, иммунологическая, гормональная, метаболическая, химического мутагенеза, радиационная, репрограммирования и др., но ни одна из них, не потеряв своей значимости, вместе с тем не может убедительно дать обоснования патогенетических механизмов развития канцерогенеза [1,2,6-8].

Многие исследователи отмечают, что одним из ведущих факторов формирования канцерогенеза является нарушение кооперативного взаимодействия между интегративными системами, которые обеспечивают гомеостаз (нервная, гормональная, иммунная), и метаболическим обменом межклеточных, межорганных и межтканевых коммуникативных систем соединительной ткани, обуславливающие потерю контроля над процессами дифференцировки, пролиферации и роста клеток [3,4,7,8].

Несмотря на усилия ученых всего мира, этиология и патогенез колоректального рака остаются окончательно неизученными, что требует дальнейшего исследования данной проблемы.

**Целью работы** явилось изучение состояния мониторинговых метаболических показателей у больных колоректальным раком и выделение прогностически наиболее значимых показателей для оценки степени тяжести заболевания и обоснования патогенетической терапии.

**Объект и методы исследования.** Обследовано  $n=87$  пациентов в возрасте от 40 до 73 лет с онкопатологией толстого кишечника. Группа сравнения была представлена условно здоровыми пациентами аналогичного возраста и пола, не предъявляющих жалобы на состояние здоровья (21 человек). Клиническими и лабораторно-диагностическими методами у больных был подтвержден диагноз рак толстого кишечника. Рак прямой кишки (РПК) выявлен у 43 человек (24 – мужчины и 19 – женщины), рак поперечно-ободочной кишки (РПОК) установлен у 14 пациентов (8 – мужчины, 6 – женщины), рак слепой кишки (РСлК) обнаружен у 16 больных (9 – мужчины, 7 – женщины), рак сигмовидной кишки (РСигК) установлен у 14 пациентов (8 – мужчины, 6 – женщины). В зависимости от стадии заболевания: первая (I) стадия опухолевого процесса диагностирована у 6 человек (4 – мужчины, 2 – женщины) по наличию полипоза прямой кишки (РПК). Вторая (II), третья (III) и четвертая (IV) стадии при РПК выявлены соответственно у 8, 21, 8 пациентов; при РПОК у 6 больных определена (III) стадия, у 8 – (IV); РСлК установлен у 9 и 7 человек соответственно с (III) и (IV) стадиями опухолевого процесса; РСигК выявлен у 8 (III стадия) и у 6 (IV стадия) пациентов. Больных со второй стадией канцерогенеза не обнаружено при РПОК, РСлК и РСигК.

Программа исследования предусматривала определение в сыворотке крови больных и условно здоровых пациентов (контрольная группа) активности следующих ферментов – аланиновой (АлТ) и аспарагиновой (АсТ) аминотрансфераз, гамма-глутаматтранспептидазы ( $\gamma$ -ГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), креатинфосфокиназы (КФК), изофермента КФК (сердечная фракция КФК-МВ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), а также содержания общего билирубина, глюкозы, мочевины, креатинина, общего белка, холестерина, триацилглицеридов (ТАГ) и альбуминов. Определение данных показателей осуществлялось на биохимическом автоматическом полианализаторе «Cobas mira» фирмы Хофман-Ля Рош (Австрия-Швейцария)

с помощью набора реактивов фирмы «Cone lab» (Финляндия) и «Roche» (Швеция). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием методов вариационной статистики с оценкой достоверности отличий по Стьюденту-Фишеру.

**Результаты исследований и их обсуждение.** Изучение активности маркерных органоспецифических ферментов у больных КРР обнаружило в сравнении с группой условно здоровых пациентов повышение во всех случаях средних значений АсТ, АлТ, -ГТП, ЩФ, ЛДГ, КФК, КФК-МВ, что подтверждается данными В.М. Лившица [5]. Выявлено увеличение активности АсТ при РПК, РПОК, РСЛК и РСигК соответственно в 1,5; 2,0; 2,1 и 2,25 раза. Несмотря на то, что средние величины значения активности АсТ повышались

в 1,5 раза при РПК по сравнению с группой условно здоровых пациентов, достоверность их различий не была установлена. Это может объясняться большими значениями дисперсии. Показатели активности АлТ были увеличены в 1,22; 1,77; 1,74 и 1,64 раза при РПК, РПОК, РСЛК и РСигК. Сходная динамика изменений отмечалась и для активности -ГТП, – рост значений в 1,54; 1,84; 1,61 и 1,86 раза соответственно при РПК, РПОК, РСЛК и РСигК. Различия активности АлТ и -ГТП у больных РПК были недостоверными по сравнению с группой контроля (табл. 1).

Уровни активности ЩФ и КФК соответственно повышались в 1,4 и 1,2; 1,42 и 1,3; 1,62 и 1,5; 1,72 и 1,88 раза при РПК, РПОК, РСЛК, РСигК. Показатели для КФК-МВ увеличены в сыворотке крови в 1,2; 1,64; 1,95 и 2,3 раза, а ЛДГ – в 1,9;

Таблица 1

**Состояние маркерных органоспецифических ферментов у больных колоректальным раком в зависимости от локализации опухолевого процесса (M±m)**

Показатели	Больные КРР (муж. + жен.)				Контрольная группа (муж.+ жен.) (n=21)
	РПК (n=43)	РПОК (n=14)	РСЛК (n=16)	РСигК (n=14)	
АсТ (u/L)	29,3±8,4	38,6±6,7*	40,8±9,2*	43,5±8,7*	19,3±4,6
АлТ (u/L)	27,8±7,2	40,4±8,5*	39,6±8,1*	37,3±9,6*	22,7±4,6
-ГТП(u/L)	45,3±16,7	54,2±18,3*	47,5±14,9*	56,3±12,6*	29,4±7,2
Щф (u/L)	186,3±30,2*	195,2±27,4*	223,6±25,2*	236,4±20,8*	137,2±18,4
КФК (моль/л)	156,2±12,4*	4163,8±30,5*	187,4±17,3*	229,6±18,4*	123,5±10,7
КФК-МВ (мкмоль/л)	12,1±1,2*	13,8±0,9*	16,4±0,7*	19,2±1,3	8,4±1,6
ЛДГ (u/L)	325,4±28,3*	330,6±30,2*	355,7±18,4*	435,8±26,3*	167,4±17,5

**Примечание:** \* – различия с контрольной группой достоверные,  $p < 0,05$ .

1,97; 2,1 и 2,6 раза соответственно при РПК, РПОК, РСЛК и РСигК. Наиболее высокие уровни активностей ферментов наблюдались при РСигК. Вместе с тем следует отметить, что несмотря на повышение уровней активности ферментов у больных КРР, их значения не превышали верхние пределы показателей физиологических норм [5]. Анализ динамики активностей ферментов, их органоспецифичности и структурно-метаболической роли позволяет судить о напряжении в функционировании и вовлечении в патологический процесс всех внутренних органов, систем и функций организма при развитии канцерогенеза толстого кишечника. Появление в сыворотке крови больных мембрано-структурированных ферментов с высокими значениями активностей может свидетельствовать о развитии мембранной патологии, при которой формируется дисфункция ядерно-цитоплазматических взаимодействий, нарушается внутриклеточный метаболизм и процессы биоэнергетики, что имеет важное значение в патогенезе данного заболевания.

Изучение основных метаболитов обмена углеводов, белков и жиров у больных КРР выявило нарушение содержания в сыворотке крови

мочевины, креатинина, общего белка, альбуминов, холестерина и триацилглицеринов. Уровень глюкозы не менялся при различных формах локализации рака толстого кишечника (табл.2). Концентрация мочевины была увеличена на 50%, 43% 56% и 53% при РПК, РПОК, РСЛК и РСигК, соответственно, а креатинина снижена на 42%, 32,4%, 36,2% и 38,7%. Во всех случаях наблюдалось снижение содержания общего белка и альбуминов. Так, общий белок был снижен на 29,3%, 34,8%, 29,2% и 38,9% у больных РПК, РПОК, РСЛК и РСигК. Сходная динамика снижения концентрации была присуща и для альбуминов. При РПК их содержание снижалось на 25%; РПОК – на 33,1%; РСЛК – на 37% и РСигК – на 34,3%. Уровень холестерина уменьшался в сыворотке крови на 41,3%, 32,7%, 45,7% и 47,9% у пациентов с РПК, РПОК, РСЛК и РСигК, а триацилглицеринов повышался соответственно на 58,8%, 47%, 52,9% и 64,7%. Исследования выявили нарушения белкового и жирового обмена у больных канцерогенезом толстого кишечника, причём, преобладают катаболические процессы над анаболическими.

Таблица 2

## Состояние основных мониторинговых метаболитов обмена белков, жиров и углеводов у больных КРР

Показатели	Группа наблюдения (M±m), n – количество				
	РПК (n=43)	РПОК (n=14)	РСЛК (n=16)	РСИГК (n=14)	Условно здоровые (n=21)
Глюкоза (ммоль/л)	3,8±0,5	4,1±0,7	3,9±0,4	4,2±0,8	4,4±0,6
Мочевина (ммоль/л)	9,3±0,6*	8,9±0,5*	9,7±0,8*	9,5±0,7*	6,2±0,8*
Креатинин (мкмоль/л)	44,5±9,3*	51,6±12,4*	48,7±10,5*	46,8±13,4*	76,3±7,2
Общий белок (г/л)	50,6±8,7*	47,3±9,2*	51,4±6,6*	46,5±7,8*	72,5±6,4
Альбумины (г/л)	36,3±2,8*	32,4±4,4*	30,5±5,2*	31,8±2,9*	48,4±3,5
Холестерин (ммоль/л)	2,7±0,22*	3,1±0,17	2,5±0,35	2,4±0,40*	4,6±0,25
ТАГ (ммоль/л)	2,7±0,33*	2,5±0,22*	2,6±0,18*	2,8±0,43*	1,7±0,26

Примечание: \* – различия с контрольной группой достоверны,  $p < 0,05$ .

Таким образом, результаты изучения состояния мониторинговых показателей у больных КРР выявили полиорганные нарушения метаболических процессов, в основе которых лежит мембранная патология.

Ведущими патогенетическими звеньями мембранной патологии при условии развития канцерогенеза являются ингибирование биоэнергетики, восстановительных синтезов в организме и активация катаболических процессов, что приводит к нарушению ядерно-цитоплазматических взаимодействий и как следствие – нарушению контроля за ростом и дифференцировкой тканей. При оптимизации хирургического лечения КРР необходимо учитывать основные патогенетические звенья развития мембранной патологии, ингибирования процессов биоэнергетики и нарушение систем управления гомеостатической функции организма.

**Перспективы дальнейших исследований.** Планируется изучить активность некоторых ферментов энергетического обмена (сукцинатдегидрогеназы, малатдегидрогеназы, изоцитратдегидрогеназы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы) в крови больных КРР.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ермолов А.С. Выбор метода хирургического лечения обтурационной непроходимости при опухолях ободочной кишки / А.С. Ермолов, Э.П. Рудин, Д.Д. Юн // Хирургия. – 2004, №2. – С. 4-7.
2. Ефимов Г.А. Осложненный рак ободочной кишки / Г.А. Ефимов, Ю.М. Ушаков. – М: Медицина. – 1984. – 152 с.
3. Зюсс Р. Рак: эксперименты и гипотезы / Р. Зюсс, В. Кинцель, Дж.Д. Скринберг. – М.: Мир, 1977. – 363 с.
4. Кузьмин С.Д. Биохимия митотического цикла опухолевых клеток / С.Д. Кузьмин. – Киев: Наукова думка, 1984. – 172 с.
5. Лившиц В.М. Биохимические анализы в клинике / В.М. Лившиц, В.И. Сидельникова. – М.: Триада – X, 2002. – 202 с.
6. Пахомов Г.В. Выбор объема оперативного вмешательства при обтурационной непроходимости ободочной кишки / Г.В. Пахомов, Н.С. Утешев, Т.Г. Подловченко // Хирургия. – 2003. – №6. – С. 55-59.
7. Савина И.А. Показатели выживаемости больных раком ободочной кишки с отдаленными метастазами после операции различного объема / И.А. Савина, В.М. Моисеенко, С.В. Васильев, Н.Н. Симонов // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49, №3. – С. 340-346.
8. Ткач С.М. Колоректальный рак: распространенность, основные факторы риска и современные подходы к профилактике / С.М. Ткач, А.Ю. Йоффе // Украинский терапевтический журнал. – 2005. – №2. – С. 83-88.
9. Шулуток А.М. Первичные одномоментные операции при опухолевой толстокишечной непроходимости / А.М. Шулуток, А.Ю. Моисеев, В.Ю. Зубков // Рос. Медицинский журнал. – 2003. – №2. – С. 22-26.

УДК 616.351-006-089

## СОСТОЯНИЕ МОНИТОРИНГОВЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Перепада С.В.

**Резюме.** У больных (n=87) колоректальным раком (КРР) при разных стадиях (I-IV) заболевания в сыворотке крови исследованы активности следующих ферментов: аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, гамма-глутаматтранспептидазы, щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, также определено содержание общего билирубина, глюкозы, мочевины, креатинина, общего белка, холестерина, триацилглицеринов и альбуминов. Результаты изучения состояния мониторинговых показателей у больных КРР выявили полиорганные нарушения метаболических процессов, в основе которых лежит мембранная патология. Ведущими патогенетическими звеньями мембранной патологии при

условии развития канцерогенеза являются ингибирование биоэнергетики, восстановительных синтезов в организме и активация катаболических процессов.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, метаболические показатели.

**УДК** 616.351-006-089

### СТАН МОНІТОРИНГОВИХ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ НА КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК І ЇХ ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Перепада С.В.

**Резюме.** У хворих (n=87) на колоректальний рак (КРР) при різних стадіях (I-IV) захворювання у сироватці крові досліджені активності наступних ферментів: аланінової і аспарагінової амінотрансфераз, гама-глутаматтранспептидази, лужної фосфатази, креатинфосфокінази, лактатдегідрогенази, також визначено вміст загального білірубіна, глюкози, сечовини, креатиніну, загального білка, холестерину, триацилгліцеринів і альбумінів. Результати дослідження стану моніторингових показників у хворих на КРР виявили поліорганичні порушення метаболических процесів, в основі яких лежить мембранна патологія. Ведучими патогенетичними ланками мембранної патології при умові розвитку канцерогенеза є інгібування біоенергетики, відновних синтезів в організмі й активація катаболических процесів.

**Ключові слова:** колоректальний рак, метаболическі показники.

**UDC** 616.351-006-089

### STATE of MONITORING METABOLIC INDICES in PATIENTS with COLORECTAL CANCER and its PROGNOSTIC IMPORTANCE

Perepadya S.V.

**Summary.** In patients (n=87) receiving colorectal cancer (CRC) with different stages (I-IV) of illness in blood serum it was investigated fermentic activity of alanine and asparagine aminotransferases, gamma-glutamyltranspeptidase, alkaline phosphatase, creatinphosphokinase, lactatdehydrogenase, it was determined content of total bilirubin, glucose, urea, creatinine, total proteine, cholesterolin, triacylglycerin and albumines. Results of monitoring indices state research in patients with CRC detected polyorganic disturbances in metabolic processes, in base there is membrane pathology. Leading pathogenic links of membrane pathology under condition of development of carcinogenesis there are inhibition of biopower processes, synthesis reduction in organism and activation of catabolic processes.

**Key words:** colorectal cancer, metabolic indices.

Стаття надійшла 14.01.2011 р.

**УДК** 616.351-006-089

С.В. Перепада, А.С. Моисеенко, В.И. Жуков, О.В. Зайцева, О.В. Перепада

### ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГИСТОГОРМОНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОНКОЛОГИИ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)

Работа является фрагментом приоритетной научно-технической темы МОЗ Украины «Розробка технології хрономодульованої радіохемотерапії іноперабельних хворих на рак шийки матки і прямої кишки» (№ держреєстрації 0104U000166 від 2008 р.).

**Вступление.** Одной из актуальных проблем практической медицины является изучение эндогенных биологически-активных веществ липидной природы – простагландинов. Они включают большую группу метаболитов арахидоновой кислоты: классические простагландины,