

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОНКОЛОГИИ

УДК. 616.-006.6: 612.014.469

Ю.И. Бородин, М.С. Любарский, Ю.Э. Наров, В.В. Морозов, С.А. Фурсов

КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТОКСИКОЗА ПРИ НЕКОТОРЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

ГУ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, Новосибирск

В представленном исследовании обобщен опыт применения энтеросорбции углерод-минеральным препаратом с адсорбированным на нем метронидазолом у пациентов в послеоперационном периоде на фоне проводимой полихимиотерапии при онкологическом поражении молочной железы и толстой кишки. Доказательно представлена эффективность энтеросорбции в отношении купирования лабораторных и клинических проявлений эндотоксикоза; изложены вероятные механизмы энтеросорбции при онкологических заболеваниях.

Ключевые слова: эндотоксикоз, энтеросорбция, рак молочной железы, рак толстой кишки

Злокачественные новообразования относятся к численно возрастающим видам патологии. Наличие опухоли в организме человека – одно из наиболее часто встречающихся и летально заканчивающихся состояний, несмотря на внушительный арсенал современных средств, – лучевую терапию, химиотерапию, иммунотерапию, гормонотерапию. В настоящее время выявлено около 150 видов раковых заболеваний.

Наличие у человека злокачественной опухоли сопровождается выраженной в различной степени эндогенной интоксикацией [1]. Эндотоксикоз как стадийный процесс имеет определенные особенности в зависимости от инициирующего заболевания или повреждения на ранних стадиях своего развития, но постепенно, по мере развития вторичной аутоагрессии, приобретает универсальный характер [2]. Эндотоксемия при онкологических заболеваниях имеет смешанную природу и обусловлена иммунодепрессией, усилением патологических процессов, поражением или нарушением функции органов детоксикации, повреждающим действием лучевой терапии, применением цитостатических препаратов [4].

В онкологической практике, как правило, мы сталкиваемся с развернутыми клинически манифестирующими стадиями эндотоксикоза, когда механизмы его развития и поддержания становятся универсальными. Исходя из этих соображений, мы подбирали способы борьбы с эндотоксикозом, обладающие универсальностью, надежностью и доступностью. Вне всяких сомнений, – разговор идет об энтеросорбции. На рис. 1 представлены основные механизмы энтеросорбции сорбентом СУМС-1 в порядке их развития.

Основные принципы сорбентной терапии и естественного лимфодренажа тканей во многом сходны. Сорбентные препараты, введенные в организм, принимают на себя такие функции лимфатической системы, как дренажная, детоксикационная, защитная и др. [3]. Подобный эффект является несомненно востребованным, особенно в условиях хронического эндотоксикоза у онкобольных.

Данные предпосылки определили выбор универсального метода коррекции эндотоксикоза – энтеросорбции. Ее эффекты оценивались в условиях, когда хроническая онкологическая интоксикация потенцировалась побочными эффектами полихимиотерапии (ПХТ). Выполненные нами исследования проводились в двух направлениях: первое – это коррекция эндотоксикоза на фоне полихимиотерапии у больных раком молочной железы, второе – коррекция эндотоксикоза у больных, оперированных по поводу рака толстой кишки, на фоне курса адъювантной полихимиотерапии.

Первый цикл работ по применению сорбционных препаратов в онкологической клинике был проведен на базе ГУЗ Новосибирского областного онкологического диспансера (главный врач – кандидат медицинских наук Наров Ю.Э.). С целью изучения влияния искусственных сорбентов и препаратов на их основе на клинические проявления эндотоксикоза у больных раком молочной железы на фоне полихимиотерапии были сформированы две группы исследования из 35 женщин с заболеваниями молочной железы. Возраст больных колебался в пределах 32–37 лет. Во всех случаях гистологически верифицирован диагноз рака молочной железы. У всех пациенток процесс был односторонним. Распространенность опухолевого процесса определялась Па–Шб стадиями. Женщинам была выполнена радикальная мастэктомия по Холстед–Мейеру с последующим курсом лечебной цитостатической полихимиотерапии по схемам: CMF, CAF, CAMF. Наиболее тяжелая токсическая ситуация развивалась после 1-го и 8-го дня (когда производилось введение сразу трех препаратов). Для уменьшения эндогенной интоксикации, развивающейся на фоне ПХТ, был применен углерод-минеральный сорбент СУМС-1 с адсорбированным на нем метронидазолом (у 18 пациенток). Препарат назначали *per os* в дозировке 1 г/кг/сут массы тела больной трижды в день за 30 мин до еды. Срок курса энтеросорбции составил 14 дней начиная с первого дня начала ПХТ. Контрольную группу сравнения составили 17 пациенток, которые получали только химиотерапевтические препараты.

Эффекты первого порядка

Сорбция патогенных бактерий и бактериальных токсинов
Сорбция эндогенных продуктов секреции и гидролиза
Раздражение рецепторных зон ЖКТ
Связывание газов
Сорбция БАВ нейропептидов, простагландинов, серотонина гистамина и др.
Сорбция ядов и ксенобиотиков, поступающих <i>per os</i>

Эффекты второго порядка

Профилактика вторичного инфицирования
Противовоспалительное действие
Купирование отека стенки кишечника
Улучшение микрогемолимфоциркуляции стенки кишки
Устранение метеоризма
Стимуляция моторики кишечника

Итого

активная детоксикация организма
блок биологического фактора
разрешение эндотоксикоза
восстановление реактивности

Рис. 1. Эффекты сорбента СУМС-1 при энтеральном применении у онкологических пациентов

По выполненным результатам лабораторных исследований периферической крови у больных, получавших ПХТ по поводу рака молочной железы, были получены следующие результаты. Динамика количества эритроцитов в контрольной группе была отрицательной, а в основной – положительной. В группе пациенток, получавших ПХТ без энтеросорбции, концентрация гемоглобина достоверно снижалась к 9-м сут. У больных основной группы снижение исследуемого показателя было недостоверным. В контрольной группе пациенток отмечалось достоверное снижение тромбоцитов в периферической крови к 9-м сут до $183,5 \pm 1,4 \times 10^3/\text{мкл}$. При применении энтеросорбции тромбоцитопению удалось купировать. Указанный показатель в основной группе составил $215,6 \pm 9,2 \times 10^3/\text{мкл}$ по сравнению с исходным $221,9 \pm 6,2 \times 10^3/\text{мкл}$. В контрольной группе количество лейкоцитов в периферической крови достоверно снижалось в процессе лечения с $4,21 \pm 0,42 \times 10^9/\text{л}$ до $2,58 \pm 0,13 \times 10^9/\text{л}$. При применении углерод-минерального комбинированного препарата СУМС-1М на фоне ПХТ снижение лейкоцитов в крови отмечалось, но было недостоверным.

За период курса ПХТ в контрольной группе произошло достоверное снижение общего белка с $77,11 \pm 2,20$ г/л до $69,45 \pm 2,37$ г/л, а в основной группе данный показатель остался прежним – $72,56 \pm 2,16$ г/л.

В контрольной группе был зарегистрирован достоверный рост мочевины с $4,81 \pm 0,25$ до $6,56 \pm 0,73$ ммоль/л. А при использовании сорбента СУМС-1М энтерально параллельно курсу ПХТ, наоборот, уровень мочевины имел тенденцию к понижению – с $4,21 \pm 0,29$ ммоль/л до $3,82 \pm 0,48$ ммоль/л. В контрольной группе на фоне ПХТ зарегистрирован рост АлТ в плазме крови в 3,1 раза от исходного. Уровень АсТ также повышался на 66%. Проведение курса энтеросорбции обеспечило незначительный недостоверный прирост содержания АлТ и снижение уровня АсТ. На фоне проведения курса ПХТ отмечалось достоверное повышение концентрации общего и прямого билирубина. При применении комбинированного сорбционного препарата динамика этих параметров была недостоверной по сравнению с исходными цифрами.

Показательным критерием проявления эндотоксикоза у больных раком молочной железы, получающих полихимиотерапию, выступают клинические симптомы интоксикации – тошнота, рвота. Пациенток контрольной группы в $85,0 \pm 7,98\%$ случаев беспокоила тошнота, а у $70,0 \pm 10,20\%$ больных возникала рвота. Прием на фоне ПХТ комбинированного сорбционного препарата СУМС-1М позволил значительно уменьшить частоту появления тошноты (до $20,0 \pm 8,94\%$) и рвоты ($15,0 \pm 7,98\%$) у больных основной группы. Важным моментом, характеризующим протективное действие сорбционного препарата,

представляется снижение дозы анальгетиков в основной группе больных. У пациенток, получавших на фоне ПХТ сорбент СУМС-1М, не потребовалось назначения и проведение гормонотерапии ни в одном случае. Так же у больных данной группы отсутствовало такое грозное осложнение, как энтерит, в то время как в контрольной группе выраженные клинические проявления энтерита отмечены у 4 пациенток.

Вторая часть исследований была проведена среди больных раком толстой кишки. Были выполнены радикальные операции на толстой кишке 46 пациентам. В зависимости от способа коррекции эндотоксикоза пациенты были разделены на две группы.

В контрольную группу вошли 24 больных, которым в послеоперационном периоде был выполнен первый курс адьювантной полихимиотерапии по схеме: Лейковорин $25 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела в/в капельно в течение 35–45 мин; через час после окончания его инфузии вводили 5-фторурацил $425 \text{ мг}/\text{м}^2$ поверхности тела в/в капельно в течение 50–60 мин. Полихимиотерапию проводили в течение 5 дней; во время ПХТ больным выполняли инфузионную терапию в объеме 800–1200 мл/сут солевых растворов.

Основная группа была сформирована из 22 пациентов, которым после радикальной операции на толстой кишке за три дня до начала адьювантной полихи-

миотерпии начали давать комбинированный сорбционный препарат СУМС-1М *per os* из расчета 1,5–2 г/кг/сут в три приема.

При изучении общего анализа крови (табл. 1) в контрольной группе наблюдалась отрицательная динамика числа эритроцитов и уровня гемоглобина – достоверное снижение указанных параметров после курса полихимиотерапии. В основной группе колебания красной крови носили малозначительный характер на протяжении всего срока наблюдения. Ярким показателем проявления гематологической токсичности адъювантной полихимиотерапии у больных раком толстой кишки явилась динамика числа тромбоцитов. В контрольной группе регистрировалась достоверная отрицательная динамика указанного показателя во все сроки наблюдения. При использовании препарата СУМС-1М достоверно значимых отклонений от исходного уровня тромбоцитов не наблюдали. При изучении динамики СОЭ в контрольной и основной группах больных отмечался рост исследуемого показателя, но с разным темпом.

По окончании первого курса полихимиотерапии уровень СОЭ в контрольной группе возрос в 5,7 раза, в то время как в основной группе увеличение СОЭ произошло в эти же сроки лишь в 2,9 раза. При исходно одинаковом уровне лейкоцитоза в группах исследования в послеоперационном периоде был зарегистрирован достоверный умеренный прирост лейкоцитоза приблизительно до схожих цифр. В последующем в контрольной группе произошло резкое снижение числа лейкоцитов периферической крови (в 2,5 раза); в основной группе также имела отрицательная динамика. Однако после окончания полихимиотерапии количество лейкоцитов у пациентов основной группы превышало таковое в контрольной группе в 1,7 раза и находилось в рамках нормы.

Исходный уровень общего белка сыворотки крови (табл. 2) в группах исследования находился в пределах нормы. В послеоперационном периоде в контрольной группе достоверно значимой динамики не отмечено, а в основной группе наблюдался постепенный прирост уровня общего белка. При традиционных способах купирования эндотоксикоза также было отмечено досто-

верное снижение уровня альбумина сыворотки крови во все сроки наблюдения. При использовании сорбционных методик на 3-ьи сут полихимиотерапии и по окончании первого курса полихимиотерапии имелся достоверный прирост исследуемого показателя. После ПХТ уровень альбумина в основной группе был выше в 1,6 раза, чем в контрольной.

В контрольной группе к окончанию первого курса полихимиотерапии мочевины выросла в 1,4 раза. В основной группе происходило стойкое снижение изучаемого параметра и к моменту окончания полихимиотерапии уровень мочевины снизился в 1,2 раза. Наибольший темп прироста АлТ и АсТ был зафиксирован в сроки проведения полихимиотерапии и по окончании курса ПХТ. При использовании препарата СУМС-1М удалось добиться колебаний уровней обоих ферментов в пределах границ нормы.

По завершении первого курса полихимиотерапии концентрация АлТ в контрольной группе была в 2 раза выше, чем в основной, а АсТ было увеличено в 1,8 раза. Концентрация общего билирубина в контрольной группе плавно увеличивалась, превышая установленную норму к концу полихимиотерапии. Колебания данного показателя у пациентов основной группы происходили внутри рамок нормы. По окончании курса полихимиотерапии концентрация общего билирубина в плазме крови пациентов с традиционными способами коррекции эндотоксикоза превышала уровень этого метаболита у пациентов основной группы в 1,4 раза.

В контрольной группе на 3-ьи сут полихимиотерапии уровень молекул средней массы с длиной волны 254 нм (табл. 3) превышал значение нормы, а после курса полихимиотерапии концентрация молекул средней массы с длиной волны 280 нм также вышла за пределы нормы. В основной группе после выполнения радикальной операции и в начале курса полихимиотерапии наблюдали незначительный прирост уровней молекул средней массы с длиной волны 254 нм и 280 нм. Назначение комбинированного сорбционного препарата позволило уменьшить содержание молекул средней массы с длиной волны 254 нм и 280 нм в плазме крови пациентов. По окончании первого курса полихимиотерапии в

Таблица 1

Динамика показателей общего анализа крови у пациентов при различных способах коррекции эндотоксикоза ($M \pm m$)

Показатель	Группы	Сроки			
		до операции	до ПХТ	3-ьи сут ПХТ	после ПХТ
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	Контроль	3,13 \pm 0,1	2,85 \pm 0,05 ²	2,83 \pm 0,16 ²	2,65 \pm 0,15 ²
	Основная	3,21 \pm 0,1	2,71 \pm 0,12 ²	2,92 \pm 0,05	3,26 \pm 0,1 ¹
Гемоглобин (г/л)	Контроль	102,4 \pm 2,9	95,9 \pm 3,1	99,1 \pm 2,2	89,6 \pm 3,5 ²
	Основная	101 \pm 3,6	94,1 \pm 2,7	96,3 \pm 4,6	104,5 \pm 2,9 ¹
Тромбоциты ($\times 10^3/мкл$)	Контроль	184,5 \pm 10,8	145,9 \pm 12,4 ²	139,1 \pm 16,8 ²	105,1 \pm 20,2 ²
	Основная	190,9 \pm 13,9	149,6 \pm 14,9	165,9 \pm 22,2	210,6 \pm 9,9 ¹
СОЭ (мм/ч)	Контроль	4,9 \pm 1,8	16,6 \pm 2,4 ²	22,4 \pm 3,3 ²	28,1 \pm 4,1 ²
	Основная	4,8 \pm 1,4	17,1 \pm 1,9 ²	19,5 \pm 2,7 ²	14,2 \pm 2,5 ^{1,2}
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	Контроль	9,21 \pm 0,32	11,68 \pm 0,23 ²	8,49 \pm 0,33	3,66 \pm 0,25 ²
	Основная	8,95 \pm 0,41	12,34 \pm 0,3 ²	6,65 \pm 0,28 ^{1,2}	6,22 \pm 0,24 ^{1,2}

Таблица 2

Динамика показателей биохимического анализа крови у пациентов при различных способах коррекции эндотоксикоза (M±m)

Показатель	Группы	Сроки			
		до операции	до ПХТ	3-ьи сут ПХТ	после ПХТ
Общий белок крови (г/л)	Контроль	62,25±3,1	59,6±2,32	61,21±2,91	63,52±3,05
	Основная	61,16±2,16	60,89±2,78	63,52±2,11	65,61±1,98 ²
Альбумин сыворотки крови (г/л)	Контроль	38,15±2,9	35,31±2,64	31,89±3,01 ²	26,97±2,65 ²
	Основная	37,86±3,44	36,15±3,18	40,11±3,5 ¹	42,24±3,98 ¹
Мочевина (ммоль/л)	Контроль	5,83±0,54	6,68±0,35	7,43±0,46 ²	8,16±0,73 ²
	Основная	6,21±0,66	7,49±0,75	6,12±0,29 ¹	5,42±0,31 ^{1,2}
Аланинамино-трансфераза (Ед)	Контроль	22,45±3,03	27,11±4,15	46,17±4,91 ²	59,73±3,68 ²
	Основная	25,29±4,21	29,12±3,69	23,23±4,25 ¹	29,46±3,15 ¹
Аспартатамино-трансфераза (Ед)	Контроль	29,94±4,23	35,16±4,99	54,44±5,27 ²	60,79±5,45 ²
	Основная	28,12±3,14	29,88±3,98	30,26±6,13 ¹	32,91±8,05 ¹
Общий билирубин (ммоль/л)	Контроль	17,22±0,97	18,98±1,45	20,37±2,3	23,32±2,87 ²
	Основная	16,62±1,26	17,54±1,95	15,01±1,49 ¹	16,33±1,81 ¹

Примечание. Единицей отмечены величины, достоверно отличающиеся от контрольных; двойкой – величины, достоверно отличающиеся от исходных данных.

контрольной группе уровень молекул средней массы с длиной волны 254 нм превышал аналогичный показатель в основной группе в 1,5 раза, а концентрация молекул средней массы с длиной волны 280 нм была больше в 1,2 раза.

Наблюдаемые нами изменения в лабораторных анализах логично отразились в динамике основных клинических симптомов интоксикации. По всем учетным признакам (за исключением лихорадки) имелись достоверные отличия. Количество пациентов, страдающих от диареи, было уменьшено в 7 раз; проявления астении в основной группе исследования уменьшились в 2 раза; частота возникновения тошноты снизилась в 2,4 раза; встречаемость лихорадки – в 1,8 раза.

На рис. 2 представлены некоторые механизмы формирования сочетанного эндотоксикоза у больных раком толстой кишки на фоне полихимиотерапии. Как мы видим, на исходно существующие токсико-анемический и астенический синдромы, частично компенсированные в порядке предоперационной подготовки пациентов и в послеоперационном периоде, наслаиваются гематологический и желудочно-кишечный интоксикационные синдромы, обусловленные цитотоксическими эффектами химиопрепаратов и их метаболитов. Отсутствие значимого блока на этом пути и обуславливает прогресси-

рование явлений эндотоксикоза. Стандартная программа терапии, реализуемая в период проведения полихимиотерапии, не способна существенно препятствовать развитию и прогрессированию эндотоксикоза. Назначение в программном лечении комбинированного сорбционного препарата СУМС-1М оказывает выраженный протективный эффект, блокирующий потенцирование существующих токсических влияний опухоли на организм препаратами для химиотерапии.

Говоря о сорбционных технологиях, использованных в нашем исследовании, мы имеем в виду, во-первых, сорбционную активность энтеросорбента СУМС-1, которая выражается в сорбции опухолевых токсических метаболитов, продуктов обмена веществ (в частности, белкового обмена), метаболитов химиопрепаратов, биологически активных веществ (медиаторов воспаления), газов. Кроме того, имеется важный момент, заключающийся в механическом раздражении стенки кишки, что способствует восстановлению нормальной моторики толстой кишки в послеоперационном периоде. Этими моментами представлены базовые механизмы действия энтеросорбции. Вторым действующим началом является химический препарат, адсорбированный на поверхности углеродминерального сорбента. Пролонгированное действие метронидазола в просвете кишечной труб-

Таблица 3

Динамика уровня молекул средней массы (у. е.) у пациентов при различных способах коррекции эндотоксикоза (M±m)

Группы	Длина волны	Сроки			
		до операции	до ПХТ	3-ьи сут ПХТ	после ПХТ
Контроль	254 нм	0,17±0,012	0,22±0,02	0,29±0,015 ²	0,32±0,018 ²
	280 нм	0,26±0,019	0,29±0,022	0,37±0,03 ²	0,43±0,029 ²
Основная	254 нм	0,19±0,011	0,21±0,025	0,24±0,026 ^{1,2}	0,22±0,019 ¹
	280 нм	0,31±0,022	0,32±0,032	0,37±0,025 ²	0,36±0,022 ¹

Примечание. Единицей отмечены величины, достоверно отличающиеся от контрольных; двойкой – величины, достоверно отличающиеся от исходных данных.

ки обеспечивает противовоспалительное влияние на стенку кишки, антимикробное действие и стимуляцию фагоцитарной активности лейкоцитов (рис. 3).

Последний эффект представляется существенным слагаемым регионарных систем защиты организма против ряда альтерирующих факторов. Особенную ценность приобретает указанный момент при длительном нахождении организма в условиях хронической интоксикации и хронического воспаления (параанкротное воспаление). В целом сложение вышеперечисленных эффектов и определяет потенцирование лечебных воздействий сорбента и метронидазола на течение эндотоксикоза при онкологической патологии на фоне полихимиотерапии, что и проявляется яркой положительной динамикой клинических и лабораторных критериев, изученных в нашем исследовании.

Таким образом, энтеросорбция является простой и надежной методикой коррекции существующего эндотоксикоза у больных онкологического профиля, усугубляемого побочным действием химиопрепаратов. Предложенная методика доступна практически во всех медицинских уч-

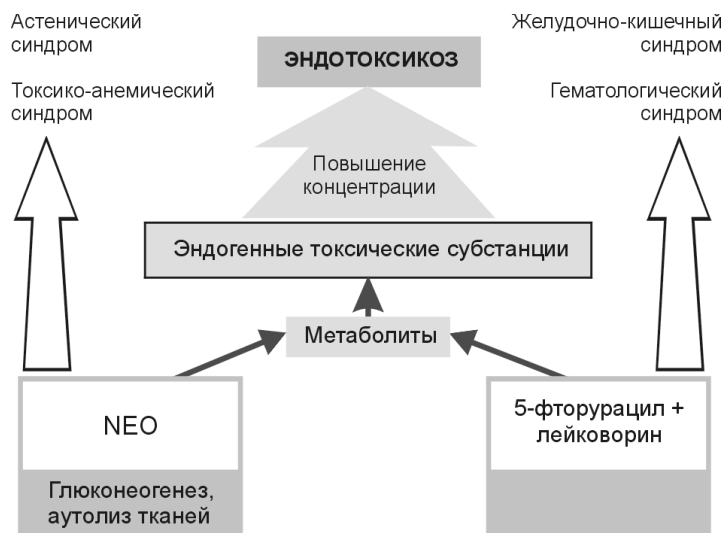


Рис. 2. Некоторые механизмы формирования эндотоксикоза при раке толстой кишки на фоне полихимиотерапии

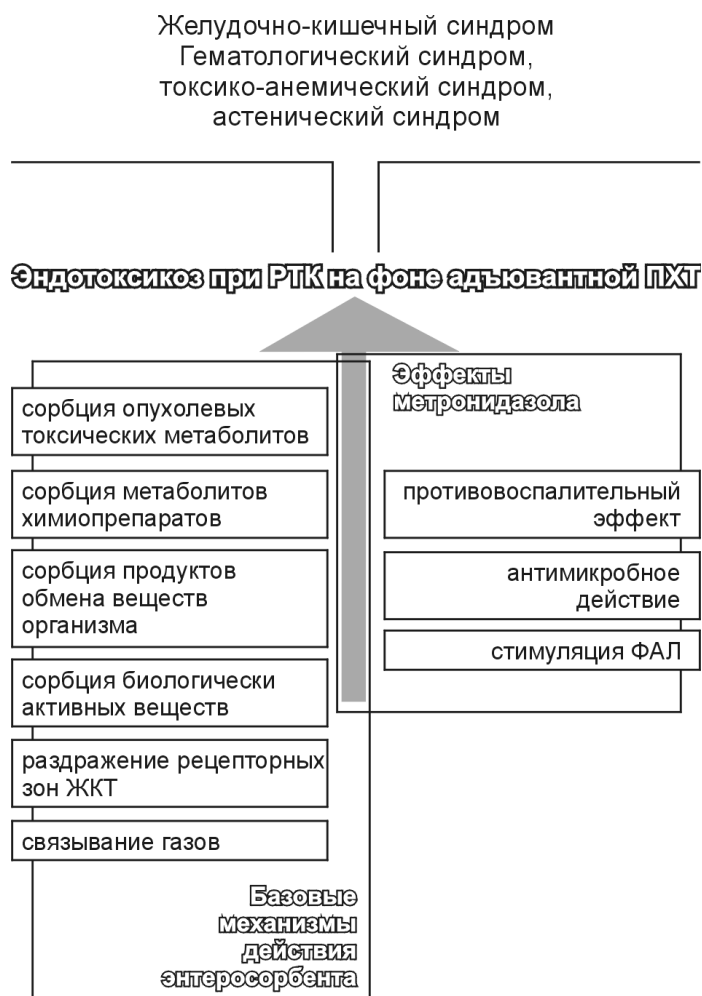


Рис. 3. Вероятные механизмы действия комбинированного сорбционного препарата СУМС-1М при онкологических заболеваниях

реждениях и не обладает отрицательными побочными действиями.

CORRECTION OF ENDOTOXEMIA UNDER SOME ONCOLOGICAL DISEASES

Yu.I. Borodin, M.S. Lyubarski, Yu.E. Narov, V.V. Morozov, S.A. Fursov

The experience of the carbon – mineral drug with adsorbed Metronidazolium treatment of the post-surgical patient with oncological lactiferous gland and colon damage against a background of carried out polychemotherapy has been summarized into the represented research. The efficiency of enterosorbition concerning endotoxemia laboratory and clinical manifestations arresting has been definitively revealed. The possible mechanisms

of enterosorbition under oncological diseases have been represented.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Корытова Л.И.* Показания к лучевой терапии у больных раком ободочной кишки / Л.И. Корытова // Практическая онкология. 2000. № 1. С. 37.
2. *Малахова М.Я.* Метод регистрации эндогенной интоксикации / М.Я. Малахова. 1995. 35 с.
3. Патогенетические подходы к лимфокоррекции в клинике / Ю.И. Бородин, М.С. Любарский, А.В. Ефремов и др. Новосибирск, 1997. 183 с.
4. *Чиссов В.И.* Избранные лекции по клинической онкологии / В.И. Чиссов, С.Л. Дарьялова. М., 2000. 735 с.