

УДК 618.146-006.6:616-099:612.015

**ИЗУЧЕНИЕ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ С МЕТАСТАЗАМИ И БЕЗ МЕТАСТАЗОВ****Неродо Г.А., Горошинская И.А., Калабанова Е.А., Качесова П.С.***ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: rnoi@list.ru*

Проведено изучение содержания молекул средней молекулярной массы в крови больных раком шейки матки с метастазами и без метастазов для оценки уровня эндотоксемии. С целью сравнения детоксикационного потенциала крови у больных раком шейки матки с метастазами и без метастазов определяли эффективную концентрацию и резервную связывающую способность альбумина у данных категорий больных. У больных раком шейки матки с метастазами повысилась чувствительность белков к протеолизу. У всех больных раком шейки матки наблюдалось изменение физико-химических свойств и снижение функциональной активности альбумина (у больных с метастазами в большей степени) при сравнении с группой доноров. Проведен анализ значений коэффициента интоксикации и индекса токсичности у больных раком шейки с метастазами и находящихся в ремиссии. Выявлено, что у больных раком шейки матки с метастазами синдром эндогенной интоксикации более выражен, чем у больных раком шейки матки без метастазов.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, метастазы, эндотоксемия**STUDY OF ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME IN CERVICAL CANCER PATIENTS WITH AND WITHOUT METASTASES****Nerodo G.A., Goroshinskaya I.A., Kalabanova E.A., Kachesova P.S.***Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: rnoi@list.ru*

Medium molecular weight molecules in blood of cervical cancer patients with and without metastases were studied to evaluate endotoxemia level. Efficiency concentration and reserve binding capacity of albumin were determined in cervical cancer patients with and without metastases in order to compare detoxifying capacity of their blood. Proteins' sensitivity to proteolysis increased in cervical cancer patients with metastases. Changes in the physical and chemical properties, as well as decrease in functional activity of albumin, were found in all cervical cancer patients (in patients with metastases mostly) in comparison with donors. Coefficient of intoxication and toxicity index in cervical cancer patients with metastases and in remission were analyzed. Endogenous intoxication syndrome was more pronounced in cervical cancer patients with metastases than in patients without metastases.

**Keywords:** cervical cancer, metastases, endotoxemia

Известно, что среди онкогинекологических заболеваний рак шейки матки (РШМ) занимает второе место по заболеваемости и второе место в структуре смертности от рака женщин в возрасте до 45 лет [8]. В настоящее время тенденцией является рост заболеваемости раком шейки матки среди молодых женщин в возрасте 15–24 лет в 4 раза, в возрасте 25–34 лет – в 2,5 раза [1]. По данным Международной федерации акушеров и гинекологов не менее 25% молодых женщин умирают от прогрессирования заболевания в первый же год после установления диагноза рака шейки матки [1]. Чаще всего больные погибают от рецидивов и метастазов. Прогноз течения заболевания у больных раком шейки матки с метастазами крайне неблагоприятный. Как правило, лечение больных с отдаленными метастазами малоэффективно.

Синдром эндогенной интоксикации характеризуется повреждением клеточных структур, что приводит к метаболическим и функциональным расстройствам. Данный синдром относится к числу наиболее распространенных в клинической практике и является одним из факторов формирова-

ния полиорганной и полисистемной недостаточности, что определяет, в конечном итоге, исход заболевания [6]. В структуре клинических проявлений опухолевой болезни синдром эндогенной интоксикации занимает одно из ведущих мест [5].

Согласно современным представлениям, развитие многих патологических процессов связано с усилением свободнорадикальных реакций, приводящих к окислительному повреждению различных биомолекул. Известна связь свободнорадикальных механизмов с процессами малигнизации и метастазирования. Метаболиты свободнорадикального окисления липидов и белков являются эндотоксинами. Продукты перекисного окисления липидов (альдегиды, диальдегиды, эпоксиды и др.) ингибируют синтез белков, активность многих ферментов, способствуют повышению свертываемости крови, вызывают окислительную деструкцию белков, повреждают ДНК. Окисление белков повышает чувствительность белковых молекул к протеолизу, что приводит к их деградации и образованию токсических фрагментов, в том числе, молекул средней массы.

Определение молекул средней массы (МСМ) считается универсальным биохимическим маркером эндотоксемии [7]. Пул МСМ принято делить на две группы: вещества низкой и средней молекулярной массы, представляющие в основном вещества небелкового происхождения и олигопептиды (среднемолекулярные пептиды) с молекулярной массой не более 10–15 кД. К веществам низкой и средней молекулярной массы относят: продукты нормального обмена в высоких концентрациях (лактат, пируват, креатинин, мочевины, фосфолипиды и их дериваты и др.); продукты нарушенного обмена (альдегиды, кетоны, производные глюкуроновых и карбоновых кислот); иммунологически чужеродные продукты расщепления пластического материала (продукты неограниченного протеолиза); продукты свободно-радикального окисления, накапливающиеся в превышающих норму концентрациях. Олигопептидная составляющая включает в себя регуляторные и нерегуляторные пептиды, к последним относятся, в основном, вещества, образовавшиеся в результате аутолиза, ишемии, гипоксии органов, процессов неограниченного протеолиза.

В организме функционирует система детоксикации, способствующая нейтрализации и выведению агрессивных агентов. Основным белком, связывающим активные и токсические соединения, попадающие в кровь, и транспортирующим их к органам детоксикации (почки, печень) является альбумин. Он образует комплексы с биологически активными веществами, не позволяя им проявлять чрезмерную активность [4]. За счет высокого содержания дикарбоновых аминокислот, лизина и глицина, среднемолекулярные пептиды способны к агрегации и образованию прочных комплексов с альбумином [6].

Изучение показателей, отражающих степень эндогенной интоксикации организма, а также функционирование системы детоксикации может способствовать разработке мер профилактики токсических проявлений у онкологических больных, улучшить переносимость специального лечения и повысить качество жизни пациентов.

### Цель исследования

Изучить особенности синдрома эндогенной интоксикации у больных раком шейки матки с метастазами и без метастазов.

### Материалы и методы исследования

В проведенное исследование были включены 56 больных раком шейки матки IIВ-IV стадии, в возрасте от 29 до 73 лет (средний возраст –  $47 \pm 2,6$  лет),

ранее прошедших лечение (комплексное, комбинированное либо химиолучевое) в стационаре ФГБУ РНИОИ МЗ РФ. Из них у 27 пациенток на момент обследования были выявлены регионарные и отдаленные метастазы (время до выявления метастазов от 6 месяцев до 7 лет), эти больные составили основную группу. Пациентки, находящиеся в ремиссии на момент обследования, вошли в контрольную группу, всего – 29 человек. Группа доноров состояла из 19 условно здоровых женщин без онкопатологии в возрасте от 27 лет до 61 года (средний возраст –  $45 \pm 2,4$  года).

Об уровне эндотоксинов судили по накоплению в депротеинизированной плазме крови веществ средней молекулярной массы с регистрацией при  $\lambda$  254 нм и  $\lambda$  280 нм (МСМ<sub>254</sub> и МСМ<sub>280</sub>). Детоксикационный потенциал крови оценивали по уровню общей и эффективной концентрации альбумина (соответственно ОКА и ЭКА). Степень сорбции токсических лигандов оценивали по отношению ЭКА/ОКА · 100%, что соответствует отношению свободных связей пула молекул альбумина к общему количеству его связей и отражает долю резервных связей альбумина (связывающая способность альбумина, ССА) [7]. Рассчитывали предложенный В.Б. Гавриловым коэффициент интоксикации (КИ) [2], отражающий баланс между накоплением и связыванием токсических лигандов по формуле  $КИ_{МСМ/ЭКА} = (МСМ_{254}/ЭКА) \cdot 1000$ , и индекс токсичности ИТ = ОКА/ЭКА – 1, характеризующий функциональное состояние альбумина (сорбционную способность), зависящее от конформационных изменений молекулы [4].

Статистическую обработку достоверности полученных данных проводили, используя параметрический t-критерий Стьюдента и непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

### Результаты исследования и их обсуждение

Исследование уровня токсических лигандов средней молекулярной массы (таблица) показало, что у больных с метастазами уровень фракции, регистрируемой при 254 нм, не изменялся, а пул МСМ<sub>280</sub> возрос на 14,6% ( $p < 0,05$ ) по сравнению со значениями в контрольной группе и на 16,0% ( $p < 0,05$ ) со значениями в группе доноров. У больных раком шейки матки без метастазов достоверных изменений в содержании МСМ выявлено не было.

Выявлено, что содержание альбумина (ОКА) у больных раком шейки матки снижено по сравнению со значением в группе доноров: у больных с метастазами – на 8,6% ( $p < 0,01$ ), у больных без метастазов – на 10,7% ( $p < 0,01$ ). Однонаправленно в обеих группах больных изменялись показатели эффективной концентрации и резервной связывающей способности альбумина (ЭКА и ССА). Так, на фоне незначительного снижения ОКА, его эффективная концентрация уменьшилась на 36,6% ( $p < 0,001$ ) в основной группе и на 32,6% ( $p < 0,001$ ) в контрольной, а связывающая способность – на

32,9% ( $p < 0,001$ ) и 27,8% ( $p < 0,001$ ) соответственно. Несмотря на то, что в обеих группах обследованных больных повышения пула МСМ<sub>254</sub> не происходило, коэффициент интоксикации у них возрастал. При этом наблюдалась тенденция к достоверному росту среднего значения коэффициента интоксикации у больных раком шейки матки с метастазами по отношению к значению в контрольной группе. В основной группе значение коэффициента интоксикации выросло на 60% ( $p < 0,001$ ), в контрольной группе – на 36,7% ( $p < 0,001$ ) по отношению к значениям в группе доноров. Индекс токсичности в большей степени повышался у больных с метастазами, превысив значения в группе доноров почти в 5,4 раза ( $p < 0,001$ ). У больных без метастазов данный показатель вырос в 4,0 раза ( $p < 0,001$ ) по отношению к норме и оказался на 25% ниже значений в основной группе ( $p < 0,05$ ).

продуктов протеолиза, относят небелковые вещества нормального и аномального метаболизма [6]. В нашем исследовании не было выявлено увеличения уровня данной фракции МСМ в плазме крови, видимо, на данном этапе у больных раком шейки матки как контрольной, так и основной группы, не происходило значительного усиления катаболических процессов. Однако у больных раком шейки матки с метастазами все же наблюдается усиление деградации белков. Поскольку интенсивность УФ-поглощения депротенизированной плазмы при 280 нм определяется главным образом наличием ароматических хромофоров, увеличение оптической плотности пула МСМ<sub>280</sub>, очевидно, происходит вследствие накопления в плазме крови тирозин- и триптофансодержащих пептидов. Причиной этого может быть потеря белками ароматических аминокислот в результате окислительной модификации и фрагментации молекул.

#### Показатели эндогенной интоксикации у больных раком шейки матки

Группы	Альбумин (г/л)			МСМ (усл.ед.)		Коэффициент интоксикации (МСМ <sub>254</sub> /ЭКА) · 1000	Индекс токсичности (ОКА/ЭКА-1)
	ОКА	ЭКА	ССА (ЭКА/ОКА) · 100%	254 нм	280 нм		
Доноры n = 19	45,6 ± 0,73	40,2 ± 1,93	90,5 ± 2,1	0,272 ± 0,006	0,218 ± 0,007	6,7 ± 0,18	0,125 ± 0,031
Больные РШМ с метастазами n = 27	41,7 ± 0,81 p < 0,01	25,5 ± 0,96 p < 0,001	60,7 ± 2,09 p < 0,001	0,269 ± 0,009 p <sub>1</sub> > 0,1	0,261 ± 0,015 p < 0,05	10,7 ± 0,65 p < 0,001	0,671 ± 0,068 p < 0,001
Больные РШМ без метастазов n = 29	40,7 ± 0,6 p < 0,01 p <sub>1</sub> > 0,1	27,1 ± 0,71 p < 0,001 p <sub>1</sub> > 0,1	65,3 ± 2,09 p < 0,001 p <sub>1</sub> > 0,1	0,255 ± 0,007 0,05 < p < 0,1 p <sub>1</sub> > 0,1	0,223 ± 0,008 p > 0,1 p <sub>1</sub> < 0,05	9,1 ± 0,39 p < 0,001 0,05 < p <sub>1</sub> < 0,1	0,504 ± 0,037 p < 0,001 p <sub>1</sub> < 0,05

Примечание. Достоверность различий: p – по сравнению со значениями в группе доноров; p<sub>1</sub> – по сравнению со значениями в основной группе.

Уровень МСМ является интегральным показателем нарушений метаболизма и отражает, прежде всего, патологические изменения белкового обмена. Накопление МСМ в крови зависит от интенсивности их образования с одной стороны, и от состояния органов и систем детоксикации, с другой. При патологических состояниях, включая онкогинекологические заболевания, концентрация МСМ становится достоверно выше (в 1,5–2 раза) нормальных значений [3, 9]. Фракция МСМ<sub>254</sub> является интегральным показателем содержания УФ-поглощающих веществ низкой и средней молекулярной массы, к которым, помимо

Как правило, при развитии злокачественных заболеваний наблюдается гипоальбуминемия, возникающая по причине плохого питания, усиленного катаболизма (раковая кахексия), замещения нормальной ткани печени опухолью. Несмотря на то, что нами было выявлено снижение общей концентрации альбумина в обеих группах больных раком шейки матки по отношению к донорам, она оставалась в пределах общепринятых норм (36–50 г/л). В то же время эффективная концентрация альбумина, характеризующая степень загрузки молекулы, и его связывающая способность, зависящая только от состояния связывающих центров

в молекуле, снизилось гораздо существеннее. Поскольку мы не обнаружили изменения в содержании МСМ у больных раком шейки матки, находящихся в стадии ремиссии, а у больных с метастазами увеличивалась концентрация только фракции МСМ<sub>280</sub>, то значительные изменения ЭКА и ССА, а также увеличение значений КИ и ИТ обусловлены либо загрузкой альбумина веществами, не принадлежащими пулу МСМ, либо изменением структурно-функциональных свойств этого белка в результате его модификации свободными радикалами.

### Выводы

При анализе полученных результатов, было выявлено, что у больных раком шейки матки с метастазами повысилась чувствительность белков к протеолизу, что привело к повышению фракции мелкодисперсных фрагментов, содержащих ароматические аминокислоты. При этом наблюдалось изменение физико-химических свойств и снижение функциональной активности основного транспортного белка плазмы крови – альбумина (у больных с метастазами в большей степени). Выявлена тенденция к росту среднего значения коэффициента интоксикации у больных раком шейки матки с метастазами по отношению к значению в контрольной группе. Индекс токсичности в большей степени возрастал у больных с метастазами, превысив значения в группе доноров почти в 5,4 раза ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, у больных раком шейки матки с метастазами синдром эндогенной интоксикации более выражен, чем у больных раком шейки матки без метастазов, что обусловлено, скорее всего, более агрессивным течением опухолевого заболевания.

### Список литературы

1. Важенин А.В., Жаров А.В., Шимоткина И.Г. Актуальные вопросы клинической онкогинекологии. – М.: ООО Фирма «СТРОМ», 2010. – С. 6–33.
2. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // Вопросы медицинской химии. – 1987 – Т. 33. – Вып. 1. – С. 118–122.
3. Горошинская И.А., Голотина Л.Ю., Бирюкова А.А., Нескубина И.В., Немашкалова Л.А., Шалашная Е.В., Качесова П.С. Влияние аутомиелохимиотерапии на показатели эндогенной интоксикации, свободнорадикального окисления и состояние мембран у больных с рецидивами рака яичников // Российский онкологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 27–31.
4. Денисов О.В., Волкова И.А. Общая и эффективная концентрация альбумина как метод оценки эндогенной интоксикации // Клин. лаб. диагностика. – 1999. – № 9. – С. 18–19.
5. Козель Ю.Ю., Качесова П.С., Горошинская И.А., Сиденко Л.Ю., Нескубина И.А., Ушакова Н.Д., Нестерова Ю.А., Кузнецов С.А. Влияние аутоплазмохимиотерапии с предварительной экстракорпоральной детоксикацией аутоплазмы на показатели эндогенной интоксикации у детей со злокачественными опухолями костей // Медицинский вестник Юга России. – 2010. – № 2. – С. 67–70.
6. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // Эфферентная терапия. – 2000. – Т. 6, № 4. – С. 3–14.
7. Матвеев С.Б., Спиридонова Т.Г., Клычникова Е.В., Николаева Н.Ю., Смирнова С.В., Голиков П.П. Критерии оценки эндогенной интоксикации при ожоговой травме // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2003 – № 10. – С. 52–53.
8. Сухин В.С. Метастатическое поражение яичников при раке шейки матки // Онкология. – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 374–376.
9. Шалашная Е.В., Горошинская И.А., Неродо Г.А., Гуськова Е.А., Сурикова Е.И., Немашкалова Л.А., Нескубина И.В., Качесова П.С. Исследование влияния химиопрепаратов на уровень эндогенной интоксикации, интенсивность свободнорадикального окисления и мембранный аппарат клеток крови больных с рецидивами рака шейки матки в опытах *in vitro* // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – Т. 26, № 2. – С. 50–54.
10. Шаронов Б.П., Говорова Н.Ю., Лызлова С.Н. Антиокислительные свойства и деградация белков сыворотки активными формами кислорода (О<sub>2</sub>ОС), генерируемыми стимулированными нейтрофилами // Биохимия. – 1988. – Т. 53. – Вып. 5. – С. 816–824.