

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ, ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЯ

¹Чеснокова Н.П., ^{1,2}Барсуков В.Ю., ¹Понукалина Е.В., ¹Агабеков А.И.

¹ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России», Саратов, Россия (410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112), e-mail: Dr.albert.agabekov@yandex.ru

²НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Саратов II» ОАО «РЖД»

В данной работе изучен характер и механизмы системного действия на организм аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки у 46 пациентов, находившихся на лечении на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Саратов II» ОАО «РЖД» и ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова за период с 2009 по 2013 гг. Исследован белковый спектр крови, состояние электролитного баланса, уровень глюкозы, мочевины, билирубина в крови пациентов с указанной патологией на различных стадиях распространения опухолевого процесса. Для решения поставленных задач были использованы традиционные клиничко-лабораторные методы исследования метаболического статуса. Как оказалось, метаболическими критериями развития ранней стадии опухолевого процесса (T1–2NoMo) являются лишь гипогликемия и повышенный уровень в крови острофазного С-реактивного белка. По мере распространения аденокарциномы ободочной кишки (T3–4(a,в) NoMo, T3–4(a,в)N1–2Mo) отмечалось прогрессирование гипогликемии и повышение содержания С-реактивного белка в крови, сочетающееся с нарушениями электролитного баланса в виде гипокалиемии, гипонатриемии, в то же время формировалась и диспротеинемия.

Ключевые слова: аденокарцинома, метаболический статус.

PECULIARITIES OF SYSTEM METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS SUFFERING FROM COLON ADENOCARCINOMA. DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF SUCH PECULIARITIES

¹Chesnokova, N.P. ^{1,2}Barsukov V.Yu., ¹Ponukalina E.V., ¹Agabekov A.I.

¹VI. Razumovsky Saratov State Medical University of Russian Minzdrav State Government-Funded Educational Institution of Higher Professional Education in Saratov, Russia (112 Bolshaya Kazachya Str., the city of Saratov 410012) e-mail: Dr.albert.agabekov@yandex.ru

²Railway Clinical Hospital at the Saratov-II Station of the RZhD OAO (Open Joint-Stock Company) Non-Government Healthcare Institution

This article deals with the nature and mechanisms of systemic effect of colon ascendens adenocarcinoma in 46 patients who had a course of treatment at the Railway Clinical Hospital at Saratov II station Non-Governmental Healthcare Institution of the Russian Railways OAO and the Regional Clinical Hospital State Healthcare Institution in the city of Saratov for the period from 2009 to 2013. Blood protein assay, electrolytic balance as well as blood glucose, urea, bilirubin levels in patients suffering from the above-mentioned disease at various stages of neoplastic process development were studied. In order to solve these problems, conventional clinical laboratory methods for metabolic status research were applied.

It appeared that the metabolic criteria for development of early stage neoplastic process (T1-2NoMo) are hypoglycemia and the increased level of acute-phase C-reactive protein. As the colon adenocarcinoma (T3-4 (a, в) NoMo, T3-4 (a, в) N1-2Mo) spreads, hypoglycemia aggravates, the level of acute-phase C-reactive protein increases and electrolytic balance disorder such as hypokalemia and hyponatremia develops as well as dysproteinemia.

The mentioned metabolic values should be monitored as colon ascendens adenocarcinoma spreads and should be taken as additional criteria for diagnostics and prognosis of early and metastatic stages of neoplastic process without clinical manifestations.

Key words: adenocarcinoma, metabolic status.

Введение

Колоректальный рак занимает одно из лидирующих мест в структуре онкологической заболеваемости и смертности как в России, так и в западных странах [8].

По данным изученной нами литературы, несмотря на постоянное совершенствование методов оперативного вмешательства, полихимиотерапии, заболеваемость колоректальным раком за последние 50 лет в России (с 1960 по 2010 г.) возросла в 7 раз [2, 3, 4, 5]. В связи с вышеуказанным, проблемы патогенеза и патогенетического обоснования новых объективных диагностических критериев стадийности распространения колоректального рака, в частности, аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки, а также оценки эффективности терапии заболевания остаются актуальными до настоящего момента.

Одним из самых частых онкозаболеваний толстой кишки является аденокарцинома восходящего отдела ободочной кишки высокой, средней и низкой степени дифференцировки.

Трудности диагностики аденокарциномы восходящего отдела толстой кишки на ранних стадиях обусловлены формированием комплекса неспецифических клинических проявлений в виде болей в животе, кишечных кровотечений, хронических запоров, тенезмов, анемии, похудания (на поздних стадиях) [3, 10]. Указанная симптоматика в значительной степени обусловлена не только формированием неоплазии, но и развитием перифокальной воспалительной реакции с типовыми нарушениями микроциркуляции, альтеративно-деструктивными изменениями в тканях, обусловленными освобождением клеточных и гуморальных медиаторов воспаления. В связи с этим, указанные неспецифические клинические проявления аденокарциномы ободочной кишки на ранних стадиях неоплазии могут быть идентичными таковым симптомам, свойственным воспалительным заболеваниям желудочно-кишечного тракта. Последнее определяет тот факт, что больные с колоректальным раком обращаются к врачам-онкологам за специализированной медицинской помощью зачастую на метастатических стадиях заболевания.

В настоящее время чётко определены молекулярно-клеточные механизмы онкогенной трансформации клеток, развития опухолевой прогрессии при неоплазиях различных локализаций [1, 7]. В то же время остаются менее изученными особенности системного действия опухоли на организм, в частности, не определен характер и механизмы формирования паранеопластических метаболических и функциональных расстройств при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки. Оценка ранних высокочувствительных объективных критериев системного действия опухоли на организм позволит в значительной мере расширить существующие дифференциально-диагностические признаки формирования злокачественных новообразований уже на ранних стадиях заболевания опухолевого процесса, а затем и в динамике опухолевой прогрессии.

Цель исследования

Провести сравнительную оценку системных метаболических сдвигов в динамике распространения опухолевого процесса при аденокарциноме ободочной кишки на ранних

стадиях опухолевого процесса (T1–2N0M0) и на метастатических стадиях заболевания (T3–4(a,v) N0M0, T3–4(a,v)N1-2M0) на основе мониторинга ряда традиционных показателей метаболического статуса.

Материал и методы исследования

В соответствии с поставленной целью проведена комплексная оценка метаболического статуса 46 онкологических больных.

Все обследуемые пациенты пребывали на стационарном лечении в клинике факультетской хирургии и онкологии ГОУ ВПО Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Саратов II» ОАО «РЖД» и ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова) в период с 2009 по 2013 гг.

Группы исключения составили пациенты с сопутствующими или предшествующими онкологическими и аллергическими заболеваниями, эндокринопатиями, декомпенсированными формами висцеральной патологии.

У наблюдаемого контингента больных на различных стадиях аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки исследовали содержание в крови электролитов, глюкозы, мочевины, билирубина, а также белковый спектр крови в момент поступления в стационар до проведения терапии.

Первая группа наблюдения включала 22 пациента с I-II стадией заболевания (T1–2N0M0), вторая группа – 24 пациента с III-IV стадиями заболевания (T3–4(a,v) N0M0, T3–4(a,v)N1-2M0) [9]. Рандомизация групп обеспечивалась на основе традиционного комплекса клинико-лабораторного обследования онкологических больных, включающего: осмотр, пальпацию, ультразвуковое исследование брюшной полости, рентгенографию органов грудной клетки, ирригоскопию, колоноскопию, цитологическое исследование.

Для реализации поставленной в работе цели определяли содержание общего белка в крови, ионов кальция в сыворотке крови традиционными фотометрическими методами. Оценку содержания в сыворотке крови ионов калия и натрия производили на аппарате «Иономер ЭЦ-59» фирмы «КвертиМед».

Для исследования уровня мочевины крови использовали кинетический метод с помощью набора реагентов фирмы ЗАО «Диакон-ДС»; общий билирубин крови определялся фотометрическим методом с помощью набора реагентов фирмы ЗАО «Диакон-ДС»;

Математическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Statistica for Windows (версия 6.0) с помощью общепринятых методов статистического анализа, позволивших определить критерии достоверности Стьюдента, расчет средней арифметической. Достоверными считали различия при $P < 0,05$, $P < 0,01$, $P < 0,001$.

Результаты исследования и их обсуждение

Как показали результаты исследования, одним из высокочувствительных метаболических показателей системного действия аденокарциномы ободочной кишки на организм являлось развитие гипогликемии (табл. 1). Как известно, гипогликемия является одним из типовых проявлений метаболического атипизма опухолевых клеток, связанного с экспрессией на цитоплазматической мембране малигнизированных клеток аномальных изоферментов, связывающих глюкозу, а также с активацией внутриклеточных гликолитических реакций [6]. Оставалось в пределах нормы содержание мочевины в крови, что свидетельствовало о сохранности процессов периаминирования аминокислот в орнитиновом цикле в гепатоцитах (табл. 1). Содержание общего билирубина в крови на ранней стадии заболевания также не отличалось от такого показателя группы контроля, что являлось косвенным признаком отсутствия нарушения образования билирубина в клетках моноцитарно-макрофагальной системы костного мозга и последующей элиминации из кровотока гепатоцитами (табл. 1).

Что касается изменений белкового спектра крови на начальных стадиях развития аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки, то наиболее ранним проявлением системного действия на организм является возрастание уровня в крови острофазного С-реактивного белка, в то время как общее содержание белка, соотношение альбуминов и глобулинов в крови оставались в пределах нормы (табл. 2).

Таблица 1

Некоторые показатели биохимического спектра крови у больных аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки на различных стадиях развития неоплазии

Изучаемые показатели	Контрольная группа		Аденокарцинома восходящего отдела ободочной кишки					
			I-II стадии			III-IV стадии		
	n	M±m	n	M±m	P	n	M±m	P
Глюкоза крови (ммоль/л)	25	4,9±0,21	22	4,3±0,19	P<0,05	24	3,4±0,15	P<0,001 P1<0,001
Мочевина (ммоль/л)	25	6,4±0,29	22	6,6±0,30	P>0,05	24	6,5±0,31	P>0,05 P1>0,05
Общий билирубин (мкмоль/л)	25	13,2±0,64	22	12,8±0,62	P>0,05	24	12,6±0,58	P>0,05 P1>0,05

Примечание

P – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля;

P1 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям у больных с I-II стадиями этой же формы патологии.

На ранних стадиях аденокарциномы ободочной кишки не возникало сколько-нибудь выраженных изменений электролитного баланса крови: содержание K, Na, Ca, оставалось в пределах нормы (табл. 3).

Таблица 2

Белковый спектр крови у больных аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки на различных стадиях развития неоплазии

Исследуемые показатели	Контрольная группа		Аденокарцинома восходящего отдела ободочной кишки					
			I-II стадии			III-IV стадии		
	n	M±m	n	M±m	P	n	M±m	P
Протеины (г/л)	25	79,4±3,91	22	77,9±3,82	P>0,05	24	77,9±3,79	P>0,05 P1>0,05
Альбумины (г/л)	25	45,5±2,27	22	42,3±2,09	P>0,05	24	38,7±1,84	P<0,05 P1>0,05
Глобулины (г/л)	25	33,9±1,67	22	35,6±1,74	P>0,05	24	39,1±1,91	P<0,05 P1>0,05
С-реактивный белок	25	3,7±0,16	22	4,3±0,11	P<0,05	24	17,2±0,62	P<0,001 P1<0,001

Примечание

P – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля;

P1 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям у больных с I-II стадиями этой же формы патологии.

По мере распространения неоплазии, развития метастатических стадий опухолевого процесса (T3-4(a,b) N0M0, T3-4(a,b)N1-2M0) отмечены более выраженные метаболические расстройства: прогрессирующие гипогликемия и увеличение уровня С-реактивного белка (табл. 1,2). В то же время впервые выявлены выраженные сдвиги и электролитного баланса крови, проявляющиеся развитием гипонатриемии и гипокалиемии, уровень кальция в крови при этом не изменялся (табл. 3).

На поздних стадиях опухолевого процесса развивалась выраженная диспротеинемия: уровень альбуминов крови значительно снижался, а глобулинов – возрастал. Однако общее содержание белка в крови оставалось в пределах нормы (табл. 2).

Таблица 3

Электролиты крови у больных аденокарциномой восходящего отдела ободочной кишки на различных стадиях развития неоплазии

Исследуемые показатели	Контрольная группа		Аденокарцинома восходящего отдела ободочной кишки					
			I-II стадии			III-IV стадии		
	n	M±m	n	M±m	P	n	M±m	P
Кальций (Ca ⁺) (ммоль/л)	25	2,43±0,118	22	2,38±0,111	P>0,05	24	2,36±0,105	P>0,05 P1>0,05
Натрий (Na ⁺) (ммоль/л)	25	141,3±7,04	22	138,9±6,81	P>0,05	24	120,7±5,91	P<0,05 P1<0,05
Калий (K ⁺) (ммоль/л)	25	4,2±0,19	22	3,7±0,14	P>0,05	24	3,2±0,11	P<0,001 P1<0,01

Примечание

P – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля;

P1 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям у больных с I-II стадиями этой же формы патологии.

Выводы

1) Метаболическими показателями системного действия аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки на организм на ранних стадиях развития неоплазии (T1–2N0M0) являются лишь гипогликемия и повышенный уровень в крови острофазного С-реактивного белка.

2) Закономерными проявлениями системного действия аденокарциномы восходящего отдела ободочной кишки на организм на метастатических стадиях опухолевого процесса (T3–4(a,b) N0M0, T3–4(a,b)N1–2M0) являются прогрессирующие гипогликемия и повышение содержания в крови С-реактивного белка, а также диспротеинемии и нарушения электролитного баланса в виде гипокалиемии, гипонатриемии.

3) В целях прогнозирования возможности метастазирования опухолевых клеток при аденокарциноме восходящего отдела ободочной кишки в качестве дополнительных критериев выявления опухолевой прогрессии может быть использован мониторинг ряда показателей: белкового спектра крови, уровня глюкозы крови, электролитов.

Список литературы

1. Абелев, Г. И. На пути к пониманию природы рака. Обзор. / Г. И. Абелев, Т. Л. Эрайзер // Биохимия. – 2008. – Т. 73. - №5. – С. 605-618.
2. Александров В.Б. Рак прямой кишки. – М., 2006
3. Белоусова Е.А. Воспалительные заболевания толстой кишки как предраковые заболевания // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. Колопроктол.- 2002.- Т. 12, №4.- С. 56-62.
4. Воробьев Г.И., Одарюк Т. С., Шельгин Ю. А. Диагностика и лечение рака толстой кишки // Рус. мед. журн.- – 1998.- №6 (19). – С. 1244-1256.
5. Гарькавцева Р.Ф., Белов Н.Ф. Генетические аспекты рака толстой кишки // Новое в терапии колоректального рака/ Под ред. Н.И. Переводчиковой. – М., 2001. – С. 10-16.
6. Канцерогенез: патофизиологические и клинические аспекты / Под общей ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой, В.Ю. Барсукова. – Саратов: Изд-во: СГМУ, 2011. – 600 с.
7. Копнин, Б.П. Современные представления о механизмах злокачественного роста / Б.П. Копнин // Материалы онкологического конгресса. – М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2006. – С. 99-102.
8. Состояние онкологической помощи населению России в 2008 г. / Под ред. В. И. Чиссова, В.В Старинского, Г.В. Петровой.– М., 2009. – 190 с.
9. TNM: Классификация злокачественных опухолей/ Под ред. Л.Х. Собина и др.; пер. с англ. и научн. Ред. А.И. Щёголев, Е.А. Дубова, К.А. Павлов. – М.: Логосфера, 2011. – 304 с.
10. Chung D.A. The genetic basis of colorectal cancer: Insights into critical pathways of tumorigenesis // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 119. – P. 854-865.

Рецензенты:

Моррисон В.В., д.м.н., профессор кафедры патологической физиологии им. А.А. Богомольца ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.

Попова Т.Н., д.м.н., профессор кафедры хирургии и онкологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.