Влияние гепатопротекторов на функциональную активность печени и эндотоксикоз у больных раком яичников

С.В. ТУМАНЯН*, Д.В. ЯРЦЕВА

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава РФ, Ростов-на-Дону

Effect of hepatic functional activity of the liver and endogenous intoxication in patients with ovarian cancer

S.V. TUMANYAN, D.V. YARTSEVA

Federal State Budget Institution «Rostov Research Oncologic Institute» Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don

Проведен анализ клинических наблюдений и результатов обследования 70 больных раком яичников III—IV стадии. Возраст пациентов от 30 до 70 лет. После различных программ химиотерапии проведен хирургический этап лечения в условиях общей анестезии. Исследованы гематологические индексы интоксикации, белково-синтетическая функция печени, показатели трансаминаз, С-реактивного белка, гемостаза в периоперационном периоде. Анализ полученных результатов позволил установить, что исходный преморбидный фон характеризуется выраженной печеночной дисфункцией, эндогенной интоксикацией, активизацией системного воспалительного ответа. Введение в состав терапии больных раком яичников ремаксола способствует более заметному и быстрому уменьшению выраженности метаболических нарушений, эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа по сравнению с использованием адеметионина.

Ключевые слова: рак яичников, печеночная дисфункция, эндогенная интоксикация, системный воспалительный ответ, ремаксол, адеметионин.

The analysis of the clinical observations and the results of the study 70 patients with ovarian cancer stage III—IV, aged 30 to 70 years. After various programs chemotherapy underwent surgical treatment stage under general anesthesia. Investigated hematological indices of intoxication, protein-synthetic liver function, transaminase, C-reactive protein, hemostasis in the perioperative period. Analysis of the results revealed that the original premorbid background characterized by severe hepatic dysfunction, endogenous intoxication, activation of the systemic inflammatory response. The introduction of the treatment of patients with ovarian cancer Remaxol promotes more pronounced and rapid reduction in the degree of metabolic disorders, endogenous intoxication and systemic inflammatory response, compared with ademethionine.

Key words: ovarian cancer, liver dysfunction, endogenous intoxication, systemic inflammatory response, remaxol, ademethionine.

Введение

В структуре заболеваемости женщин злокачественными опухолями рак яичников в России занимает 7-е место. За последние годы уровень заболеваемости раком яичников увеличился на 13,6%, а 70% выявленных случаев — это уже распространенные формы заболевания, сопровождающиеся, как правило, эндогенной интоксикацией (ЭИ) [4]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что одной из основных причин прогрессирования ЭИ является нарушение работы органов детоксикации, в частности печени [2]. Следует также полагать, что перспективы существенного улучшения результатов лечения больных раком яичников могут стать реальными при включении детоксикационной терапии на всех этапах лечения. Вместе с тем изучению изменений функционального состояния печени в условиях ЭИ посвящены немногочисленные работы, в которых эти важные патологические звенья рассматриваются вне связи друг с другом, поэтому особое значение приобретает поиск средств дезинтоксикации и гепатопротекторов, способных защитить печень таких больных от токсических воздействий и усилить детоксикацию организма [1, 3].

Цель исследования — оценка эффективности фармакологической коррекции гепатопротекторами печеночной дисфункции и эндотоксикоза у больных раком яичников в периоперационном периоде.

Материал и методы

Проведен анализ клинических наблюдений и результатов обследования 70 больных раком яичников III—IV стадии. Возраст пациентов от 30 до 70 лет. Всем больным был проведен хирургический этап

© С.В. Туманян, Д.В. Ярцева, 2014

*e-mail: stv53@mail.ru

лечения в объеме надвлагалищной ампутации матки с придатками, резекции большого сальника или оментэктомии в условиях общей анестезии с использованием севофлюрана low flow anesthesia (Севоран, «Abbott Laboratories Ltd, Great Britain»).

С целью уменьшения проявлений ЭИ и гепатопротекции в периоперационном периоде в состав инфузионной терапии 1-й группе больных (n=35) включали ремаксол в дозе 800 мл/сут, во 2-й (n=35) — адеметионин 800 мг/сут. Группы были сопоставимы по общему статусу, возрасту, стадии заболевания, гистологической структуре и градации опухоли. Для оценки исходного фона обследована группа здоровых женщин (n=17). Из исследования были исключены больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации.

Во всех наблюдениях выполнено исследование аспартатаминотрансферазы (АсАт), аланинаминотрансферазы (АлАт), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гамма-глютамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ) общего билирубина и его фракций, концентрации альбумина и общего белка, С-реактивного белка (С-РБ), на анализаторе Cobas c 111 Roche (Швейцария). Оценка гемостаза проведена на гемокоагулометре TROMB — 1 (Россия). Рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), гематологический показатель интоксикации (ГПИ), ядерный индекс Г.Д. Даштаянца (ЯИ). Исследования выполнены при поступлении (1-й этап), на 2-е сутки (2-й этап) и на 5-е сутки (3-й этап) послеоперационного периода. Статистический анализ проведен с помощью пакета программ Statistica 6.0 (Statsoft, США). Для оценки достоверности различий использовали критерий Стьюдента, результаты считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение

При поступлении у всех обследуемых больных раком яичников III—IV стадии регистрировалось достоверное повышение уровня ферментов, указывающее на внутрипеченочный цитолиз и холестатический синдром и не различавшееся в обеих группах. Значения АсАт были увеличены на 142,3% (p<0,05), АлАТ — на 70% (p<0,05), ЛДГ — на 48,3% (p<0,05). Отмечено повышение уровня ЩФ на 86,5% (p<0,05), ГГТП — на 198% (p<0,05). На этом фоне нарушался пигментный обмен, что выражалось в увеличении уровня общего билирубина на 35,5% (p<0,05) и его прямой фракции на 132,6% (p<0,05), а также понижении уровня непрямого билирубина на 24% (p<0,05). Концентрация общего белка была снижена на 10,2% (p<0,05). Указанные изменения происходили на фоне выраженного системного воспалительного ответа (ССВО) и ЭИ с увеличением ЛИИ на 50% (p<0,05), ГПИ на 462% (p<0,05), ЯИ на 290% (p<0,05) и ростом концентрации С-РБ на 200% (p<0,05). На эти изменения реагировал и гемостаз. Отмечено снижение уровня фибриногена на 20,6% (p<0,05) и ПТИ на 7,7% (p<0,05), увеличение АЧТВ на 24% (p<0,05) **(см. таблицу)**. Следовательно, у больных раком яичника III—IV стадии в дооперационном периоде на фоне ЭИ и ССВО выявлялась умеренная печеночная дисфункция с признаками цитолитического и холестатического синдромов, изменением пигментного обмена и белково-синтетической функции печени, нарушением гемостаза. Использование в периоперационном периоде адеметионина и ремаксола способствовало уменьшению проявлений ЭИ, ССВО и печеночной дисфункции.

Динамика некоторых исследуемых показателей у больных раком яичников III—IV стадии после применения гептрала и ремаксола на этапах исследования

Показатель	При поступлении		Периоперационный период			
			2-е сутки		5-е сутки	
	здоровые	больные	гептрал	ремаксол	гептрал	ремаксол
АлАт	26±3,6	63±4,2*	55±3,6**	43±2,7**	45,1±2,9**	30,1±2,7**
АсАт	30±2,2	51±3,7*	47,6±3,5**	41,7±3,3**	45,3±3,1**	27±2,5**
ЩФ Ед/л	52±1,5	97±2,7*	88±2,5**	73±2,2**	79±2,1**	55±1,7**
ГГТП	20±0,7	59,6±5,1*	53,2±4,7**	45,1±4,8**	39,4±5,4**	24,1±3,9**
ЛДГ	180±5,1	267±6,9*	233±6,5**	213,1±7,1*	188,5±5,5**	173,5±5,4**
СРБ, мг/л	4,2 ±1,1	12,6±2,1*	9,6±1,8**	7,3±1,6**	6,8±1,5**	5,5±1,4**
ЛИИ	1,2±0,2	1,8±0,5*	1,6±0,4**	1,3±0,3**	1,4±0,2**	1,1±0,1**
ГПИ, усл. ед.	0,6±0,1	3,37±1,9*	10,5±2,9**	8,75±2,5*	2,3±1,2**	2,5±1,3**
ЯИ	0,1±0,05	0,39±0,1*	0,58±0,2**	0,28±0,1*	0,35±0,2**	0,19±0,1**
Фибриноген, г/л	3,4±0,08	2,7±0,09*	3,1±0,08**	3,5±0,07*	3,6±0,09**	4,3±0,08**
АЧТВ, с	33,7±1,2	41,8±1,1*	37,4±1,1**	32,4±1,3*	33,1±1,2**	35,1±1,3**
ПТИ, %	95,8±0,7	88,4±0,9*	92±0,8**	94,3±0,8*	93,2±0,7**	94,7±0,9**

Примечание. * — достоверно по отношению к здоровым; ** — достоверно по отношению к исходным значениям.

Так, в группе больных, в которой был использован ремаксол, на 2-м этапе исследования активность АлАт снизилась на 30,6% ($p<0,05$), АсАт — на 19,8%, уровень ЛДГ — на 20,5% ($p<0,05$). На 3-м этапе активность снижалась на 51,6% ($p<0,05$), АсАт — на 48,1% ($p<0,05$), уровень ЛДГ — на 35,3% ($p<0,05$). Сходная динамика отмечена в группе больных, в которой в состав терапии был включен адеметионин, однако достоверные изменения исследуемых показателей наблюдались только к 3-му этапу исследования и были менее выражены, чем при использовании ремаксола. Так, на 2-м этапе активность АлАт снижалась лишь на 12,7%, АсАт — на 6,6%, уровень ЛДГ — на 12,7%. Указанные различия сохранялись и на 3-м этапе исследования. Активность АлАт снижалась на 28,6% ($p<0,05$), АсАт — на 11,2% ($p<0,05$), уровень ЛДГ — на 29,4% ($p<0,05$) **(см. таблицу)**.

Наблюдаемые межгрупповые различия активности ферментов свидетельствовали о довольно активном уменьшении выраженности явлений цитолиза и более заметной протекции клеточных мембран ремаксолом, чем адеметионином, об этом свидетельствовали более низкие значения активности сывороточных ферментов у больных 1-й группы. Это немаловажно, так как уменьшение проявлений цитолитического синдрома влияло как на длительность, так и интенсивность ЭИ. Подтверждением этому служил регресс проявлений ССВО и ЭИ. Так, в 1-й группе на 3-м этапе ЛИИ уменьшился на 42,1% ($p<0,05$), ГПИ — на 31,7% ($p<0,05$), ЯИ — на 51,3% ($p<0,05$), С-РБ — на 57% ($p<0,05$). В эти же сроки во 2-й группе ЛИИ уменьшился на 22,2% ($p<0,05$), ГПИ — на 21,8% ($p<0,05$), ЯИ — на 50% ($p<0,05$), С-РБ на 46% ($p<0,05$) **(см. таблицу)**. Исследование показало, что и проявления холестаза после приема ремаксола также значительно уменьшались. Так, на 2-м этапе отмечено снижение уровня ГГТП на 25,1% ($p<0,05$) и ЩФ на 25,5% ($p<0,05$). На 3-м этапе снижение концентрации ГГТП достигало 60% ($p<0,05$), ЩФ — 43,9% ($p<0,05$), тогда как в группе, в которой был использован адеметионин, концентрация ЩФ снизилась на 9,3% ($p<0,05$), ГГТП — на 10,7% ($p<0,05$). Послеоперационное достоверное снижение гипербилирубинемии у больных при использовании адеметионина наблюдалось только на 3-м этапе исследования. Напротив, у больных, в состав терапии которых был включен ремаксол, темпы купирования гипербилирубинемии оставались высокими на протяжении всего послеоперационного периода и снижались уже на 2-м этапе до величин, позволяющих снизить интенсивность проводимой терапии.

Это получило подтверждение при исследовании гемостаза больных раком яичников. В обеих группах больных в ходе лечения ремаксолом и адеметионином на этапах периоперационного исследования отмечалась стабилизация гемостаза, выражавшаяся в достоверном повышении концентрации фибриногена, значений ПТИ и АЧТВ.

Таким образом, установлено, что ремаксол и адеметионин проявляют эффективность в коррекции печеночной дисфункции. Введение в состав терапии больных раком яичников ремаксола способствует более выраженному и быстрому нивелированию метаболических нарушений и ССВО по сравнению с использованием адеметионина. Это позволяет судить о высоком защитном действии ремаксола при повреждении клеточных мембран и развитии органных нарушений. Следовательно, терапия, содержащая ремаксол, в условиях эндогенной интоксикации и активизации ССВО позволяет предупредить развитие органной дисфункции, качественно и достоверно улучшить состояние больных в периоперационном периоде. Такой подход позволяет снизить уровень дезорганизации метаболизма и депрессивное действие эндогенной интоксикации и ССВО у больных раком яичников III—IV стадии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Безбородова О.А., Немцова Е.Р., Александрова Л.Н., Суханов Д.С., Коваленко А.Л., Якубовская Р.И.* Оценка детоксицирующего действия препарата ремаксол на модели токсикоза, индуцированным цисплатином. Эксперим и клин фармакол 2011; 74: 3: 26—31.
2. *Коваленко А.Л., Суханов Д.С., Романцов М.Г.* Эффективность оригинального препарата «ремаксол, раствор для инфузий» при поражениях печени различного генеза. Фармацевтическая промышленность 2010; 4: 58—61.
3. *Мазина Н.К., Сухоруков В.П., Гоголев Н.В. и др.* Фармакоэкономическое обоснование роли трансфузионного препарата янтарной кислоты в периоперационном обеспечении резекции печени. Вятский медицинский вестник 2010; 1: 34—42.
4. *Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2008 г. (заболеваемость и смертность). М: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий» 2010; 256.

Поступила 10.08.14