

показниками гемостазу у пацієнтів, які вижили і померли, було проведено з використанням факторного аналізу. Аналіз структури зв'язків показників з факторами показав, що система гемостазу усіх обстежених пацієнтів знаходиться в стані гіперкоагуляції. У групі чоловіків, що померли, конфігурація зв'язків між показниками гемостазу є жорстко детермінованою, що вказує на дуже високе напруження усіх ланок каскаду згортання крові і є ознакою комплексного порушення згортаючої системи аж до ДВС-синдрому.

Ключові слова: стан системи гемостазу, кардіоемболічний інсульт, факторний аналіз.

Стаття надійшла 21.02.2015 р.

analysis. This analysis has shown that the system of hemostasis of all patients goes in state of hypercoagulation. The configuration of connections between the hemostasis indexes in male group with mortal outcome had shown the stiff determination. It denotes on very high exertion of all hemostasis system's components both cellular and plasmic. Such exertion can be debated as the sign of hemostasis system's complex disorder till the disseminated intravascular coagulation development.

Key words: hemostasis system's state, cardioembolic stroke, factor analysis.

Рецензент Іщейкін К.С.

УДК 577.12:616.33-006-037

І. М. Василюва, М. В. Красносельський, В. І. Жуков, Ю. О. Вішник
Харківський національний медичний університет, «ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва Академії медичних наук України», Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків

СТАН МЕТАБОЛІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ХВОРИХ ГАСТРОКАНЦЕРОГЕНЕЗОМ ТА ЇХ ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Вивчений стан моніторингових метаболічних показників в сироватці крові хворих гастроантероангезом та обґрунтували прогностично-значущі критеріїв оцінки ступеня тяжкості перебігу захворювання і ефективності патогенетичного лікування. У хворих гастроантероангезом виявлено підвищення активності АсАТ, АлАТ, γ -ГТ, ЛФ, КФК, КФК-МВ і ЛДГ в сироватці крові. Дослідження моніторингових метаболічних показників у хворих гастроантероангезом виявили зниження глюкози, сечовини, креатиніна, загального білку, альбуміну, холестерину на фоні зростання триацилгліцеринів в плазмі крові. В умовах розвитку гастроантероангезу спостерігаються значні порушення білкового, ліпідного, вуглеводного і мінерального видів обміну речовин, які кооперативно поєднані з дисфункцією різних органів і тканин на фоні пригнічення біоенергетичних процесів.

Ключові слова: гастроантероангез, моніторингові і метаболічні показники, трансферази.

Робота є фрагментом НДР «Обґрунтування і клінічне значення донозологічних інтегративних метаболічних механізмів пухлин шлунково-кишкового тракту» (№ державної реєстрації 0104U010760).

Згідно багаточисельним публікаціям, в останні роки реєструється неухильне зростання онкологічної захворюваності, яка супроводжується у багатьох випадках ускладненим перебігом. Це відноситься і до новоутворень шлунку, на який щорічно у світі захворює понад 1 млн. населення. Дана патологія у чоловіків виявляється в два рази частіше, ніж у жінок. Рівень захворювання коливається в достатньо широких межах. По результатам дослідження МАІР, максимальний рівень захворювання гастроантероангезом спостерігається у чоловіків Японії (114,7 випадків на 100 тис. населення), а мінімальний у Європеїдної раси жінок, що мешкають у США. В структурі онкологічної захворюваності і смертності населення Росії рак шлунку (РШ) займає друге місце після раку легенів [6, 9]. Щорічно реєструється 48,8 тис. нових випадків раку шлунку і 45 тис. хворих пацієнтів помирає від цього захворювання за цей термін. При цьому значна більшість пухлин шлунку представляють собою аденокарциноми і перстнеподібно-клітинний рак. У 75% випадків первинно виявлених хворих, захворювання на рак шлунку діагностується в III і IV стадіях патологічного процесу, що є прогностично негативним фактором ефективності патогенетичного лікування. Дослідження свідчать, що частота виявлених ранніх форм раку шлунку не перебільшує 10-20%. Слід зазначити, що в Україні в 2011 році зареєстровано 32 випадки захворювання на 100 тис. населення, при цьому, 70% хворих з первинно установленим діагнозом померли впродовж першого року, після встановлення пухлинного процесу. Ці дані свідчать на відсутність належної технології ранньої діагностики пухлин і наявності антиракових скринінгових державних програм, спрямованих на своєчасне виявлення раку шлунку і інших новоутворень. Пізня діагностика занедбаних форм злоякісних пухлин, безумовно, несприятливо впливає на ефективність лікування і небезпечна серйозними ускладненнями: анемією, перфорацією, стенозом кардіального або пілоричного відділу шлунку, кровотечею, метастатичними враженнями інших анатомічних утворень і органів, поліорганною недостатністю [3, 10]. Раннє виявлення злоякісного процесу і проведення відповідних лікувально-оздоровчих заходів, здатно попередити розвиток ускладнень гастроантероангезу і продовжити 5-річне виживання хворих пацієнтів. Своє розповсюдження захворювання отримало завдяки наявності цілого ряду негативних факторів, до яких

відносяться хронічний атрофічний гастрит, паління, алкоголізм, виразкова хвороба шлунку і дванадцятипалої кишки, недостатнє надходження до організму біологічно важливих нутрієнтів, виконуючих кофакторну функцію, споживання продуктів харчування, питної води, вміщуючи хімічні сполуки яким властива канцерогенна і мутагенна активність, спадкова схильність, незадовільний стан виробничого і оточуючого середовища, хронічні запалення внутрішніх органів і тканин, раніше перенесені оперативні втручання на органах черевної порожнини і ін. [3, 10]. Враховуючи складний характер даного захворювання, в світі існує багато думок відносно етіології і патогенезу. Найпоширенішою науковою точкою зору є гіпотеза про багаточисельні порушення сигнальних, інтегративних і регуляторних метаболічних клітинних систем, забезпечуючих адекватність пластичних, енергетичних, проліферативних процесів і диференціювання, зміна яких може привести до злоякісної трансформації клітини [1, 7].

Метою роботи було вивчення стану моніторингових метаболічних показників в сироватці крові хворих гастроканцерогенезом та обґрунтування прогностично-значущих критеріїв оцінки ступеня тяжкості перебігу захворювання і ефективності патогенетичного лікування.

Матеріал та методи дослідження. В роботі було вивчено стан моніторингових метаболічних показників оцінки порушення гомеостатичної функції організму у 44 хворих раком шлунку у віці від 43 до 68 років з різними стадіями розвитку пухлинного процесу. Клінічними та гістологічними методами у 14 пацієнтів (6 жін., 8 чол.) діагностована друга, у 17 хворих (8 жін., 9 чол.) третя і у 13 хворих (6 жін., 7 чол.) – четверта стадія розвитку пухлинного процесу. Групу порівняння склали умовно-здорові пацієнти аналогічного віку і статі (6 жін., 9 чол.) без онкопатології. Всі хворі знаходились на стаціонарному лікуванні у Харківському обласному онкологічному центрі м. Харкова. Програма дослідження передбачала визначення в сироватці крові хворих гастроканцерогенезом активності ферментів – аланінової (АлАТ) і аспарагінової (АсАТ) амінотрансфераз, гама-глутаматтрансферази (γ -ГТ), лужної фосфатази (ЛФ), креатинфосфокінази (КФК), ізоферменту КФК (серцевої фракції КФК-МВ), лактатдегідрогенази (ЛДГ) та вмісту – загального білірубіну, глюкози, сечовини, креатиніну, загального білку, холестерину, триацилгліцеринів (ТАГ), альбумінів і іонів кальцію, фосфору, магнію. Дослідження даних показників здійснювалось на біохімічному автоматичному аналізаторі «Собас міра» фірми Хофман-Ля-Рош (Австрія-Швейцарія), за допомогою тест-систем фірми «Cone Lab» - Фінляндія і «Roche»- Швеція. Статистичне опрацювання отриманих результатів проводилось з використанням методів варіаційної статистики і оцінкою вірогідності відмінностей по Стьюденту-Фішеру.

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження динаміки органоспецифічних ферментів у хворих гастроканцерогенезом виявило підвищення активності АсАТ, АлАТ, γ -ГТ, ЛФ, КФК, КФК-МВ і ЛДГ в сироватці крові. Аналіз показав, що АсАТ підвищувалась на 207.48%, 304.18% і 469.83%; АлАТ на 177.75%, 271.27% і 411.07%; γ -ГТ—на 144.97%, 210.01% і 315.32%; ЛФ на 59.69%, 135.31% і 166.22%; КФК на 58.83%, 94.55% і 136.01%; КФК-МВ на 102.63%, 128.69 і 180.20%; ЛДГ на 105.94%, 183.33% і 259.08% відповідно при II, III та IV стадіях розвитку пухлинного процесу (табл. 1). Найбільш суттєві зміни активності ферментів відмічались з боку АсАТ, АлАТ, γ -ГТ і ЛДГ. Ці дані свідчать, що гастроканцерогенез формується на фоні розвитку гіпоксичних станів та залучення до цих процесів багатьох внутрішніх органів і тканин.

Таблиця 1

Активність моніторингових органоспецифічних ферментів у хворих гастроканцерогенезом

Показники	Група спостереження, М \pm m, стадія хвороби			
	Умовно-здорові (n=15)	II-стадія (n=14)	III-стадія (n=17)	IV стадія (n=13)
АсАТ (U/L)	12.43 \pm 1.27	38.22 \pm 3.15*	50.24 \pm 5.32*	70.83 \pm 8.46*
АлАТ (U/L)	18.52 \pm 2.16	51.44 \pm 3.78*	68.76 \pm 4.82*	94.65 \pm 7.23*
γ -ГТ (U/L)	25.46 \pm 3.25	62.37 \pm 4.12*	78.93 \pm 6.15*	105.74 \pm 8.26*
ЛФ (U/L)	117.43 \pm 7.84	187.53 \pm 6.88*	276.32 \pm 9.39*	312.62 \pm 10.87*
КФК (моль/л)	112.34 \pm 6.18	178.44 \pm 8.17*	218.56 \pm 11.85*	265.14 \pm 17.35
КФК-МВ (мкмоль/л)	7.98 \pm 0.95	16.17 \pm 1.14*	18.25 \pm 1.36*	22.36 \pm 1.78*
ЛДГ (U/L)	135.68 \pm 8.44	279.42 \pm 14.80*	384.43 \pm 19.80*	487.21 \pm 26.15*

Примітка: * різниця вірогідна p<0,05.

Оцінка ферментативної активності вказує, що в печінці підвищені процеси трансамінування, можливо на фоні розвитку ендогенної інтоксикації і запальних процесів. Про це свідчить існування зростання активності аланінової амінотрансферази в 3.07; 4.04 і 5.69 рази, відповідно при II, III і IV стадії розвитку пухлинного процесу. Аспарагінова амінотрансфераза також була підвищена, що підтверджувало наявність патологічних процесів як у серці, так і в печінці хворих гастроканцерогенезом. Активність ферменту, що каталізує процес перенесення γ -

глутамільних груп з γ -глутамілпептидів на інші пептиди або амінокислоти була в усіх хворих на РШ підвищеною, що переконливо вказує на наявність ендогенної інтоксикації [2, 4, 5, 8]. Динамічне зростання в сироватці крові лужної фосфатази при стадіюванні хвороби свідчить про залучення до механізмів розвитку раку шлунка, печінки, нирок, шлунково-кишкового тракту, кісткової тканини, що вказує на генералізований характер даної патології. Фермент, який зворотно каталізує фосфорилування креатина з участю аденозинтрифосфатаз і утворенням креатинфосфата та аденозиндифосфата, був підвищений ($p < 0,05$) при II, III і IV стадіях РШ. Підвищення активності КФК може бути наслідком пошкодження серцевої або скелетної мускулатури, вживання алкоголю, інтенсивного фізичного навантаження, отруєння хімічними сполуками, ендогенної інтоксикації [2, 8]. Враховуючи мембраноструктурований зв'язок креатинфосфокінази і серцевої фракції цього ферменту – КФК-МВ, можна судити про порушення структурно-метаболическої функції мітохондріальних мембран у хворих при формуванні злоякісних пухлин, що в комплексі віддзеркалює пригнічення процесів біоенергетики, які супроводжуються розвитком гіпоксичних станів. Ці дані підтверджувалися значною активацією анаеробних процесів, про що свідчили високі рівні ЛДГ в плазмі крові хворих пацієнтів.

Результати дослідження моніторингових метаболічних показників у хворих гастроантерогагенезом виявили зниження глюкози, сечовини, креатиніна, загального білку, альбуміну, холестерину на фоні зростання триацилгліцеринів в плазмі крові (табл. 2). Так глюкоза знижувалась на 14.83%, 38.94% і 53.54%; сечовина на 16.48%, 24.93 і 38.34%; креатинін на 17.18%, 25.24% і 42.66%; загальний білок на 17.72%, 26.67% і 40.31%; альбумін на 19.74%, 30.54% і 44.76%, холестерин на 20.56%, 39.84% і 49.58% при цьому ТАГ підвищувались на 40.43, 77.04% і 85.79%, відповідно у пацієнтів з другою, третьою і четвертою стадією розвитку пухлинного процесу.

Таблиця 2

Стан основних моніторингових метаболічних показників у хворих гастроантерогагенезом

Показники	Група спостереження, $M \pm m$, стадія хвороби			
	Умовно-здорові (n=15)	II-стадія (n=14)	III-стадія (n=17)	IV стадія (n=13)
Глюкоза (ммоль/л)	4.52±0.47	3.85±0.42*	2.76±0.28*	2.10±0.18*
Сечовина (ммоль/л)	6.86±0.56	5.73±0.38*	5.15±0.43*	4.23±0.34*
Креатинін (мкмоль/л)	75.28±6.23	62.35±4.87*	56.28±4.12*	43.17±2.35*
Загальний білок (г/л)	73.44±4.18	60.43±3.75*	53.86±3.95*	43.84±3.26*
Альбумін (г/л)	49.16±3.17	39.46±2.38*	34.15±1.79*	27.16±1.83*
Холестерин (ммоль/л)	4.72±0.34	3.75±0.46*	2.84±0.37*	2.38±0.36*
ТАГ (ммоль/л)	1.83±0.22	2.57±0.18*	3.24±0.26*	3.40±0.24*

Примітка: * різниця вірогідна $p < 0,05$.

Оцінка метаболічних моніторингових показників виявила наявність при РШ гіпопротеїнемії, яка може виникати в наслідок недостатнього надходження білків до організму з нутрієнтами, порушення функції шлунково-кишкового тракту, хронічних кровотеч, інтоксикації, зниження процесів протеосинтезу білків в печінці і ін. Ці причини можуть лежати в основі і зниження альбумінів в плазмі крові хворих гастроантерогагенезом [2, 8]. Зниження в плазмі крові сечовини і креатиніну при РШ вказує на порушення функції багатьох органів і тканин в основі яких лежить мітохондріальна патологія, що супроводжується пригніченням процесів біоенергетики [2, 4, 8] і в першу чергу печінки. На пошкодження гепатоцитів свідчить і підвищення в плазмі крові ТАГ і зниження холестерину, як наслідок інгібування відновлювальних синтезів та енергетичного гомеостазу.

Дослідження вмісту в плазмі крові хворих на РШ іонів металів виявили підвищення Ca^{2+} , P^{5+} , Fe^{2+} і зниження Mg^{2+} (табл. 3). Кальцій підвищувався на 30.25%, 52.10% і 90.75%; залізо на 144.63%, 195.69% і 218.45%; фосфор на 68.26%, 109.61% і 139.42% на фоні зниження іонів магнію на 24.75%, 36.09% і 41.24%, відповідно при II, III і IV стадіях пухлинного процесу.

Таблиця 3

Вміст іонів металів у сироватці крові хворих гастроантерогагенезом

Показники	Група спостереження, $M \pm m$, стадія хвороби			
	Умовно-здорові (n=15)	II-стадія (n=14)	III-стадія (n=17)	IV стадія (n=13)
Ca^{2+} (ммоль/л)	2.38±0.16	3.10±0.24*	3.62±0.29*	4.54±0.36*
Mg^{2+} (ммоль/л)	0.97±0.08	0.73±0.08*	0.62±0.09*	0.57±0.04*
Fe^{2+} (мкмоль/л)	11.38±2.6	27.84±1.85*	33.65±2.14*	36.24±3.85*
P^{5+} (ммоль/л)	1.04±0.07	1.75±0.14*	2.18±0.21*	2.49±0.37*

Примітка: * різниця вірогідна $p < 0,05$.

Аналіз свідчить, що підвищення заліза в плазмі крові може бути обумовлене зростанням гемолітичних і апластичних процесів, розвитком запальних явищ в печінці, недостатньому використанні його для синтетичних потреб, зменшенням вітаміну В12 і ін. [2, 8] при гастроканцерогенезі. Що стосується іонів кальцію і фосфору їх зростання в сироватці крові може бути пов'язано з дисфункцією нейроендокринної системи та порушенням функції ШКТ, печінки, нирок при РШ. Зниження іонів магнію у хворих з гастроканцерогенезом в сироватці крові, може свідчити про глибокі порушення вуглеводного обміну, функції підшлункової залози, нирок, печінки, токсифікації організму і ін. [2, 5, 8].

Надумок

Результати дослідження свідчать, що в умовах розвитку гастроканцерогенезу спостерігаються значні порушення білкового, ліпідного, вуглеводного і мінерального видів обміну речовин, які кооперативно поєднані з дисфункцією різних органів і тканин на фоні пригнічення біоенергетичних процесів. Ці дані вказують, що патогенетична терапія повинна супроводжуватись корекцією різних видів обміну речовин і біоенергетичного гомеостазу, і в першу чергу, білкового обміну. Зниження сечовини, креатиніну, загального білку є прогностично несприятливою умовою перебігу захворювання гастроканцерогенезом.

Список літератури

1. Жунтова Г. В. Оценка влияния радиационных и нерадиационных факторов на заболеваемость раком желудка у работников ПО «Маяк». Москва / Г.В. Жунтова // Медицинская радиология и радиологическая безопасность. – 2009. – Т. 54, № 2. – С. 38-46.
2. Лифшиц В. М. Биохимические анализы в клетке (Справочник) / В.М. Лифшиц, В.И. Сидельникова // – М.: Триада-Х, - 2002. – 201с.
3. Моисеенко М. Д. Об осложнениях рака желудка флегмоной / М.Д. Моисеенко // Вестн. Хир. – 1956. – Т. 77, № 5. – С. 62-66.
4. Мешков Н. П. Практикум по биохимии / Н. П. Мешков, С. Е. Северина // – М.: МГУ, - 1979. – 408 с.
5. Попова Л. Д. Функциональная биохимия печени / Л. Д. Попова, В.В. Давыдов, В.И. Жуков [и др.] // – Харьков: Крокос, - 2009. – 114с.
6. Рак в Украине, 2009-2010. Заболеваемость, смертность, показатели деятельности онкологической службы. – Бюл. Национального канцер-реестра Украины. – К.: - 2011. – №2. – 108 с.
7. Толпинский А. П. Осложнение рака желудка / А. П. Толпинский, Б. В. Токарев, И. Е. Бахлаев // Методические указания. – Петрозаводск. – 1995. – 25 с.
8. Хазанов А. И. Функциональные пробы в диагностике заболеваний печени / А. И. Хазанов // – М.: Медицина. – 1968. – 403с.
9. Hornberg J. J. Cancer: A systems biology disease. / J. J. Hornberg, F. J. Brugemann, H.V. Westerhoff [et al.] // Bio Centrum. – 2005. – P. 1-10.
10. O'Shea J.J. JAKs and STATs in Immunity, Immunodeficiency, and Cancer / J.J. O'Shea, M.M. Holland, L.M. Straud // N Engl J Med. – 2013. - № 368. – P. 161-170.

Реферати

СОСТОЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ГАСТРОКАНЦЕРОГЕНЕЗОМ И ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Васильева И. М., Красносельский Н. В., Жуков В. И., Винник Ю. А.

Изучено состояние мониторинговых метаболических показателей в сыворотке крови больных гастроканцерогенезом и обосновали прогностически значимые критерии оценки степени тяжести заболевания и эффективности патогенетического лечения. У больных гастроканцерогенезом выявлено повышение активности АсАТ, АлАТ, γ -ГТ, ЛФК, КФК, КФК-МВ и ЛДГ в сыворотке крови. Исследование мониторинговых метаболических показателей у больных гастроканцерогенезом обнаружили снижение глюкозы, мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, холестерина на фоне роста триацилглицерин в плазме крови. В условиях развития гастроканцерогенезу наблюдаются значительные нарушения белкового, липидного, углеводного и минерального видов обмена веществ, кооперативно объединены с дисфункцией различных органов и тканей на фоне угнетения биоэнергетических процессов.

Ключевые слова: гастроканцерогенез, мониторинговые и метаболические показатели, трансферазы.

Статья надійшла 20.02.2015 р.

STATE OF METABOLIC INDICES IN PATIENTS WITH GASTROCANCCEROGENESIS AND THEIR DIAGNOSTIC VALUE

Vasylyeva I. M., Krasnoselskey N. V., Zhukov V. I., Vynnik Yu. A.

The state monitoring of metabolic parameters in serum of patients gastrokantserogenezom and settled prognostically significant criteria for assessing the severity of disease and the effectiveness of pathogenetic treatment. Patients with gastrocancerogenesis had elevated levels of AsAT, AlAT, γ -GT, AP, CPK, CPK MB, and LDH in blood serum. The study of monitoring metabolic parameters in patients with gastrocancerogenesis showed reduction in glucose, urea, creatinine, total protein, albumin, cholesterol and elevation of triacylglycerol in plasma. The development of gastrocancerogenesis leads to significant impairments of protein, lipid, carbohydrate and mineral metabolism that are cooperatively linked to dysfunction of various organs and tissues and suppression of bioenergetic processes.

Key words: gastrocancerogenesis, monitoring and metabolic indices, transferases.

Рецензент Іщейкін К.С.