

И. А. ФРИД, Э. М. КАРАПЕТЯН, В. А. ФИЛОВ, В. Я. ШАЦ,
С. И. АНИЧКОВА

ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ В ПРОЦЕССЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

В настоящее время для определения функционального состояния печени многие авторы применяют изучение белковой формулы сыворотки крови [6, 7, 12—14, 19, 29, 31, 34].

В комплексном лечении больных злокачественными опухолями яичников большая роль отводится оперативным вмешательствам, которым часто предшествует химиотерапевтическое лечение. Известно, что как сама злокачественная опухоль, продуцирующая большое количество токсических продуктов обменного и некротического происхождения [2, 3, 5, 8, 17, 20, 23, 24, 27, 36], так и введение противоопухолевых препаратов [1, 4, 9, 26, 28, 30, 32] ведут к довольно выраженной альтерации печеночной ткани и ее функции.

Ранее нами [22] было проведено предварительное исследование о влиянии операции и анестезии на функцию печени у больных злокачественными опухолями яичников, получавших до операции химиотерапевтическое лечение. В результате выявилось нарушение белковообразовательной функции печени, причиной чего, видимо, были раковая интоксикация и действие антибластных препаратов. По истечении пяти суток после операции происходит резкое угнетение этой функции печени, которое особенно выраженным бывает у больных, не леченных предварительно противоопухолевыми препаратами. Возможно, что эффективная химиотерапия приводит к некоторому улучшению функции печени, нарушенной под влиянием основного заболевания. Так, некоторые авторы [4, 18] показывают, что в процессе химиотерапии положительный эффект у больных раком яичников может привести к некоторой нормализации функции печени.

Известно, что разные химиотерапевтические препараты неодинаково действуют на белковообразовательную функцию печени. Целью настоящего исследования является изучение изменений этой функции во время операции и в послеоперационном периоде у больных злокачественными опухолями яичников, в зависимости от применявшегося химиотерапевтического препарата.

Больных лечили Тио-Тэфом (45 чел.), циклофосфаном (11 чел.), Тио-Тэфом в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами (7 чел.) и этимидином (3 чел.). В связи с малым количеством больных последняя группа нами не рассматривается.

Общий белок определяли биуретовым методом, белковые фракции—

с помощью электрофореза на бумаге. Подсчет процентного содержания отдельных белковых фракций вели на интегрирующем денситографе производства мастерских ИЭМа (Ленинград).

Оперативные вмешательства носили весьма травматичный характер. У всех больных осуществлялся однотипный наркоз закистью азота с кислородом и искусственной вентиляцией легких.

Исследования проводились в динамике: за два дня до операции, в день операции—до начала анестезии и после окончания операции; в первые, пятые и двенадцатые сутки послеоперационного периода.

Изменения белкового спектра крови во время операции и в послеоперационном периоде у больных злокачественными опухолями яичников, получавших антибластомные препараты, приведены в табл. 1—3.

Таблица 1

Динамика изменений общего белка и его фракции у больных злокачественными опухолями яичников, леченных циклофосфаном

Дни исследования	Общий белок в г %	Альбумины в %	Глобулины в %			
			α_1	α_2	β	γ
За два дня до операции	$7,5 \pm 0,4$	$53,0 \pm 2,8$	$6,7 \pm 0,7$	$8,4 \pm 0,8$	$12,0 \pm 1,3$	$20,3 \pm 2,8$
В день операции	до наркоза	$7,7 \pm 0,4$	$52,8 \pm 3,4$	$6,6 \pm 0,7$	$8,1 \pm 0,9$	$13,1 \pm 1,4$
	после операции	$6,7 \pm 0,3$	$55,0 \pm 2,6$	$5,9 \pm 0,9$	$6,9 \pm 1,3$	$12,3 \pm 1,2$
1-е сутки		$6,7 \pm 0,2$	$50,6 \pm 3,7$	$8,8 \pm 1,2$	$10,6 \pm 1,1$	$11,2 \pm 0,9$
5-е сутки		$6,6 \pm 0,3$	$46,7 \pm 4,1$	$9,1 \pm 0,8$	$10,7 \pm 0,9$	$12,0 \pm 1,3$
12-е сутки		$6,9 \pm 0,2$	$48,7 \pm 2,3$	$7,8 \pm 1,3$	$8,4 \pm 2,0$	$13,3 \pm 1,6$

Таблица 2

Динамика изменений общего белка и его фракций у больных злокачественными опухолями яичников, леченных Тио-Тэфом

Дни исследования	Общий белок в г %	Альбумины в %	Глобулины в %			
			α_1	α_2	β	γ
За два дня до операции	$7,0 \pm 0,2$	$45,8 \pm 1,5$	$7,3 \pm 0,4$	$11,8 \pm 0,8$	$11,9 \pm 0,8$	$21,7 \pm 1,0$
В день операции	до наркоза	$7,5 \pm 0,1$	$49,1 \pm 1,9$	$6,7 \pm 0,4$	$10,9 \pm 0,6$	$12,0 \pm 0,4$
	после операции	$6,7 \pm 0,1$	$49,1 \pm 1,6$	$6,8 \pm 0,4$	$10,1 \pm 0,6$	$12,0 \pm 0,4$
1-е сутки		$6,4 \pm 0,1$	$46,3 \pm 1,5$	$7,7 \pm 0,4$	$11,1 \pm 0,7$	$11,6 \pm 0,5$
5-е сутки		$5,9 \pm 0,1$	$41,2 \pm 1,7$	$8,0 \pm 0,5$	$13,6 \pm 0,7$	$13,3 \pm 0,8$
12-е сутки		$5,6 \pm 0,2$	$45,6 \pm 1,8$	$7,9 \pm 0,5$	$12,0 \pm 0,7$	$11,7 \pm 0,5$

Как видно из данных таблиц, содержание общего белка сыворотки крови у больных, в дооперационном периоде леченных Тио-Тэфом в ком-

Таблица 3

Динамика изменений общего белка и его фракций у больных злокачественными опухолями яичников, леченных Тио-Тэфом в комбинации с другими цитостатами

Дни исследования	Общий белок в г %	Альбумины в %	Глобулины в %			
			α_1	α_2	β	γ
За два дня до операции	$6,2 \pm 0,5$	$45,0 \pm 4,3$	$7,6 \pm 1,2$	$12,6 \pm 2,0$	$12,0 \pm 1,2$	$21,3 \pm 3,1$
В день операции	до наркоза	$5,9 \pm 0,2$	$41,5 \pm 2,8$	$6,1 \pm 1,9$	$11,3 \pm 1,3$	$14,0 \pm 2,8$
	после операции	$6,2 \pm 0,5$	$37,0 \pm 2,1$	$6,6 \pm 2,0$	$14,3 \pm 1,7$	$16,7 \pm 1,3$
1-е сутки	$5,2 \pm 0,2$	$40,5 \pm 3,5$	$8,3 \pm 0,7$	$12,6 \pm 2,0$	$17,0 \pm 1,2$	$22,0 \pm 2,2$
5-е сутки	$5,2 \pm 0,3$	$32,5 \pm 2,8$	$12,1 \pm 1,9$	$16,3 \pm 2,4$	$14,0 \pm 1,6$	$21,3 \pm 3,1$
1-е сутки	$5,8 \pm 0,3$	$40,3 \pm 2,3$	$7,6 \pm 1,7$	$17,6 \pm 2,9$	$12,7 \pm 1,3$	$18,8 \pm 5,0$

бинации с другими препаратами, понижено и равно $6,2 \pm 0,5$ г% (при этом в 50% случаев имела гипопротейнемия); при лечении одним Тио-Тэфом она составляет $7,0 \pm 0,2$ г%, а циклофосфаном— $7,5 \pm 0,4$ г%. У больных, леченных Тио-Тэфом, гипопротейнемия наблюдалась в 17% случаев, а у больных, леченных циклофосфаном,—в 11%. В дальнейшем на фоне общего понижения уровня белка эти соотношения сохраняются.

У больных всех исследуемых групп за два дня до операции обнаруживалась диспротеинемия. Если у больных злокачественными опухолями яичников, леченных циклофосфаном, диспротеинемия была выражена слабо, то у больных, леченных Тио-Тэфом или Тио-Тэфом в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, нарушения в соотношении фракций белков особенно выражены (табл. 2—3). У последних групп больных диспротеинемия сопровождается выраженным снижением уровня альбуминов и повышением уровня глобулинов.

До начала операции происходит некоторое увеличение содержания общего белка и альбуминов, что, вероятно, связано с предоперационной подготовкой больных. Выраженные изменения в белковой формуле сыворотки крови до начала операции у больных, получавших химиотерапию Тио-Тэфом в комбинации с другими препаратами, говорят о резком угнетении белковообразовательной функции печени. Не исключается и то, что комбинирование нескольких препаратов диктовалось неэффективностью предшествующего лечения одним препаратом, а тем самым основная причина нарушений функции печени оставалась.

Во всех группах обследуемых больных непосредственно после операции и на следующий день происходит уменьшение содержания общего белка. У больных, леченных Тио-Тэфом в комбинации с другими препаратами, наступает выраженная гипопротейнемия ($5,2 \pm 0,2$ г%) и явная диспротеинемия. У этих больных диспротеинемия характеризуется гипоальбуминемией и увеличением уровня глобулинов, особенно альфа-2 и бета-фракции. У больных же, леченных одним Тио-Тэфом, эти изменения менее выражены. В то же время у больных, леченных циклофосфа-

ном, белковая формула сыворотки крови после операции претерпевает незначительные изменения.

Таким образом, после операции и в первые сутки после нее в белковообразовательной функции печени происходят определенные изменения. Однотипность этих изменений у всех групп обследуемых больных, но с различной выраженностью процесса, позволяет думать, что анестезия закисью азота с кислородом и искусственной вентиляцией легких на белковообразовательную функцию печени почти не влияет. Имеющиеся изменения можно связать с действием операционной травмы, на что и указывают многие авторы [10, 11, 15, 16, 21, 28, 33, 35]. Вероятно, одной из причин небольших изменений в белковой формуле сыворотки крови является своевременное и полное возмещение кровопотери; часто переливалось даже большое количество крови.

На пятые сутки после операции общий белок и его фракции у больных, леченных циклофосфаном, существенно не меняются. У больных же, леченных Тио-Тэфом, общий белок снижается и составляет $5,9 \pm 0,1$ г% ($P=0,001$), причем имеет место гипопротейнемия (63%). Альбумины также снижаются до $41,2 \pm 1,7\%$ ($P=0,016$); гиперглобулинемия развивается за счет увеличения альфа-2 фракции до $13,6 \pm 0,7\%$ ($P=0,012$) и отчасти бета-фракции, в то время как альфа-1 и гамма-глобулины существенно не меняются. У больных, получавших Тио-Тэф в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами, гипопротейнемия сохраняется до $5,2 \pm 0,3$ г%, наряду с выраженной гипоальбуминемией имеет место гиперглобулинемия за счет увеличения альфа-1- и альфа-2-фракции.

Таким образом, на пятые сутки после операции наступают выраженные изменения со стороны белковообразовательной функции печени, выражающиеся в гипопротейнемии и резкой диспротеинемии, особенно у больных, леченных Тио-Тэфом или Тио-Тэфом в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. Эти изменения можно объяснить, во-первых, нарушением функции печени после операции, во-вторых, белковым голоданием в послеоперационном периоде, когда в связи с поражением печени организм сам не может компенсировать белковый дефицит. Не исключено, что к ухудшению белковой формулы сыворотки крови приводит и введение химиотерапевтических препаратов во время операции.

К 12-му дню послеоперационного периода у больных, леченных циклофосфаном и Тио-Тэфом (табл. 1, 2), в белковой формуле сыворотки крови обнаруживается тенденция к возврату к исходным показателям, а у больных, получавших Тио-Тэф в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами, гипопротейнемия сохраняется ($5,8 \pm 0,3$ г%); концентрация альбуминов имеет направленность к еще большему снижению (до $40,3 \pm 2,3\%$), отмечается некоторое повышение альфа-2-глобулинов (табл. 3). По всей вероятности, для полной нормализации белковой формулы сыворотки крови необходимо длительное время.

Исследования изменений белка и его фракции у больных злокачественными опухолями яичников, получавших противоопухолевое лече-

ние в дооперационном периоде, показали, что наиболее грубые изменения во время операции и в последующие дни наблюдаются у больных, получавших Тио-Тэф в дозе 300 мг и более.

Проведенные наблюдения показывают, что при проведении химиотерапевтического лечения белковообразовательную функцию печени наиболее сильно повреждают Тио-Тэф и, особенно, Тио-Тэф в комбинации с другими химиотерапевтическими средствами. Возможно, что сочетание нескольких противоопухолевых препаратов при неэффективном лечении одним приводит к дальнейшему нарушению функции печени. Эту функцию печени менее всего нарушает циклофосфан. На белковообразовательную функцию печени анестезия закисью азота с кислородом и искусственной вентиляцией легких повреждающего действия не оказывает. После операции функция печени претерпевает нарушения, которые наиболее выражены на пятые сутки после операции. Главную роль здесь, очевидно, играют операционная травма и недостаточное поступление белка в организм в послеоперационном периоде.

Может быть, введение противоопухолевых препаратов во время операции приводит к дальнейшему углублению нарушенных функций печени. Однотипность направлений имеющихся нарушений в послеоперационном периоде у всех групп больных говорит о том, что в послеоперационных нарушениях функции печени играет главную роль ее исходное состояние.

Поскольку белки сыворотки крови играют активную роль в обмене веществ, а также являются переносчиками многих соединений в организме, следует признать целесообразным для улучшения белкового баланса организма у больных злокачественными опухолями яичников, получавших химиотерапевтическое лечение, проведение ряда дополнительных лечебных мероприятий в послеоперационном периоде.

Институт рентгенологии и онкологии
Министерства здравоохранения АрмССР

Поступило 7.V 1968 г.

Ի. Ա. ՖՐԻԴ Է. Մ. ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ, Վ. Ա. ՖԻԼՈՎ, Վ. ՅԱ. ՇԱՅ, Ս. Ի. ԱՆԻՉԿՈՎՍԿԻ

**ԼՅԱՐՐԻ ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ՎԻՃԱԿԻ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ԶՎԱՐԱՆԻ
ՈՒՌՈՒՅՔՆԵՐՈՎ ՔԱՂՅԿԵՂՈՎ ՏԱՌԱՊՈՂ ՀԻՎԱՆԴՆԵՐԻ
ԿՈՄՊԼԵՔՍՆԻՆ ԲՈՒԺՄԱՆ ԸՆԹԱՑՔՈՒՄ**

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հեղինակները ձվարանի բաղցկեղով տառապող 66 հիվանդների մոտ ուսումնասիրելով լյարդի ֆունկցիոնալ վիճակը (սպիտազոյացնող գործունեությունը) նկատել են, որ դեղորայքային դանազան պրեպարատների կիրառումից ընկճվում է լյարդի սպիտազոյացնող գործունեությունը, որն առանձնապես ակնհայտ է տիրո-տէֆի և նրա ու այլ դեղամիջոցների համակցված կիրառման ժամանակ: Լյարդի սպիտազոյացնող գործունեությունն էլ ավելի է ընկճվում ընդհանուր անզղայացման և վիրաբուժական միջամտության պատճառով: Այդ խանգարումներն ավելի ակնբախ են հետապերացիոն 5-րդ օրը: Արյան շիճուկում սպիտների ընդհանուր քանակի և նրանց ֆրակցիաների նվազումը հա-

վանական է, կապված է վիրահատական տրավմայի և նշված շրջանում սպիտակուցների քիչ քանակների ընդունման հետ, որով որոշակի նշանակություն ունի լյարդի նախաօպերացիոն ֆունկցիոնալ վիճակը:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Гвазава Г. Р. Автореф. кандидат. диссертации. Рига, 1966.
2. Горюхина Т. А., Черенковская И. А., Синицина Н. И. Вопросы онкологии, 4, 1966.
3. Дзюбко Н. Я. Автореферат кандидатской диссер. Киев, 1962.
4. Закенфельд Г. К. Сб. «Тио-Тэф»-а, Рига, 1961.
5. Кавецкий Р. Е. Опухоль и организм. Госмедиздат УССР, Киев, 1962.
6. Капланский С. Я. В кн. «Актуальные вопросы современной биохимии». М., т. 1, 1959.
7. Кинель Б. И. Арх. патологии, 1, 1952.
8. Кулик Г. И. и Даниленко Л. П. Вопросы онкологии, 2, 1965.
9. Кундзиня И. А., Цеплитэ Р. К., Пуркалне Т. С., Аузиня А. В. Тр. 8-го международного противоракового конгресса. Т. 6, М., 1963.
10. Лепп Э. К. Автореф. канд. диссертации, Алма-Ата, 1967.
11. Макаренко Т. П., Сергеевнин В. В., Малышев В. Д. Хирургия, 11, 1961.
12. Мясников А. Л. Болезни печени и желчных путей. М., Медгиз, 1956.
13. Несговорова Л. И. Клиническая медицина, 8, 1960.
14. Ойвин И. А., Ойвин В. И. и Смоличев Е. А. Тр. Душанбинского мед. института, т. 37, 1959.
15. Оксман Т. М. Автореф. канд. диссерт., М., 1960.
16. Рабинович Б. С. В кн.: «Вопросы обезболивания», под редакцией проф. И. С. Жорова. Тр. I МОЛМИ, т. III, М., 1957.
17. Родкина Б. С., Цыцаркина Т. П., Чередниченко Л. М. Врачебное дело, 12, 1956.
18. Седова Т. И. Автореф. канд. диссерт. Ленинград, 1967.
19. Славнов В. И. Автореф. доктор. диссерт. Киев, 1966.
20. Шукрян С. Г. Материалы XI научной конференции, посвящ. 20-летию Института рентгенологии и онкологии МЗ АрмССР, Ереван, 1967.
21. Цукрова Ф. М. Тез. докл. на 39-й научной сессии Астраханского гос. мед. института. Астрахань, 1959.
22. Фрид И. А., Филов В. А., Карапетян Э. М., Аничкова С. И. Материалы 2-й итоговой научной конференции НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова МЗ СССР, Л., 1967.
23. Auglessio E., Pelochino A. M., Jorio L., Silvestrini P. Minerva Med. v. 50, 1959.
24. Autcuini F. M., Sodi A. Timori, 42, 6, 1956.
25. Artusio J. F. Anesth. Analg. Curr. 4, 4, 5, 1965.
26. Becker Th. Arc. f. Geschwulstforsch, 15, 113, 1959.
27. Deindi M. Über den Nachweis von Serumeiss-veränderungen beim ovarial-carcinom vor und nach der Behandlung. Dis. München, 1959.
28. Gerharztz H. Arzneimittel Forschung, 11, 2a, 1961.
29. Gergely J., Glaz B. Acta Physiol. Acad. Sci. Hung. 9, 1, 1959.
30. Gross R. Dtsch-engl. med. Rundschau. 2, 3, 1964.
31. Hartmann F. Clin. Chim. Acta 4, 1, 1959.
32. Kröger Hans. Naturwiss. Rundschau 17, 8, 1964.
33. Little D. M., Wetsrone H. J. Anesthesiology 25, 6, 1, 1964.
34. Martin N. H., Neuberger A. Brit. med. Bull. 13, 12, 1957.
35. Jones W. M., Margolis G., Stephen C. R. Anesthesiology 19, 1958.
36. Wuhrmann F., Wunderly C. Die Bluteiweisskörper der Menschen. Basel—Stuttgart, 1957.