

**В.І. Дрижак
М.І. Домбрович
Н.О. Загурська
Г.І. Корицький**

ЕНДОТОКСИКОЗ У КЛІНІЧНІЙ ОНКОЛОГІЇ

Тернопіль
“Укрмедкнига”
1999

ББК 55.6

Е 64

УДК 616-006-099

**Дрижак В.І., Домбрович М.І., Загурська Н.О.,
Корицький Г.І.**

Е 64 Ендотоксикоз в клінічній онкології. — Тернопіль:
Укрмедкнига, 1999. — 128 с., табл. 28, рис. 11.
ISBN 966-7364-31-3

Рецензенти:

Маркова О.О. — засл. діяч науки і техніки
України, доктор мед. наук, професор;
Бех М.Д. — канд. мед. наук, доцент

У монографії коротко викладені сучасні уявлення про патогенез ендотоксикозу, наведені результати власних досліджень про причини та механізми розвитку синдрому ендогенної інтоксикації у хворих на злоякісні пухлини. Велика увага приділена діагностичним та прогностичним критеріям ендотоксикозу, які необхідно ширше впроваджувати в клінічну практику онкологічних закладів. Підсумований досвід успішного застосування трьох методів детоксикаційної терапії: внутрішньосудинного низькоінтенсивного лазерного опромінення крові, непрямого електрохімічного окислення крові та ультрафіолетового опромінення крові. Книга розрахована на онкологів, хірургів, анестезіологів.

Затверджено вченою радою Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я.Горбачевського, протокол № від

ББК 55.6

ISBN 966-7364-31-3

© Дрижак В.І., Домбрович М.І.,
Загурська Н.О., Корицький Г.І., 1999

Перелік умовних скорочень

АЛТ — Аланінамінотрансфераза
АОСЗ — Антиоксидантна система захисту
АСТ — Аспаратамінотрансфераза
АУФОК — Аутотрансфузія ультрафіолетово опроміненої крові
 α_1 -ІП — α_1 -інгібітор протеаз
 α_2 -МГ — α_2 -макроглобулін
ВГЛ — Великі грануловмісні лімфоцити
ВЛОК — Внутрішньосудинне лазерне опромінення крові
ГН — Гіпохлорит натрію
КП — Кислі протеази
ЛІІ — Лейкоцитарний індекс інтоксикації
МДА — Малоновий диальдегід
МСМ — Молекули середньої маси
НІЛВ — Низькоінтенсивне лазерне випромінювання
НЕОК — Непряме електрохімічне окислення крові
ПОЛ — Перекисне окислення ліпідів
ПУ — Пероксидоутворення
РЕА — Раково-ембріональний антиген
СОД — Супероксиддисмутаза
УФВ — Ультрафіолетове випромінювання
УФО — Ультрафіолетове опромінення
ЦІК — Циркулюючі імунні комплекси
ЦП — Церулоплазмін

Передмова

Проблема ендотоксикозу в клінічній онкології залишається особливо актуальною і далекою від остаточного вирішення. Адже не тільки ріст злоякісної пухлини вже на ранніх стадіях свого розвитку призводить до розбалансування механізмів обміну речовин, систем захисту, дисфункції органів природної детоксикації, а й вплив негативних побічних ефектів спеціальних методів лікування (хірургічне втручання, променева і хіміотерапія) спричинюють порушення функціонування життєво важливих органів і систем.

Найчастіше причиною смерті онкологічних хворих є загальні незворотні зміни в організмі, зумовлені впливом пухлини на метаболізм та імунний статус організму-пухлиноносія. При цьому ендотоксикоз виступає одним з основних і постійних синдромів пухлинної хвороби. Нерідко наслідком ендотоксикозу і пригнічення імунної та неспецифічної резистентності організму онкологічних хворих стає розвиток гнійно-септичних й інших ускладнень у ранньому післяопераційному періоді, які в свою чергу посилюють картину ендотоксикозу.

Клінічний досвід і сучасні уявлення про природу й механізми ендогенної інтоксикації вказують на те, що це складний, багатоступеневий, здатний до прогресування патологічний процес. Характерним для нього є фазовий перебіг від початкової токсемії з первинного вогнища ураження до ендотоксикозу як типового патологічного процесу різної важкості (М.А. Андрейчин і співавт., 1998).

Безпосередня дія ендотоксинів, які поступають з плином крові і лімфи до ще неушкоджених органів і тканин, переважання органів детоксикації з першочерговим ураженням печінки, наявність порушень рефлексорних і ендокринних зв'язків в організмі призводять до формування додаткових "хибних" кіл на субклітинному, клітинному і органному рівнях.

На даний час відсутній універсальний метод детоксикації, здатний вивести чи знешкодити всі токсичні речовини, здійснити адекватну корекцію гомеостазу. Сумнівно, що такий універсальний метод існує взагалі. Однак, в останнє десятиріччя ведеться інтенсивний науковий пошук шляхів підвищення детоксикаційних та адаптаційних можливостей організму хворих на злоякісні пухлини.

У монографії узагальнено сучасні літературні відомості про етіопатогенез синдрому ендогенної інтоксикації в онкологічних хворих, зокрема оцінена роль порушень метаболізму під час злоякісного росту, порушень киснезалежних процесів, визначені токсичні властивості сполук пептидної природи тощо. Велика увага приділена діагностичним та прогностичним критеріям ендотоксикозу, які, на думку авторів, необхідно ширше впроваджувати в клінічну практику онкологічних закладів.

У монографії підсумований досвід успішного застосування лише трьох методів детоксикаційної терапії більш як у 400 хворих: внутрішньосудинного низькоінтенсивного лазерного опромінення крові, непрямого електрохімічного окислення крові та ультрафіолетового опромінення крові. Названі методи детоксикації, при своїй унікальності та різнобічності дії на організм, до цього часу з різних причин не знайшли належного застосування в інтенсивній терапії онкологічних хворих.

Автори сподіваються, що монографія буде корисною для науковців та лікарів різних спеціальностей і, в першу чергу, онкологів. Розуміючи, що книга не позбавлена недоліків, автори з вдячністю сприймуть критичні зауваження і побажання.

Розділ 1. **СИНДРОМ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ**

Інтоксикаційний синдром в онкологічних хворих, зумовлений розвитком злоякісної пухлини з одного боку та лікувальними заходами (операція, променева і хіміотерапія) з іншого, як правило супроводжується гіперметаболізмом з характерними катаболічними реакціями (В.Г. Пинчук и соавт., 1988; А.И. Позмогов и соавт., 1988). Він часто лімітує проведення того чи іншого спеціального лікування, нерідко перевищує лікувальний ефект і в ряді випадків стає безпосередньою причиною смерті (Е.Д. Молюк и соавт., 1993; G.Beretta, 1991; V.Bilynski et al., 1995). Показовим у цьому контексті є клінічний перебіг токсико-анемічної форми раку ободової кишки. Ріст пухлини супроводжується загальними ознаками (субфебрильна температура тіла, загальна слабкість, втомлюваність, втрата маси тіла, анемія). Перелічені симптоми є проявом інтоксикаційного синдрому, який розвинувся внаслідок резорбції продуктів розпаду пухлини, її інфікування і нагноєння, що призводить, зокрема, до хронічного пригнічення кісткового мозку і анемізації.

Схожа картина характерна і для раку легень. Обструкція бронхів пухлиною ускладнюється ателектазом легеневої тканини і розвитком хронічного запального процесу в ній. При недиференційованих формах раку легень (дрібноклітинний, крупноклітинний) нерідко спостерігається паранеопластичний синдром, який є результатом системної дії пухлини і виникає внаслідок порушень біохімічних, гормональних, імунологічних та інших реакцій організму. Зокрема, близько 15 % онкологічних хворих страждають від ектопічного синтезу гормонів пухлинною тканиною. Серед неоперабельних хворих дистантний гормональний вплив пухлини

проявляється у 75 % випадків. Так, гепатобластоми продукують гонадотропін, пухлини підшлункової залози — гастрин й інсулін, пухлини легень, печінки, простати — АКТГ, викликаючи, тим самим, вторинну гіперфункцію надниркових залоз. Розлади стероїдного гомеостазу мають важливе значення в розвитку і перебігу пухлинної хвороби (В.М. Дильман, 1983) і тісно пов'язані з імунодепресією, яка часто спостерігається в онкологічних хворих (Р.Є.Кавецький, 1977). Все це призводить до виснаження життєвих ресурсів органів і тканин, до змін їх функціональної активності (В.С. Шапот, 1975). Незалежно від механізму дії пухлини на цілісний організм, в ньому відбуваються зміни, характерні для будь-якого іншого виду ендогенної інтоксикації. В крові онкологічних хворих значно збільшується вміст небілкового азоту і сечовини, збільшується концентрація азоту та аміаку, у 9-12 разів зростає виділення креатиніну з сечею (В.А. Лисецкий и соавт., 1980; М.А. Уманский и соавт., 1979). Наведені факти свідчать про різке посилення білкового розпаду, про неспроможність печінки і нирок забезпечити інактивацію та своєчасне виведення токсичних метаболітів. Виявлене в результаті парамеційного тесту суттєве підвищення токсичності плазми у хворих на злоякісні пухлини також засвідчує наявність у крові ендогенних токсинів (Г.В. Глинский, С.П. Залеток, 1980; М.А. Уманский и соавт., 1979).

Оперативне втручання, променева та хіміотерапія підсилюють прояви ендогенної інтоксикації. Операція, як стресовий фактор, спричиняє активацію симпато-адреналової системи і системи гіпофіз-кора надниркових залоз. У результаті настає спазм периферійних судин, який супроводжується порушенням процесів мікроциркуляції, накопиченням в ішемізованих тканинах недоокислених продуктів обміну речовин, кінінів, активних біогенних амінів і протеолітичних ферментів, які здатні здійснювати комплексний токсичний вплив як на організм у цілому, так і на його окремі органи і системи з переважанням катаболічних реакцій (Є.Д. Молук і співавт., 1993; Н.М. Федоровский, 1993).

В умовах недостатнього енергетичного забезпечення, пов'язаного з вимушеним обмеженням харчування хворих у післяопераційному періоді, збільшується накопичення продуктів неповного і спотвореного метаболізму. Зростанню концентрації ендogenous токсинів сприяє операційна крововтрата, в результаті якої порушуються процеси мікроциркуляції в тканинах (G.W. Fiejen et al., 1977). Слід також врахувати посилення згортальної здатності крові й погіршення її реологічних властивостей, тобто виникнення передумов, які сприяють порушенню мікроциркуляції і здатні стати причиною виникнення генералізованих мікроінфарктів у багатьох органах і тканинах. У процесі їх розсмоктування різко збільшується концентрація ендogenous токсинів.

Стан ендogenous інтоксикації посилюється в тих випадках, коли велика операційна крововтрата компенсується донорською кров'ю тривалих строків зберігання. Дослідження М.А. Уманського і співавторів (1979) показали, що після переливання навіть середніх доз донорської крові (10-15 мл/кг), у крові реципієнта в 3,5 раза збільшується концентрація аміаку, значно посилюється її токсичність у біологічному тесті на парамеціях.

Наркотичні речовини, які застосовуються під час наркозу, крім безпосереднього токсичного впливу, призводять до порушень дезінтоксикаційної функції печінки, знижують фільтраційну здатність нирок, що викликає пригнічення фізіологічних детоксикаційних систем і вторинний розвиток синдрому ендogenous інтоксикації (В.И. Чиссов, 1989; В.Д. Фёдоров, 1987).

Сприяють інтоксикації також порушення дихання, що виникають під час проведення операції та після її завершення. Вони зумовлені зменшенням дихальної ємності легень, порушенням дифузії кисню через альвеолярні мембрани під час штучної вентиляції та інтерстиційним набряком легеневої тканини (М.А. Уманский и соавт., 1979; В.Д. Фёдоров, 1987).

Слід врахувати процеси аутолізу тканин, пошкоджених під час оперативного втручання, розсмоктування або

лізис гематом, а також багато інших факторів, що важко піддаються обліку і сприяють спотворенню метаболізму, активації аутоімунних реакцій, кінцевим ефектом яких завжди буває збільшення токсинів та їх генералізована дія на організм (В.Г. Глинский и соавт., 1980; М.А. Уманский и соавт., 1979).

Підвищення концентрації в організмі речовин ендогенного походження, які мають токсичний вплив на органи і системи людини, великою мірою визначають перебіг самої операції та післяопераційного періоду. Загальна слабкість, адинамія, послаблення серцевої діяльності, пригнічення зовнішнього дихання, погіршення функціонального стану печінки і нирок, порушення моторики кишечника, підвищення температури тіла, гіперкоагуляція, гіпо- і диспротеїнемія, втрата маси тіла, розвиток анемії – все це фактори, що характеризують стан, який може бути названий операційною хворобою. Цілком зрозуміло, що аутоксини приймають безпосередню і опосередковану участь у розвитку багатьох проявів операційної хвороби (Г.В. Глинский и соавт., 1980, П.Д. Горизонтов и соавт., 1983).

Проведення променевої терапії в онкологічних хворих супроводжується загальною реакцією організму, більш або менш вираженою, залежно від дози і площі опромінення, попадання в зону опромінення життєво важливих органів, вихідного стану органів і систем, а також від індивідуальної чутливості хворого. Променеві пошкодження відрізняються тривалим прогресуванням або рецидивуючим перебігом, резистентністю до лікування, септичними, алергічними та іншими важкими ускладненнями (В.И. Иваницкая и соавт., 1989). Рання реакція організму на опромінення пов'язана з перехідними зрушеннями обміну речовин і домінуючою участю в ній центральної нервової системи. Нейрорефлекторними симптомами є переподразнення вазомоторів і паретичний стан судинних стінок, низький венозний тиск, гіперемія, стаз у капілярах опромінених тканин, зменшення лужних резервів крові тощо. Характерний також розвиток ранніх дистрофічних змін у головному мозку, паренхіматозних

органах. Велике значення у виникненні променевої реакції мають порушення білково-ліпідного, азотистого, у тому числі, нуклеопротеїдного обміну. Вважається, що ці реакції є результатом структурних змін цитоплазми. У кров'яне русло з перекисними та іншими радіотоксинами попадає велика кількість біологічно активних речовин (гістамін, серотонін), відбувається перерозподіл рідини між середовищами, зростає рівень концентрації цитогенних токсичних пептидів (А.И. Позмогов и соавт., 1988; К.Ш. Шарипов, 1991). Зазначені порушення великою мірою впливають на погіршення стану неспецифічної протипухлинної резистентності, посилення інтоксикації організму, розвиток імунодепресії (Б.Т.Билынский и соавт., 1991; М.С. Ломакин, 1990).

На органно-системному рівні променевої реакції проявляються зниженням антиінфекційного захисту, неадекватністю реагування з боку системи природнього захисту і, як наслідок, виникненням інфекційних ускладнень, поглибленням ендогенної інтоксикації (С.Н. Голиков и соавт., 1986).

Стан імунodefіциту при ендотоксикозі можна розцінювати як метаболічний імунodefікт, а неспецифічний синдром порушення діяльності імунної системи як неадекватну і небажану відповідь на різні антигени, що виникають у результаті зниження функціональної активності імуніцитів, зменшення їх абсолютної кількості та змін у пропорційному співвідношенні в сукупності з дезінтеграцією механізмів ауторегуляції імунної відповіді (О.И. Яхонтова и О.П. Дуданова, 1992; В. Serou et al., 1990).

Значні відхилення в імунологічних реакціях зумовлюють утворення і кліренс циркулюючих імунних комплексів, які, за даними деяких дослідників, є важливим, але недостатньо вивченим моментом у механізмі розвитку ендогенної інтоксикації (А.М. Земсков и соавт., 1994; О.И. Яхонтова, О.П. Дуданова, 1992).

Побічний вплив протипухлинних препаратів, які широко застосовуються в хіміотерапії злоякісних пухлин, особливо в комбінації з іншими методами лікування, значно погіршує сумарну картину інтоксикаційного синдрому.

Хіміотерапевтичні препарати, як і променевий фактор, не лише руйнують пухлину, але й пошкоджують швидкопроліферуючі клітини здорових тканин. Майже всі цитостатики, які використовуються в клініці, викликають пригнічення гемопоезу, порушують функцію органів травлення (пошкодження слизової оболонки шлунка і кишки), спричинюють імунодепресію. У хворих з'являється загальна слабкість, запаморочення, анорексія, блювання, проноси (інколи з домішками крові), стоматити, лейкопенія (Ф. Джумабаєва, 1988; В.А.Семенченя, О.А.Галкина, 1989).

Частим ускладненням під час лікування раку є цитостатичні гепатити і реакція печінки на опромінення. При променевій терапії пухлинний токсикоз ускладнюється променевим токсикозом з притаманним йому набором аномальних метаболітів, у тому числі молекул середньої маси (А.М. Кузин, 1970).

Ступінь інтоксикації залежить від індивідуальних особливостей організму, дозування, виду хіміопрепаратів, режиму введення. При так званій інтенсивній поліхіміотерапії прояви інтоксикації помітніші, а нерідко настільки сильно виражені, що роблять неможливе подальше їх застосування (М.Б. Бычков и соавт., 1993).

За даними літературних джерел, у плазмі крові онкологічних хворих помітно підвищується концентрація таких речовин, як креатин, сечовина, сечова кислота, аміак, пурины і піримідини, вільні й ненасичені жирні кислоти, феноли, поліаміни, вільні амінокислоти, індол, скатол тощо.

При розпаді пухлини, спричиненому опроміненням або дією цитостатиків, рівень зазначених метаболітів у крові різко підвищується, досягаючи нерідко критичного. Наприклад, концентрація сечової кислоти в крові хворих на лімфому і лімфобластичний лейкоз у період хіміо- і гаматерапії збільшується, за даними Sandberg et al. (1956), Howard (1966), до 15-45 мг%, призводить до ураження тубулярного апарату нирок і викликають гостру ниркову недостатність (цит. за В.Г. Николаевим, 1984).

Таким чином, інтоксикаційний синдром, зумовлений різними причинами, завжди виступає як фактор, який погіршує стан хворого, а в деяких випадках може стати безпосередньою причиною смерті (Ф.В. Фильчаков и соавт., 1994; В.И. Кустов и соавт., 1989; Н.М. Федоровский, 1993).

Визначальна роль у підтриманні інтоксикаційного синдрому у хворих на злоякісні пухлини належить процесам протеолізу (К.Н. Веремеенко, О.П. Голобородько, 1986; 1988; С.А. Гешелин и соавт., 1989), з якими найтісніше пов'язані порушення білкового метаболізму і зниження неспецифічної резистентності організму (Ю.Б. Мишин, 1982; Hg. Raymond, J.A..Kellen, 1983).

Інтерес до вивчення протеолітичних ферментів при злоякісних пухлинах пояснюється їх високою біологічною активністю, участю в захисних реакціях організму, обміні сполучної тканини, процесах росту і поділу клітин тощо. (С.А. Гешелин и соавт., 1984; J. Meyer et al., 1983). У клінічній онкології для оцінки ступеня інтоксикації широко використовуються біохімічні тести, які характеризують стан протеолізу в сироватці крові, операційній рані (активність кислих протеаз, α_1 -інгібітора протеаз та α_2 -макроглобуліну), (К.Н. Веремеенко и соавт., 1988; Г.П. Козинець і співавт., 1987).

Ракові пухлини продукують складний набір протеолітичних ферментів і факторів, що регулюють їх активність — інгібіторів протеаз (Р.Е. Кавецкий, 1977; Ю.Б. Мишин, 1982). Найбільш детально вивчені кислі протеази лізосом, особливо катепсин D, який має широку специфічність дії і здатний руйнувати білки міжклітинного простору (А.Л. Канцалиев и соавт., 1994). Як відомо, злоякісна пухлина для свого росту використовує продукти катаболізму тканинних білків організму-носія (G.D.Mider, 1951; T.Sugimura, S.M.Birnbaum, 1959). У результаті розпаду тканинних білків організм втрачає азот, причому втрата азоту зростає із збільшенням маси пухлини. Ряд авторів відзначають збільшення активності кислих і нейтральних протеаз у міру росту пухлини (К.Н. Веремеенко и соавт., 1986, 1988; С.А. Гешелин и соавт., 1984; A.Vasishta et al., 1985).

Експериментальні дані засвідчують, що злюкисний ріст супроводжується, в основному, посиленням активності лізосомальних протеаз у тканинах і рідинних середовищах організму, що дало підставу для передбачення ймовірної участі протеаз у процесах інвазії та метастазування (Ng. Raymond, J.A. Kellen, 1983; A. Vasishta et al., 1985).

Паралельно з дослідженням протеолітичних ферментів, у клінічній та експериментальній онкології вивчаються регулятори їх дії — інгібітори протеаз. Вже накопичено достатньо відомостей про те, що в тканинах злюкисних пухлин різних локалізацій рівень інгібіторів протеаз значно нижчий, ніж у відповідних здорових тканинах (С.А.Гешелин и соавт., 1989 ; Т.Кageyama et al., 1983). У злюкисних пухлинах людини виявлено, головним чином, функціонально неактивну форму одного з основних інгібіторів протеолітичних ферментів — α_1 -інгібітор протеаз (U.P. Thorgeirsson et al., 1982; B. Waxler et al., 1984). У той же час у сироватці крові онкологічних хворих концентрація інгібіторів протеаз значно вища. Збільшення антипротеолітичної активності відзначено у хворих на рак молочної залози, печінки, легень, гортані, підшлункової залози, причому переважно за рахунок посилення активності α_1 -інгібітора протеаз (А.С. Сыновец, А.П. Левицкий, 1985; B. Waxler et al., 1984). У деяких роботах наведені дані про вміст інгібітора протеаз — α_2 -макроглобуліну. Підвищення рівня α_2 -макроглобуліну спостерігали на ранніх стадіях раку гортані (К.Н. Веремеенко, О.П. Голобородько, 1986), шлунка та товстої кишки (В.Ф. Варбанец, 1990; U. Christensen, L.Sottrup-Jensen, 1984; T. Kageyama et al., 1983). Очевидно, збільшення вмісту антипротеаз у крові хворих на злюкисні пухлини зумовлене природньою реакцією організму на високу активність протеаз у пухлині і є захисною відповіддю на злюкисний ріст і метастазування (D. Waxler et al., 1984).

Підсумовуючи, можна сказати, що в основі токсичних реакцій, які спостерігаються в онкологічних хворих, лежать декілька факторів. По-перше, це “ракова диспозиція” (за Р.Є. Кавецьким, 1977), тобто особливий патологічний стан,

що виникає в процесі природнього перебігу хвороби і зумовлений дистантним впливом пухлини на метаболізм та імунний статус організму. По-друге, до порушень біохімічного гомеостазу і токсикозу призводить інфільтрація або стиснення пухлиною життєво важливих органів. Третьою причиною ендоксикозу можуть виступати терапевтичні заходи, спрямовані на деструкцію вогнищ злоякісного росту (променева і хіміотерапія). До причин, що також відіграють значну роль у патогенезі ендотоксикозу в онкологічних хворих, належать операційна травма, крововтрата, запальні ускладнення, сепсис тощо.

Розділ 2. ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМУ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ

2.1. Порушення метаболізму під час росту пухлин

Найчастішою причиною смерті онкологічних хворих є загальні незворотні зміни в організмі, зумовлені впливом пухлини на метаболізм та імунний статус організму-пухлиноносія (Р.Е. Кавецкий, 1981; В.С. Шапот, 1975). При цьому картина ендогенної інтоксикації є одним з основних і постійних синдромів пухлинної хвороби (А.И. Позмогов и соавт., 1988; I. Beretta, 1991). Схожість клінічних проявів інтоксикації і токсико-дистрофічні зміни в тканинах при різних за етіологічним фактором і характером розвитку хворобах свідчать про ідентичність патогенетичних механізмів і неспецифічність даного синдрому. Розвиток синдрому ендогенної інтоксикації — важливий фактор у патогенезі різних ускладнень, визначає нерідко перебіг хвороби, можливості тих чи інших методів лікування (С.Н. Голиков и соавт., 1986; В.А. Семенченя, О.А. Галкина, 1989; N.A. Belyakov et al., 1987).

Відомі дві основні гіпотези, які пояснюють механізми системного впливу злоякісної пухлини на організм. Першу, що зобов'язана своїм походженням завдяки працям Moreschi (1909), можна назвати гіпотезою “дефіциту” (цит. за В.Г. Николаевым, 1984). Суть її полягає в тому, що причиною загального виснаження і смерті під час злоякісного росту вважається конкурентне поглинання пухлиною харчових речовин і життєво важливих метаболітів. Уявлення про пухлину, як про пастку азоту, глюкози, ліпідів і деяких вітамінів, відображено у працях багатьох авторів. Друга гіпотеза —

гіпотеза “продукції” — пояснює розлади системного метаболізму, його дезорганізацією під впливом біологічно активних речовин, які виділяє пухлина в процесі свого росту. Головну роль тут відіграють пептиди і нуклеотиди (Theologides, 1972, 1974, 1976) та гідролітичні ферменти (Sylven, 1974), які продукують пухлини і спрямовані на хаотичну активацію чи пригнічення найважливіших ферментних систем організму-пухлиноносія, або ж на задоволення потреб ракової клітини в низькомолекулярних речовинах за рахунок того ж таки організму (цит. за В.Г. Николаевым, 1984).

За наявності патологічного вогнища, в організмі відбувається накопичення проміжних продуктів порушеного обміну і метаболітів, ендогенних і бактеріальних токсинів, біологічно активних речовин, які, досягнувши певної концентрації, руйнують природні захисні бар’єри, порушують функціональний стан органів і систем. Морфологічним субстратом цих змін є ураження клітинних структур, а пізніше – руйнування клітин з утворенням нових токсичних продуктів. У кінцевому підсумку процес набуває каскадного характеру, формується “хибне коло”, яке призводить до генералізованої інтоксикації організму. Результатом масивного ендотоксикозу стає зрив компенсаторних можливостей детоксуючих систем з формуванням синдрому поліорганної недостатності (Є.Д. Молюк, А.В. Процюк, 1993; T. Anzai et al., 1989; R.H. Salloum et al., 1991).

Схематично механізм розвитку синдрому ендогенної інтоксикації виглядає наступним чином (див. Схема 1).

Серед основних шляхів формування інтоксикації організму слід виділити такі: 1) ретенційний, внаслідок порушення процесу елімінації з організму кінцевих продуктів метаболізму; 2) обмінний, в результаті порушення внутрішньоклітинного гомеостазу та накопичення в організмі вторинних метаболітів у надмірній кількості; 3) резорбтивний, зумовлений масивним утворенням і наступною резорбцією в організмі продуктів тканинного розпаду; 4) інфекційний, викликаний в організмі дією токсичних чинників інфекційної природи (М.А.Андрейчин і співавт., 1998).



Схема 1. **Механізм розвитку синдрому ендогенної інтоксикації**

Розвиток злоякісної пухлини супроводжується порушенням усіх видів обміну, який прогресує з ростом пухлини та у випадках її розпаду і проявляється розбалансуванням важливих біохімічних механізмів, викликаючи порушення функції життєво важливих органів і систем (Т.С. Морозкина, 1989; В.С. Шапот, 1975; G. Veretta, 1991; M. Planas et al., 1991; W.W. Souba et al., 1990).

Встановлено односторонній транспорт у прогресуючу пухлину глюкози, азоту, аскорбінової кислоти, альфатокоферолу. Накопичення перелічених активних речовин і метаболітів відбувається переважно за рахунок збіднення ними здорових тканин організму. Настає також дефіцит

тіаміну, гіпоальбумінемія, з'являються розлади функціонування регуляторних систем, відповідальних за процеси нормального метаболізму клітин.

Відомі численні спостереження, які вказують на різку гіпоксію в пухлині, викликану сповільненим кровотоком і недорозвиненою капілярною сіткою. Звідси випливає, що злоякісні клітини існують в організмі практично в анаеробних умовах, і основним джерелом енергії для них є процес гліколізу (F. Hietanen et al., 1987). У таких умовах суттєво змінюється активність та ізоферментний спектр лактатдегідрогенази, що сприяє розвитку лактатацидозу. Зменшення активності піруватдегідрогеназного комплексу сприяє накопиченню пірвовиноградної кислоти. Наведені зміни призводять до виникнення тканинної гіпоксії, наслідком якої є порушення в окисно-відновній системі. Результатом гіпоксичного стану є також утворення вільних радикалів, особливо інтенсифікація процесів перекисного окислення ліпідів, які спричиняють порушення клітинного поділу і, в кінцевому підсумку, лізис клітин (С.Н. Голиков и соавт., 1986; В.А. Семенченя, О.А. Галкина, 1989; М.А. Уманский и соавт., 1979; F. Hietanen et al., 1987).

Більшість метаболітів до цього часу не ідентифіковані. В групу надзвичайно токсичних субстанцій відносять пептиди середньої молекулярної маси (С.А. Кетлинский и соавт., 1992; Z. Yanicki et al., 1981), які визнано неспецифічним маркером ендогенної інтоксикації організму будь-якого походження. За даними низки авторів, пептиди середньої молекулярної маси мають вирішальне значення в патогенезі нирково-печінкової недостатності, запальних процесів, опіків, новоутворів. Вони пригнічують фагоцитоз, синтез білка, порушують структуру клітин, сповільнюють нервову провідність, мають кардіотоксичний вплив, інгібують реакції клітинного імунітету, призводять до білкового виснаження, анемії, схильності до інфікування тощо (Б.М. Вальдман и соавт., 1991; Т.В. Копитов и соавт., 1991; В.А. Николаенкова и соавт., 1991).

Сумарний вплив метаболічних зрушень під час синдрому ендогенної інтоксикації зачіпає здебільшого паренхіматозні органи, порушуючи, перш за все, функцію нирок і печінки. У 70 % онкологічних хворих розвивається нефротичний синдром. Ураження печінки супроводжується змінами багатоцільових мікосомальних оксидаз, які забезпечують метаболічні перетворення (Ф. Джумабаєва, 1988). Схематично патогенез порушення детоксикаційної функції печінки під час синдрому ендогенної інтоксикації полягає в наступному. Збільшується вміст продуктів розпаду пухлини, альдегідів, кетонів, високо- і низькомолекулярних пептидів і азотистих сполук (М.А. Уманский и соавт., 1979; G. Beretta, 1991). Стимуляція симпатико-адреналової та вегетативної нервової систем призводить до підсиленого викиду в кров катехоламінів, які, в свою чергу, викликають гіпоксію тканин внаслідок порушень процесів мікроциркуляції, а також розрізненість дихання і окислювального фосфорилування в мітохондріях. Аналогічну дію здійснюють і бактерійні токсини, які всмоктуються в кров внаслідок парезу кишечника у післяопераційному періоді. Адсорбуючись на клітинах ретикулоендотелію і тромбоцитах, ендотоксини сприяють вивільненню великої кількості біологічно активних речовин, які, в свою чергу, поглиблюють порушення процесів мікроциркуляції, пригнічують активність ферментів печінки. Ендотоксини здатні також безпосередньо впливати на мікосомальні ферменти, серцево-судинну і вегетативну нервову систему (J.K. Jodd, 1986). Отже, при онкопатології, як і при інших захворюваннях, що супроводжуються синдромом ендогенної інтоксикації, в організмі формуються кілька "хибних кіл", які тісно пов'язані між собою і зумовлюють тяжкість та глибину метаболічних порушень (B. Chattopadhyay, 1986).

Враховуючи різноманітність змін, які відбуваються в організмі під час синдрому ендогенної інтоксикації (від субклітинного до органного рівнів), практично неможливо чітко виділити основні метаболіти, які б визначали в кожному

конкретному випадку ступінь тяжкості стану хворого. Найбільшу практичну цінність, очевидно, має комплексна оцінка клінічних проявів, концентрації проміжних і кінцевих продуктів метаболізму, змін імунологічних показників.

2.2. Токсичні властивості сполук пептидної природи

Клінічні прояви ендотоксикозу достатньо добре вивчені й відомі. Меншою мірою це стосується лабораторного підтвердження рівня інтоксикації (Р.А. Григорян и соавт., 1991; Г.Н. Карабанов, 1989; В.В. Меньшиков и соавт., 1987). У механізмі розвитку ендогенної інтоксикації у хворих на злоякісні пухлини приймає участь велика кількість речовин різної природи. Це і продукти розпаду фібриногену, і компоненти кінінової системи, і класичні шлаки (білірубін, креатинін, сечовина, аміак), (Я.Й. Пристайко, 1995; В.В. Спас и соавт., 1994). Пошкоджуючий вплив на клітини і тканини мають циркулюючі імунні комплекси, які можуть призводити до розвитку важких токсикоалергічних реакцій (А.М. Земсков, 1994; Н.Ю. Келина, 1993).

У той же час стало відомо, що збільшення тих чи інших метаболітів, як і їх виведення з організму, не мають чіткої кореляції з клінічним перебігом хвороби і вираженістю синдрому ендогенної інтоксикації (М.В. Биленко, 1989). У зв'язку з цим було висловлене припущення, що клінічна картина ендогенної інтоксикації більшою мірою зумовлена неідентифікованими раніше речовинами з молекулярною масою, яка перевищує масу креатиніну та сечовини і які значно краще проникають через перитонеальну мембрану. На основі експериментальних досліджень і клінічних спостережень було виявлено існування молекул середньої маси (МСМ). Було доведено, що в крові хворих, у разі розвитку різних захворювань з'являється і накопичується велика кількість токсичних речовин середньомолекулярної маси, які об'єднуються під термінами "середньомолекулярні олігопептиди", "середньомолекулярні токсини", "молекули середньої маси",

“уремічні токсини” (Т.В. Копитов і співавт., 1991; А.Р. Schuster, 1989).

Уперше роль МСМ у генезі інтоксикації передбачив Scribner. У 1965 році, вивчаючи режими проведення гемодіалізу при хронічній нирковій недостатності, ним було помічено, що, не дивлячись на зниження рівнів креатиніну і сечовини, ознаки інтоксикації зберігались і зникали лише після лікування цієї групи хворих перитонеальним діалізом. Враховуючи розміри пор діалізуючих мембран, була висунута гіпотеза, що розвиток ендотоксикозу залежить від концентрації в організмі речовин з середньою молекулярною масою від 300 до 10 000 дальтон.

Хімічна природа, структура і склад МСМ, досліджені групою АБІКО (Японія) у 1978-80 рр., показали, що вони є фрагментами бета-ланцюга фібриногену і бета-макроглобуліну, які утворюються в процесі катаболізму ендогенних білків. У даний час вважається, що МСМ – гетерогенна група речовин, у склад якої входять складні пептиди, глікопептиди, нуклеотиди, деякі гуморальні регулятори (інсулін, глюкагон, спермін, вітаміни), речовини вуглеводної природи (олігоцукри), похідні глюкуронової кислоти та деяких спиртів й інші неідентифіковані компоненти. Однак, у більшості робіт розвиток ендогенної інтоксикації пов’язують з пептидними сполуками, у тому числі й при онкопатології (В.А. Николаенкова и соавт., 1991). На думку багатьох дослідників, у виникненні ендогенної інтоксикації суттєву роль відіграє зміна структури речовин МСМ, а не кількісне накопичення пептидного компоненту. Так, із крові хворих з вираженою ендогенною інтоксикацією, яка розвинулась на ґрунті хронічної ниркової недостатності, була виділена і кількісно визначена група пептидів (оліго- і нуклеопептиди), пептидних гормонів, поліаніонів та інших неідентифікованих субстанцій в кількості 31 метаболіту з молекулярною масою від 500 до 5000 дальтон. Найтоксичніші фракції виявлені в інтервалі 1000 – 2000 дальтон, які містять від 10 до 21 амінокислот.

Прояви біоактивності МСМ надзвичайно різноманітні. Вони блокують окисно-відновні процеси в еритроцитах, викликаючи гемоліз, порушують синтез білків, пригнічують дихання мітохондрій, синтез ДНК в гепатоцитах і лімфоцитах, синтез і утилізацію глюкози, гемоглобіну, активність лактатдегідрогенази. Під впливом МСМ зменшується фільтраційна здатність еритроцитів, порушується транспорт амінокислот, виведення креатиніну, транспорт іонів та епітелію в нирках. МСМ викликають стан імунної депресії, мають нейро- і психотропні властивості, пригнічують функціональний стан міокарда (Б.М. Вальдман и соавт., 1991). Підвищення рівня МСМ у крові зумовлене порушенням їх елімінації, посиленням їх утворенням у тканинах з наступним виходом у кров'яне русло. Вміст МСМ у крові корелює з тяжкістю стану хворих, а тому може бути об'єктивним показником ступеня інтоксикації організму (Н.Ю. Келина, 1993; Т.В. Копитов і співавт., 1991; Є.Д. Молюк, А.В. Процюк, 1993; В.В. Спас и соавт., 1994).

2.3. Порушення киснезалежних процесів

Процесам перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) у біологічних мембранах приділяється велика увага як одному з основних механізмів пошкодження клітин (Ю.А. Владимиров, 1989). Хімічна природа реакцій ПОЛ досліджена досить детально, вони мають вільнорадикальний характер і розвиваються за ланцюговим механізмом (М.В. Биленко, 1989). Ініціюються процеси ПОЛ високоактивними вільними радикалами, які утворюються внаслідок окислення ненасичених жирних кислот, або, що більш вірогідно, при взаємодії кисню з відновниками як ферментативним, так і неферментативним шляхом (Ю.А. Владимиров и соавт., 1991).

Одним з важливих моментів генерації вільних радикалів кисню в онкологічних хворих є зменшення кількості біоантиоксидантів (В.Б. Ларионова и соавт., 1991). Другим, не менш важливим, є фактор некрозу пухлин (K.Z. Goyton, T.W. Kensler, 1993 ; J.X. Jang et al., 1993), який збільшує

адгезивну здатність поліморфноядерних гранулоцитів і тим самим сприяє посиленому виділенню з них вільних радикалів кисню, особливо на фоні хіміопротективного лікування (В.И. Иваницкая и соавт., 1989; К.Ш. Шарипов, 1991).

Перекисні й вільні радикали є нормальними метаболітами живої тканини, які утворюються в ході функціонування біохімічних систем організму і необхідні для нормального перебігу процесів життєдіяльності. Рівновага між утворенням і знешкодженням їх контролюється ферментними і неферментними антиоксидантними системами. Надлишок вільних радикалів має важливе, а іноді й вирішальне значення в розвитку патологічного процесу (В. Halliwell, J.M.C. Gutteridge, 1988; Tuzuzumi Kazuo, 1986).

Клітинні пошкодження при індукції ПОЛ пояснюють здатністю вільних радикалів викликати неспецифічне дегідратування біомолекул або реакції приєднання (Ю.А. Владимиров, 1989; В. Halliwell et al., 1988). Таким чином порушується функціонування й композиція білків і ліпідів у мембранах, а органели позбавляються необхідної фізіологічної активності. Інтенсифікація ПОЛ призводить до змін фізико-хімічних властивостей мембран, перерозподілу ліпідів у них, окислення тіолових сполук, пригнічення активності ферментів, роз'єднання окислювального фосфорилування та інших негативних ефектів.

Крім вільних радикалів і перекисів, у результаті процесів ПОЛ в клітинах нагромаджуються також інші токсичні речовини – малоновий діальдегід, пропіоновий і гексановий діальдегіди, спирти, кетони тощо. Всі вони характеризуються високою реактивною здатністю і токсичністю: інгібують реплікацію ДНК, синтез білка, зменшують вміст цитохрому Р-450 у мітосомах печінки. Відбувається розгалуження ланцюга ПОЛ з наступним утворенням перекисних радикалів, гідроперекисів і нових фосfolіпідних радикалів (Ю.А. Владимиров, 1989). Близько 40 % всіх новоутворених альдегідів становить малоновий діальдегід (Е.И. Львовская и соавт., 1991).

Збільшення вмісту продуктів ПОЛ, особливо під час прогресування пухлинного процесу, виявлено в печінці, нирках і мозку тварин з індукованими хімічними канцерогенами, щепленими і спонтанними пухлинами. З експериментальними даними корелюють результати клінічних досліджень. Так, у хворих на рак шлунка, молочної залози виявлене достовірне підвищення рівня малонового діальдегіду в крові, до того ж цей рівень підвищувався паралельно з ростом і поширенням пухлини (K.Z. Guyton, T.W. Kensler, 1993).

Інтенсивність процесів ПОЛ визначається не лише можливістю утворення вільних радикалів, але й функціонуванням антиоксидантної системи клітини. Основними компонентами цієї системи є: ферментативна антиоксидантна система, неферментативна антиоксидантна система і структурний антиоксидант. Терміном “структурний антиоксидант” позначають комплекс структурних характеристик мембрани. Струнка організація ліпідів мембран забезпечує низьку швидкість дифузії кисню, каталізаторів і активаторів ПОЛ до поліненасичених жирних кислот мембранних фосfolіпідів.

Захист клітини від прооксидантної дії більше, ніж на 50 % здійснює фермент супероксиддисмутаза (Е.Е. Дубинина и соавт., 1983; В.Б. Ларионова и соавт., 1991). На активність супероксиддисмутази, в свою чергу, впливають різноманітні фактори: гормони, підвищена концентрація ліпоперекисів, перекису водню та іонів міді. Пригнічувалась активність ферменту в тканинах, травмованих під час операції, після опромінення (М.В. Біленко, 1989; Е.Е. Дубинина и соавт., 1983; В.Б. Ларионова и соавт., 1991).

До неферментативної антиоксидантної системи відноситься численна група ендогенних сполук (біоантиоксидантів), здатних взаємодіяти з вільними радикалами або гідроперекисами, перериваючи ланцюг ПОЛ. Їх можна поділити на три групи: 1) жиророзчинні антиокислювачі (токоферолі, ретинол, фосfolіпіди тощо); 2) водорозчинні (аскорбінова кислота, сечовина тощо); 3) білки, в склад яких

входять тіолові групи. Перериваючи процеси ПОЛ, біоантиоксиданти попереджують деструкцію біомембран, стабілізують їх, захищаючи від дії фосфоліпаз. Основну роль у регуляції ПОЛ біомембран серед ендogenous антиоксидантів відіграють вітамін Є, аскорбінова кислота, відновлений глутатіон, фосфоліпіди, ретинол.

Таким чином, порушення рівноваги в системі перекисного окислення ліпідів – антиоксидантної системи захисту значно обтяжує клінічний перебіг синдрому ендogenous інтоксикації. Останній, в свою чергу, сприяє інтенсифікації реакцій ПОЛ, тобто має зворотній негативний вплив. Розірвати це “хибне коло” є одним із основних завдань детоксикаційної терапії.

Розділ 3. **МЕТОДИ ДЕТОКСИКАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ**

Ріст і поширення злоякісної пухлини в організмі хворого супроводжується розвитком інтоксикаційного синдрому. За механізмом розвитку і клінічними ознаками ракова інтоксикація, по суті, є проявом ендогенної інтоксикації, що виникає внаслідок дії злоякісної пухлини на життєво важливі органи і системи, які забезпечують і регулюють обмін речовин. У результаті цього впливу, в першу чергу, порушується азотистий і вуглеводний обміни. Як відомо, ракові клітини для свого росту використовують азот і глюкозу не тільки з продуктів харчування, але й з тканинних білків та глікогену, що супроводжується значним підсиленням катаболічних реакцій. Це призводить до дистрофії органів. У крові збільшується вміст азоту, сечовини, аміаку, креатиніну, молекул середньої маси. Нерідко причиною смерті онкологічних хворих є прогресування токсико-дистрофічного процесу при відсутності генералізації злоякісної пухлини. Це стало підставою стверджувати про системну дію злоякісного росту на організм як обов'язкову ознаку злоякісної пухлини (В.С. Шапот, 1975). Ось чому лікування онкологічних хворих повинно бути комплексним, що передбачає застосування не тільки хірургічного методу, променевої і хіміотерапії, але й додаткових, допоміжних методів, спрямованих на усунення інтоксикації, посилення захисних реакцій організму, його імунобіологічної реактивності. Окремі елементи ад'ювантної терапії повинні здійснюватись на всіх етапах комплексного лікування хворих. Вони значною мірою створюють умови для скорочення терміну лікування, забезпечення тривалого безрецидивного періоду, затримки метастазування, а в ряді випадків – повернення хворих до повноцінного життя.

Детоксикаційні методи, як правило, є частиною визначеного загального плану лікування злоякісних пухлин. Вони необхідні у випадках розвитку ускладнень, викликаних пухлиною, або появою побічних негативних ефектів внаслідок опромінення і застосування хіміопрепаратів. Методи детоксикації використовуються у переважній більшості випадків у комплексі з іншими лікувальними заходами.

Завдання детоксикаційної терапії полягає у максимальному зменшенні концентрації токсичних речовин, їх інактивації, зв'язуванні й виведенні з організму. Важливим принципом детоксикаційної терапії слід вважати необхідність виведення токсичних речовин не тільки з циркулюючої крові, але й тих, які знаходяться в міжклітинному просторі або фіксовані на поверхні клітинних мембран. Дотримання цього принципу може сприяти зворотньому розвитку патологічного процесу. Виведення токсичних речовин особливо необхідне при ендогенній інтоксикації, що і є предметом нашого дослідження.

Як вже було сказано, завданням детоксикаційної терапії є інактивація токсичних продуктів, їх зв'язування і виведення із організму. У більш широкому плані до завдань детоксикації можна віднести методи, які нормалізують, зокрема, порушений білковий, жировий та водно-електролітний обмін, а також підвищують неспецифічну резистентність організму.

Усі детоксикаційні терапевтичні заходи можна розділити на такі методи:

1. Методи, спрямовані на відновлення порушеного обміну речовин та посилення резистентності організму.
2. Методи, спрямовані на посилення природніх детоксикаційних систем організму.
3. Методи штучної детоксикації організму.

До першої групи методів детоксикаційної терапії нами віднесені низькоінтенсивна внутрішньосудинна і позасудинна лазеротерапія, ультрафіолетове опромінення крові та електрохімічне окислення крові (про них мова йтиме у наступних розділах). Тут скажемо лише, що названі методи,

крім безпосередньої дезінтоксикаційної дії, суттєво впливають на процеси перекисного окислення ліпідів та стан антиоксидантної системи захисту, модифікують неспецифічну резистентність організму.

Друга група методів, спрямованих на посилення природніх детоксикаційних систем організму, включає трансфузійну терапію, гемодилюцію та форсований діурез.

Основне завдання **трансфузійної терапії** полягає у зв'язуванні та нейтралізації токсичних речовин і прискореному їх транспортуванню до органів фізіологічної детоксикації (печінка) і виведенні з організму (нирки). Досягається це завдання інфузією, перш за все, 10-20 % розчину альбуміну. Завдяки своєму значному онкотичному тиску, він сприяє переходу рідини з позасудинного простору в судинне русло, зменшуючи набряк тканин, та концентрацію токсичних речовин. Іншою важливою функцією альбуміну є його здатність зв'язуватись з токсичними метаболітами, які поступають у кров, утворюючи комплекси фізіологічно неактивних сполук.

Інфузія препаратів низькомолекулярного полівінілпіролідону також сприяє утворенню з токсичними речовинами неактивних сполук. Крім того, ці препарати збільшують діурез, активують процеси мікроциркуляції і таким чином покращують транскapілярний обмін різних речовин. Аналогічна дія характерна для розчинів-плазмозамінників середньої молекулярної маси (поліглюкін, реополіглюкін).

Гемодилюція – кероване розведення крові, детоксикаційний ефект якого зумовлений зменшенням концентрації токсичних речовин, а також покращанням гемодинаміки внаслідок збільшення об'єму циркулюючої плазми та покращанням реологічних властивостей крові (гіперволемічна гемодилюція). Завдяки інтенсифікації мікроциркуляторних процесів збільшується елімінація ендотоксинів з організму. З метою гемодилюції використовують розчини як з направленою детоксикаційною, так і з гемодинамічною дією: альбумін, протеїн, реополіглюкін, 40 % розчин глюкози, розчин Рінгера.

Форсований діурез. Цей метод базується на принципі посилення сечовидільної функції нирок та підтриманні водно-електролітного балансу. Метод форсованого діурезу включає три послідовні етапи: попереднє водне навантаження (гіпергідратація), введення сечогінних лікарських препаратів і заміна інфузія розчинів електролітів. Відомо, що гіпотонічні сольові розчини, 5 % розчин глюкози мають здатність проникати через мембрани в клітини, а гіпертонічні, навпаки, викликають зневоднення клітини. Враховуючи ці особливості в механізмі дії трансфузійних середників, доцільно на етапі гіпергідратації спочатку вводити гіпотонічні сольові розчини і 5 % розчин глюкози, а потім – гіперосмолярні і гіперонкотичні розчини: поліглюкін, альбумін, 40 % розчин глюкози, осмодіуретики. Інфузія зазначених препаратів призводить до збільшення градієнта концентрації на межі водних секторів і викликає інтенсивне переміщення води з клітинного і міжклітинного простору в судинне русло. Одразу ж після інфузії гіпертонічних розчинів необхідно ввести сечогінні препарати: еуфілін, лазікс, манітол.

На третьому етапі для компенсації порушеного сольового і електролітного балансу застосовують розчини, які містять основні електроліти (калій, натрій, хлор) у дещо більшій концентрації, ніж у сечі.

Торкаючись методів інфузійно-трансфузійної терапії, спрямованих на поповнення об'ємів рідинних просторів, покращання реологічних властивостей крові, корекцію білкових порушень, кислотно-лужної рівноваги, водно-електролітного балансу, необхідно окремо звернути увагу на синдром гіповолемії, який найчастіше трапляється в онкологічних хворих на різних стадіях розвитку пухлини, а також у критичних ситуаціях, зумовлених оперативними втручаннями, втратою рідини в післяопераційному періоді, ендотоксикозом, розвитком гнійно-септичних ускладнень тощо.

Гіповолемія проявляється зменшенням об'єму крові, яка повертається до правого серця, зменшенням ударного і хвилинного об'ємів кровообігу. Ці порушення компенсуються посиленням серцевої діяльності та периферійною

вазоконстрикцією, підвищенням загального периферійного опору, що дозволяє підтримувати артеріальний тиск. З настанням централізації кровообігу виникають порушення мікроциркуляції, які поглиблюються з прогресуванням гіповолемії.

Мікроциркуляція є основним механізмом, завдяки якому на рівні термінальної ланки системи кровообігу відбувається взаємодія між її транспортною функцією і тканинним метаболізмом.

Підвищення капілярного гідростатичного тиску, перерозподіл об'ємів внутрішньосудинної рідини у напрямку позасудинного сектора, підвищення в'язкості крові, агрегація еритроцитів призводять до стазу і депонування крові, посилення гіпоксії тканин.

Клінічними проявами гіповолемії й порушень мікроциркуляції є акроціаноз, задишка, тахікардія, глухість тонів серця, зниження артеріального тиску до 90–80 мм рт.ст. і центрального венозного тиску (біля 0 або від'ємний), олігурія (діурез менше 20-30 мл/год).

Лікувальна тактика повинна бути спрямована на максимальнo швидко наповнення кров'янистого русла рідиною. Протягом 1 год в одну або дві вени здійснюють інфузію 1,5-2,0 л плазмозамінників (5 % розчин глюкози, поліглюкін, желатиноль, альбумін тощо). Основним принципом інфузійної тактики в таких випадках повинен бути гемодилуційний – спрямоване і дозоване збільшення об'єму циркулюючої крові за допомогою плазмозамінників.

Якщо протягом 40-60 хв на фоні форсованого введення розчинів (1,5-2,0 л) гемодинамічні показники залишаються низькими (артеріальний тиск – 40-50 мм рт.ст, центральний венозний тиск – 0 см водн. ст. або від'ємний, частота серцевих скорочень – понад 110 за хв, оліго- чи анурія), то доцільне введення розчину допаміну (3-10 мг/кг за хвилину, крапельно), глюкокортикоїдів (60-100 мг преднізолону або 125 мг гідрокортизону).

Форсовані внутрішньовенні інфузії продовжують до стабілізації артеріального тиску в межах 110-130 мм рт.ст.

і центрального венозного тиску – 6-8 см в одн.ст., потім темпи і об'єм введення розчинів зменшують і вони визначаються швидкістю та об'ємом загальних втрат. Діурез повинен підтримуватись у межах 50-60 мл/год.

Лікування мікроциркуляторних порушень повинно бути багатокомпонентним, з яких найважливішим є пролонгована інфузійно-трансфузійна терапія, яку слід здійснювати за принципом тривалої гемодилуції, оскільки мікроциркуляторні порушення ліквідувати за допомогою одномоментної корекції гіповолемії неможливо.

Гемодилуцію створюють переливанням колоїдних (5-10 мл/кг) і полійонних (20-25 мл/кг) розчинів. Енергетичні потреби забезпечують розчинами глюкози, корекцію гіпопротеїнемії проводять переливанням нативної плазми, альбуміну. Призначають дезагреганти: реополіглюкін (10 мл/кг на добу), курантил – 200-300 мг/добу), ацетилсаліцилову кислоту (0,3-0,5 г/добу).

До методів штучної детоксикації організму відносяться гемо- і перитонеальний діаліз, лімфо-, гемо- та ентеросорбція, плазмаферез, обмінне переливання крові.

Гемодіаліз – метод екстракорпоральної детоксикації, в якому значною мірою моделюється екскреторна функція нирок. Його принцип базується на вибірковій (за різницею концентраційних і осмотичних градієнтів) дифузії та ультрафільтрації низькомолекулярних сполук із крові, яка омиває штучну напівпроникну мембрану. В діалізаторі напівпроникна мембрана з однієї сторони омивається кров'ю, а з протилежної – спеціальним розчином – діалізатом, іонний склад якого здебільшого відповідає складу плазми. В такий спосіб забезпечується видалення з плазми крові водорозчинних речовин, концентрація яких у крові більша, ніж у діалізаті.

У процесі гемодіалізу необхідний лабораторний контроль за вмістом електролітів у крові, станом кислотно-лужної рівноваги.

Перитонеальний діаліз – метод детоксикації, який полягає у введенні в черевну порожнину за допомогою

катетерів діалізуючих розчинів з одночасним їх відсмоктуванням. Склад і кількість розчинів визначається конкретними завданнями. Завдяки концентраційному градієнту між кров'ю і діалізуючим розчином через очереви́ну можна видаляти з організму такі метаболіти азотистого обміну, як сечовина, креатинін, аміак, а також електроліти, гідрофільні низькомолекулярні ендотоксини, надлишок води.

Гемосорбція займає особливе місце серед методів дезінтоксикаційної терапії. Її лікувальний ефект зумовлений здатністю активованого вугілля та іонообмінної смоли адсорбувати і фіксувати на своїй поверхні токсичні метаболіти, які поступають у кров. Перевагою гемосорбції над іншими методами активної детоксикації є видалення з організму не тільки ендотоксинів, але й речовин, які зв'язані з транспортними білками (гідрофільні метаболіти, ксенобіотики). Таким чином, одним з провідних механізмів лікувальної дії гемосорбції є корекція транспортної функції альбуміну.

Проведенню гемосорбції повинна передувати масивна базисна терапія, спрямована на корекцію порушених ланок гомеостазу. Вона включає стабілізацію гемодинаміки, корекцію гіпоглікемії та тканинної гіпоксії, попередження накопичення токсичних речовин, усунення водно-електролітного дисбалансу і порушень кислотно-лужної рівноваги, ліквідацію гіпопротеїнемії.

Ентеросорбція – метод детоксикації організму шляхом введення сорбентів у шлунково-кишковий тракт. Прийняті чи введені всередину ентеросорбенти поглинають і виводять з організму ендотоксини, які: 1) дифундують у кишечник з крові; 2) виділяються в просвіт кишечника разом з травними соками; 3) утворюються в травному каналі.

Останнім часом ентеросорбція значно ширше використовується в клінічній практиці завдяки впровадженню нових високоефективних вуглецевих, кремнієвих та полімерних сорбентів. Ентеросорбція проста в застосуванні, практично не викликає ускладнень, найбезпечніший і ефективний метод детоксикації організму. Доведено, що 2-3 денний прийом всередину сорбентів СКН дає результат, рівноцінний процедурі гемосорбції.

Сучасні ентеросорбенти мають більшу механічну міцність, сферичну форму, що обумовлює їх плинність і швидке проходження через шлунок, тонку і товсту кишки майже в незміненому вигляді та виведення із організму. Вони мають розвиненішу пористість із питомою поверхнею, яка в десятки разів перевищує вугілля. При проходженні через шлунково-кишковий тракт ентеросорбенти стають на заваді контакту токсичних речовин із слизовою оболонкою і цим самим істотно зменшують їх всмоктування.

В останнє десятиріччя з метою лікування ендотоксикозу і підвищення реактивності організму важливе місце в комплексній терапії онкологічних хворих відводиться ентеросорбції. Помітне зниження рівня інтоксикації при консервативному лікуванні злоякісних пухлин (хіміопроменевої терапії) на фоні прийому сорбентів пояснюється поглинанням і нейтралізацією ними ендогенних токсинів, а також біотрансформацією високотоксичних речовин у менш токсичні або навіть нетоксичні. Будучи центрами концентрації і переносу компонентів кишкового вмісту, сорбенти виступають у ролі коферментів, сприяють кращій взаємодії метаболітів, ферментів, вітамінів та інших речовин між собою, прискорюючи процеси їх природнього перетворення і зменшуючи кількість проміжних продуктів. Роль безпосереднього каталізатора відіграє кисень, який знаходиться в порах сорбенту і активує окислювальні реакції, розкладання перекисних сполук і транспортування.

Важливе значення надається ентеросорбентам у доопераційній підготовці онкологічних хворих та детоксикаційній терапії в післяопераційному періоді. Ентеросорбція сприяє зменшенню інтоксикації, поліпшенню загального стану хворих, функції печінки і нирок.

Плазмаферез. При плазмаферезі здійснюють забір крові хворого, центрифугують її з наступним поверненням у кров'яне русло власних еритроцитів. Обґрунтування методу полягає у тому, що більшість токсичних речовин знаходяться в плазмі. Плазмовтрату компенсують переливанням донорської плазми або плазмозамінників.

Процедуру проводять неодноразово, протягом декількох днів. Необхідність у переливанні великої кількості донорської плазми обмежує широке застосування плазмаферезу.

Щодо інших методів штучної детоксикації (обмінне переливання крові, перехресний кровообіг), то вони мають обмежене застосування при спеціальних показаннях.

Розділ 4. НИЗЬКОІНТЕНСИВНЕ ЛАЗЕРНЕ ВИПРОМІНЮВАННЯ ЯК МЕТОД КОРЕКЦІЇ ГОМЕОСТАЗУ

Останнім часом у клінічній практиці для корекції різних ланок гомеостазу широкого застосування набуло низькоінтенсивне лазерне випромінювання (НІЛВ), (В.И. Козлов, В.А. Буйлин, 1994; Л.Г. Куртенок и соавт., 1990; С.М. Анто-нюк и соавт., 1996). Під впливом лазеротерапії вдається досягти підвищення рівня імунітету, нормалізувати активність антиоксидантної системи захисту, усунути прояви ендотоксикозу, запобігти гнійно-септичних ускладнень, покращити репаративні процеси тощо (Е.С. Поважная и соавт., 1994; И.М. Корочкин, Е.В. Бабенко, 1990; А.К. Мышкина, 1991; N. Domanięski et al., 1987).

Однак, “завдяки” біостимулюючому ефекту, НІЛВ тривалий час перебувало за межами онкологічної практики. Лише в останні роки розпочались інтенсивні експериментальні та клінічні дослідження в цій галузі.

Механізм реалізації НІЛВ і його специфічність дії повинні розглядатись на різних рівнях організму: субклітинному, клітинному, тканинному, системному, на рівнях всього організму.

На субклітинному рівні існує кілька послідовних фаз дії НІЛВ, і перша з них – поглинання енергії лазера. При поглинанні кванту світла один з електронів, який знаходиться на нижньому енергетичному рівні, переходить на верхній і переводить атом чи молекулу в збуджений (синглетний чи триплетний) стан. На клітинному рівні реалізується унікальна здатність лазерного світла відновлювати генетичний і мембранний апарат клітини, активувати ферменти антиперекисного захисту і зменшувати інтенсивність перекисного окислення ліпідів, забезпечуючи антиоксидантну і

протекторну дію (М.А. Берглезов и соавт., 1993; А.Б. Виноградов, Н.В. Чемурзаева, 1993). НІЛВ активує також ферментні системи циклу Кребса, ацетилхолінестерази та цитохромоксидази. При цьому підвищується окисно-відновний потенціал і кисневий запас у тканинах, інтенсифікуються процеси тканинного дихання, активується синтез нуклеїнових кислот, структурних і регуляторних білків (Н.Ф. Гамалея, 1989; Г.Р. Мостовникова и соавт., 1990; В.И. Попович, 1992; В.А. Степанов и соавт., 1990).

На тканинному рівні ефект лазерного світла проявляється підвищенням порогу збудливості (м'язева, нервова тканини), активацією симпатичної регуляції, посиленням обмінних процесів, аналгезуючою дією (М.А. Берглезов и соавт., 1993). На системному рівні та організму в цілому НІЛВ проявляється симпатолітичним ефектом, нормалізуючою дією на реологічні властивості крові та її антизгортальну систему, покращанням капілярного кровотоку та інших компонентів мікроциркуляції. Наслідком лазерного впливу є прискорення регенерації нервової, кісткової і сполучної тканин (И.М. Байбеков, 1990, 1991; Т.А. Беспалова и соавт., 1994).

Важливою особливістю дії лазерного випромінювання є стимуляція імунної системи та гемопоезу. В результаті застосування НІЛВ підвищується інтенсивність поділу та посилюється функціональна активність лімфоцитів, лейкоцитів, зростає кількість еритроцитів, активуються функції клітинних мембран, зменшується ШОЕ (Г.И. Когут и соавт., 1991; Р.М. Лаптева и соавт., 1990; И.В. Прокопенко и соавт., 1995; Н.Ф. Гамалея и соавт., 1991).

Найбільш виражений вплив на організм спостерігається при внутрішньосудинному лазерному опроміненні крові (ВЛОК). Під впливом ВЛОК відзначена стимуляція загальних і місцевих факторів імунного захисту, посилюється еритропоез і стабілізація плазматичних мембран еритроцитів, активується тромболітична дія і регенерація тканин, спостерігається загальна антитоксична дія на організм, нормалізація ліпідного обміну тощо (В.И. Козлов, В.А. Буйлин, 1994; Е.Е. Сагалович и соавт., 1995; J.P. Gage, 1997; M. Hrnjak, 1991).

Під впливом ВЛОК спостерігається підвищення фагоцитарної активності макрофагів, зниження концентрації мікробних тіл в ексудаті з черевної порожнини у хворих з перитонітом, зменшення запальних проявів хвороби, активація мікроциркуляції (В.И. Петров и соавт., 1990; Л.Г. Куртенок и соавт., 1990; С.М. Антонюк и соавт., 1996).

Вплив лазерного випромінювання на кров супроводжується посиленням неспецифічних механізмів протиінфекційного імунітету, про що свідчить збільшення бактерицидної здатності сироватки крові і системи комплементу, зниження рівня С-реактивного білка, зменшення вмісту молекул середньої маси і токсичності плазми (И.М. Корочкин, Е.Е. Сагалович, М.М. Зафранская, 1994), збільшення в сироватці крові кількості Ig G (Р.М. Лаптева и соавт., 1990; А.К. Мышкина, 1991; Л.Л. Резникова и соавт., 1991). Відзначено також зниження циркулюючих імунних комплексів (Б.П.Суринов и соавт., 1991). Отримані дані про стимулюючий вплив ВЛОК на клітинну ланку імунітету: збільшується кількість лімфоцитів і підвищується їх функціональна активність, підвищується здатність Т-лімфоцитів до розеткоутворення, збільшується ДНК-синтетична активність лімфоцитів, стабілізується співвідношення між субпопуляціями Т-хелперів і Т-супресорів (Н.Ф. Гамалея, 1989; A. Ohta et al., 1987).

Лікувальний ефект ВЛОК зумовлений його здатністю здійснювати імунокоригуючу дію шляхом реалізації міжклітинних взаємовідносин субпопуляції Т-лімфоцитів і збільшення кількості імунокомпетентних клітин у крові, що призводить до підвищення функціональної активності В-лімфоцитів, до посилення імунної відповіді, зменшення інтоксикації організму і покращання загального стану хворих (М.Т. Александров, 1992; А.К. Мышкина, 1991; И.А. Щепоткин и соавт., 1996; Н.А. Яльченко, В.Д. Лагутин, 1996). Крім антибактеріального ефекту і нормалізації імунологічної реактивності, ВЛОК сприяє покращанню мікроциркуляції та оксигенації тканин (Н.Ф. Гамалея и соавт., 1988). У зв'язку із зменшенням в'язкості й зниженням агрегантної активності

еритроцитів значно покращуються реологічні властивості крові (Н.И. Жукова, Т.Ю. Гроздова, 1992; О.Г. Астафьева и соавт., 1992; В.И. Козлов и соавт., 1992).

Отримано хороший клінічний ефект при використанні ВЛОК у дітей з гнійно-септичними захворюваннями: покращився їх загальний стан, з'явився апетит, нормалізувались температура тіла і сон, зменшились прояви ендотоксикозу (І.О. Македонський, 1995; С.М. Антонюк и соавт., 1996).

ВЛОК широко використовується з метою підготовки хворих до операції і в післяопераційному періоді. Завдяки своїй аналгезуючій, спазмолітичній та бронхолітичній дії низькоінтенсивна лазеротерапія попереджує появу ускладнень у ранньому післяопераційному періоді (Е.В. Демичева, 1991; G.R. Basford, 1986).

У клінічну онкологічну практику низькоінтенсивне лазерне випромінювання впроваджувалось за кількома напрямками.

1. Профілактика і лікування променевих ушкоджень шкіри та слизових оболонок хворих, які отримують різні види променевої терапії (А.В. Важенин, О.Н. Ключина, 1993; В.Н. Бойко и соавт., 1991; В.И. Попович и соавт., 1991; И.А. Михалкин и соавт., 1989; А.Е. Актушевич и соавт., 1991).
2. Ендоскопічна лазеротерапія хворих на рак легень та шлунка в перед- або післяопераційному періоді для зменшення кількості ускладнень (В.А. Дикович и соавт., 1993; В.И. Чиссов и соавт., 1990; Б.Н. Зырянов и соавт., 1993; P.H. Fong, 1994).
3. Внутрішньосудинне лазерне опромінення крові після спеціальних методів лікування онкологічних хворих з метою нормалізації гомеостатичного балансу і підвищення протипухлинної резистентності, зменшення частоти гнійно-септичних ускладнень, профілактики та лікування синдрому ендогенної інтоксикації.

З огляду на предмет нашого дослідження ретельніше розглянемо третій напрямок застосування лазеротерапії.

Слід наголосити, що значний внесок у розвиток цього напрямку вніс М.Ф.Гамалія, який один з перших почав застосовувати ВЛОК для корекції різних ланок гомеостазу в онкологічних хворих (Н.Ф. Гамалея, 1988, 1989). Згодом з'явилися повідомлення інших авторів, які відзначали активацію під впливом ВЛОК протипухлинної резистентності (А.В. Иванов и соавт., 1995), зменшення проявів ендогенної інтоксикації (А.С. Мамонтов и соавт., 1990; 1991), гнійно-септичних ускладнень (В.А. Евтушенко и соавт., 1993; В.А. Овчинников, 1994).

У результаті застосування ВЛОК у хворих на рак легень, шлунка й пухлини середостіння досягнуто посилення неспецифічних механізмів протиінфекційного імунітету: збільшення бактерицидної активності крові і системи комплементу, збільшення кількості Ig A, Ig M, Ig G, зниження рівня С-реактивного білка (В.А.Горскова и соавт., 1991; В.А. Михайлов и соавт., 1993; В.И. Чиссов и соавт., 1990).

Ряд робіт присвячено застосуванню ВЛОК у післяопераційному періоді у хворих з пухлинами голови та шиї. Опромінення крові з другої доби після операції потужністю 5 мВт і довжиною хвилі 0,89 мкм (5 сеансів по 30 хв) дозволило зменшити кількість гнійно-некротичних ускладнень з 68 % до 38 %, а в осіб, що отримували телегаматерапію в дозах 50-70 Гр, — з 73 % до 41 % (В.Б. Демочко и соавт., 1993; З.Д. Кицманюк и соавт., 1992). Ряд авторів наголошують на зменшенні, під впливом ВЛОК, проявів синдрому ендогенної інтоксикації (В.Ф. Антонив и соавт., 1990; И.Я. Цукерман и соавт., 1989).

Слід зазначити, що ні в одному з клінічних спостережень не відзначено посилення пухлинного росту під впливом низькоінтенсивного лазерного випромінювання. Навпаки, застосовуючи щоденні сеанси лазеротерапії, при щільності потужності від 5×10^3 до 5×10^4 Вт/м², Е.І. Поліщук і співавт., (1990) досягли повної регресії метастаз раку молочної залози в шкіру.

4.1. Порівняльна характеристика показників неспецифічної та імунної резистентності у хворих на колоректальний рак

Під нашим спостереженням знаходились 114 хворих на колоректальний рак. У 78 з них вивчався вплив низькоінтенсивного лазерного випромінювання (НІЛВ) на перебіг раннього післяопераційного періоду, порівняно з 36 хворими, які лікувались загальноприйнятими методами без застосування НІЛВ (контрольна група). Розподіл хворих за статтю, віком та стадіями захворювання подано в таблицях 1, 2.

Таблиця 1. Розподіл хворих на колоректальний рак за статтю та віком

	К-сть хворих	Стать		Вікові групи					
		чол.	жін.	21-30 років	31-40 років	41-50 років	51-60 років	61-70 років	71-80 років
Досліджувана група	78	43	35	-	1	9	18	45	5
Контрольна група	36	16	20	1	1	4	15	12	3
Всього	114	59	55	1	2	13	33	57	8

Таблиця 2. Розподіл хворих на колоректальний рак за стадіями

Класифікація за стадіями	Класифікація TNM	Основна група	Контрольна група	Всього
I стадія	T ₁ N ₀ M ₀	2	1	18
	T ₂ N ₀ M ₀	10	5	(15,8 %)
II стадія	T ₃ N ₀ M ₀	41	17	68
	T ₄ N ₀ M ₀	7	3	(59,6 %)
III стадія	T ₃ N ₁ M ₀	6	4	22 (19,3 %)
	T ₃ N ₂ M ₀	5	3	
	T ₄ N ₁ M ₀	2	2	
IV стадія	T ₃₋₄ N ₀₋₂ M ₁	5	1	6 (5,3 %)

Усі випадки колоректального раку версифіковані морфологічно: аденокарцинома – 82 випадки (71,9 %), злоякісний карциноід – 15 (13,2 %), слизистий рак – 8 (7,0 %), недиференційований рак – 9 (7,2 %).

За характером лікування хворі розподілились наступним чином (таблиця 3):

Таблиця 3. Розподіл хворих на колоректальний рак за характером оперативних втручань

	Основна група	Контрольна група	Всього
Черевно-промежинна екстирпація прямої кишки	19	13	32
Черевно-анальна резекція прямої кишки з низведенням сигми	14	4	18
Передня резекція прямої кишки	3	1	4
Операція Гартмана	14	6	20
Резекція сигмовидної кишки	9	5	14
Лівобічна геміколектомія	4	3	7
Правобічна геміколектомія	13	4	17
Обхідні анастомози, колостоми	2	-	2

Супровідні захворювання виявлені у 63 хворих основної групи (80,8 %) та у 27 хворих контрольної групи (75,0 %). Структуру супровідної патології подано в таблиці 4.

Таблиця 4. Структура супровідних захворювань у хворих на колоректальний рак за стадіями

Супровідні захворювання	Основна група	Контрольна група	Всього
СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ:	100	47	147
атеросклеротичний кардіосклероз	71	32	103
гіпертонічна хвороба	11	5	16
аритмії	4	2	6
патологічні зміни на ЕКГ	7	5	12
захворювання периферичних вен	7	3	10
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ:	23	11	34
хронічні обструктивні захворювання легень	20	8	28
бронхіальна астма	-	2	2
наслідки перенесеного туберкульозу	3	1	4
ЗАХВОРЮВАННЯ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН:	8	7	15
ендокринні порушення	-	4	4
цукровий діабет	2	1	3
ожиріння	6	2	8
ЗАХВОРЮВАННЯ ІНШИХ ОРГАНІВ І СИСТЕМ:	5	3	8
порушення функцій печінки	5	3	8

Практично у кожного пацієнта віком після 50 років виявлено по декілька супровідних хвороб. До уваги брались лише ті захворювання, які могли вплинути на перебіг післяопераційного періоду.

У післяопераційному періоді всім хворим проводилась традиційна терапія, яка включала знеболювання, парентеральне харчування, корекцію водно-електролітного обміну, антибактеріальні та антикоагулянтні препарати.

Хворим основної групи (78 чол.) у ранньому післяопераційному періоді проводилось комбіноване низькоінтенсивне лазерне опромінення: внутрішньосудинне лазерне опромінення крові (ВЛОК) + опромінення лапаротомної рани. У 19 хворих після черевно-промежинної екстирпації прямої кишки за Кеню, лікування доповнювали лазерним опроміненням промежинної рани. Для лазеротерапії використовувався напівпровідниковий апарат “Луч-2” з випромінюванням інфрачервоного спектра довжиною хвилі 1,3 мкм, максимальною потужністю 40 мВт з набором одноразових світловодів та ректальною насадкою (рис.1).

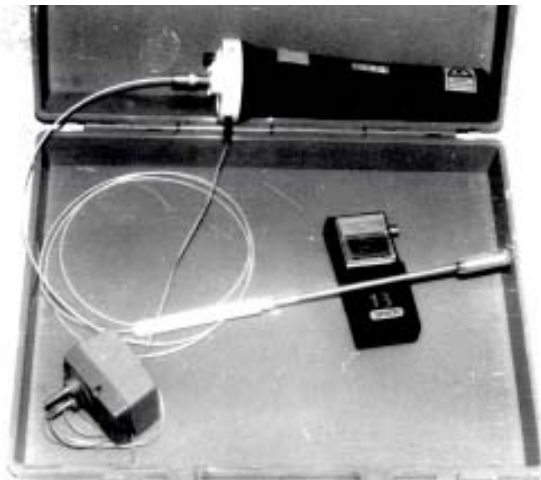


Рис.1. “Луч” з ректальною насадкою

Процедури ВЛОК здійснювались щоденно, починаючи з другої доби після операції. Для цього монокварцевий світловод вводили в кубітальну або підключичну вену. Опромінення крові проводилось одночасно з інфузією солевих розчинів (рис.2).



Рис. 2. Сеанс ВЛОК

Кожний хворий отримав по 4-7 сеансів опромінення тривалістю від 10 до 15 хв при потужності від 5 до 10 мВт. Сумарна доза, отримана хворим за курс лазеротерапії, становила 12-54 Дж. Лапаротомну рану опромінювали скануючим променем протягом 10-20 хв при потужності від 15 до 25 мВт. Промежину рану після екстирпації прямої кишки опромінювали, починаючи з 3-5 доби. Потужність та експозицію підбирали індивідуально, залежно від площі рани і характеру її поверхні. Потужність коливалась у межах від 15 до 25 мВт, тривалість сеансу – 10-20 хв. Кожному хворому проведено по 10-12 сеансів.

Важливу роль у розвитку післяопераційних інфекційних ускладнень та ендотоксикозу відіграють стан хворого

перед операцією, ступінь поширення злоякісної пухлини та імунологічна реактивність організму. Порушення клітинної ланки імунітету зумовлене як тривалістю і тяжкістю перебігу основного захворювання, так і наявністю супровідної патології. Ці фактори створюють несприятливий фон, а операційна травма посилює імунні порушення, що може призвести до зриву компенсаторних можливостей організму (П.Д.Горизонтов и соавт., 1983; T.Akyoski et al., 1985; A.Uchida et al., 1982).

Останнім часом все більшого значення надається системі неспецифічного захисту організму, основними властивостями якої є готовність до миттєвої реакції-відповіді на присутність в організмі чужорідних агентів без попередньої імунізації (К.П.Зак и соавт., 1992; А.В.Яременко, 1989; J.Atzpodien, H.Kirchner, 1990). Тому за динамікою вмісту моноцитів, лімфоцитів, їх співвідношенням, кількістю великих гранулоцитарних лімфоцитів (ВГЛ) можна ефективно судити про стан неспецифічної резистентності та імунної системи у хворого.

Нашими дослідженнями було виявлено (табл.5), що у першу добу після операції кількість лімфоцитів зменшилась, порівняно з доопераційними показниками, у 1,5 раза в основній групі і в 1,6 раза — у контрольній.

Абсолютна кількість лімфоцитів становила, відповідно, $(1,00 \pm 0,07) \times 10^9/\text{л}$ та $(0,97 \pm 0,12) \times 10^9/\text{л}$. Суттєвіші зміни відбулись із кількісними показниками ВГЛ. Абсолютна кількість ВГЛ зменшилась в 6,9 раза в основній групі та в 7 разів — у контрольній і склала відповідно $(0,037 \pm 0,004) \times 10^9/\text{л}$ та $(0,034 \pm 0,007) \times 10^9/\text{л}$. Значно знижувалась функціональна активність ВГЛ, про що свідчить суттєве зменшення кількості азурофільних гранул та поява пилкоподібної зернистості в цитоплазмі. Моноцитарний паросток відреагував на операційну травму збільшенням кількості клітин до $(0,55 \pm 0,05) \times 10^9/\text{л}$ (в 1,7 раза) в основній групі та до $(0,61 \pm 0,09) \times 10^9/\text{л}$ (в 1,9 раза) у контрольній. Загальна кількість лейкоцитів зросла, порівняно з доопераційними показниками, в 1,7 раза в основній та в 1,6 раза у контрольній групах.

Таблиця 5. **Динаміка кількості клітин лейкоцитарного ряду у хворих на колоректальний рак у післяопераційному періоді під впливом ВЛОК ($M \pm m$)**

	Доба після операції	Основна група (n = 78)	Контрольна група (n = 36)	P
Лейкоцити	До операції	5,80 ± 0,19	6,35 ± 0,43	-
	1-а	9,70 ± 0,36	9,95 ± 0,66	-
	3-я	7,75 ± 0,28	8,42 ± 0,66	-
	7-а	7,18 ± 0,34	7,74 ± 0,34	-
	10-а	6,77 ± 0,29	7,37 ± 0,26	-
	14-а	6,21 ± 0,27	7,00 ± 0,36	-
Лімфоцити	До операції	1,45 ± 0,06	1,56 ± 0,12	-
	1-а	1,00 ± 0,07	0,97 ± 0,12	-
	3-я	1,22 ± 0,07	1,13 ± 0,07	-
	7-а	1,30 ± 0,05	1,17 ± 0,04	< 0,05
	10-а	1,42 ± 0,03	1,26 ± 0,05	< 0,01
	14-а	1,46 ± 0,09	1,23 ± 0,07	< 0,05
Моноцити	До операції	0,33 ± 0,02	0,32 ± 0,03	-
	1-а	0,55 ± 0,05	0,61 ± 0,10	-
	3-я	0,50 ± 0,04	0,42 ± 0,06	-
	7-а	0,41 ± 0,05	0,38 ± 0,09	-
	10-а	0,39 ± 0,08	0,38 ± 0,05	-
	14-а	0,37 ± 0,04	0,34 ± 0,05	-
ВГЛ	До операції	0,257 ± 0,015	0,239 ± 0,015	-
	1-а	0,037 ± 0,004	0,034 ± 0,007	-
	3-я	0,085 ± 0,004	0,070 ± 0,008	-
	7-а	0,177 ± 0,008	0,112 ± 0,008	< 0,001
	10-а	0,253 ± 0,009	0,188 ± 0,012	< 0,001
	14-а	0,253 ± 0,011	0,232 ± 0,013	-

Отже, в обох групах хворих операційний стрес викликав тотожні динамічні зміни в кількісних показниках клітин лейкоцитарного ряду.

Надалі у хворих контрольної групи спостерігалось повільне, поступове збільшення кількості лімфоцитів та ВГЛ, відновлення їх функціональної активності. Однак, в групі хворих на колоректальний рак, яким проводились сеанси ВЛОК, виявлена тенденція до швидкого відновлення цих показників. Вже на третю добу після операції кількість лімфоцитів становила 84,1 % від доопераційної (у контролі – 72,4 %), кількість ВГЛ – відповідно 33,1 % та 29,2 %. На 7 добу після операції виявлено достовірну перевагу

отриманих показників в основній групі порівняно з контрольною. Кількість лімфоцитів становила вже $(1,30 \pm 0,05) \times 10^9/\text{л}$ проти $(1,17 \pm 0,04) \times 10^9/\text{л}$ ($P < 0,05$), кількість ВГЛ – відповідно $(0,177 \pm 0,008) \times 10^9/\text{л}$ та $(0,112 \pm 0,008) \times 10^9/\text{л}$ ($P < 0,001$), (табл.5).

На 10 добу в групі хворих, які отримували ВЛОК, кількість лімфоцитів та ВГЛ практично не відрізнялась від вихідних величин, у той же час у контрольній їхні показники становили, відповідно, 80,8 % та 78,8 % і були достовірно меншими, ніж в основній групі ($P < 0,01$). На 14 добу кількість лімфоцитів у хворих, яким не проводилось ВЛОК, так і не досягла вихідного рівня і була суттєво меншою, ніж у хворих після ВЛОК ($P < 0,05$).

При вивченні співвідношення моноцити/лімфоцити (мон./лімф.) виявлено, що лімфоцитарний паросток більш чутливий до впливу операційної травми, ніж моноцитарний (рис.3). Внаслідок збільшення кількості моноцитів та зменшення кількості лімфоцитів їхнє співвідношення різко зросло до 0,55-0,63 в обох групах (у нормі 0,20-0,25). Впродовж двотижневого спостереження співвідношення Мон./Лімф. відновилося лише в основній групі – 0,25.

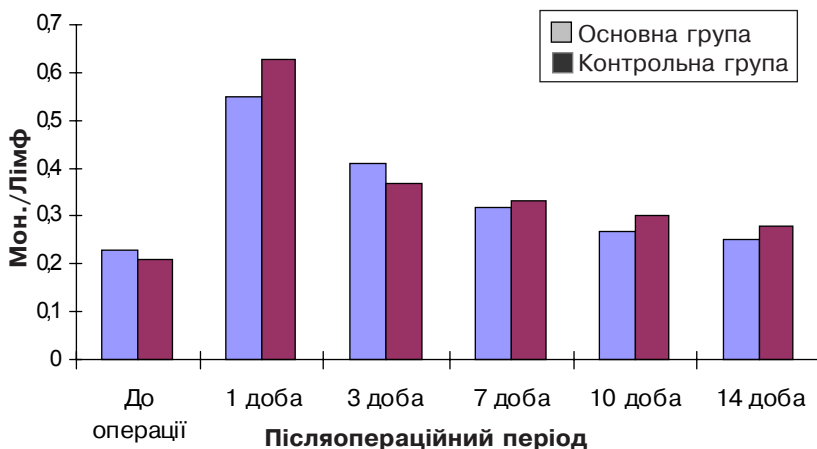


Рис.3. **Динаміка показника Мон./Лімф. у хворих на колоректальний рак у післяопераційному періоді**

Неабиякий вплив на показники неспецифічної та імунної резистентності в післяопераційному періоді має вік хворих. У пацієнтів віком до 60 років пригнічуючий вплив операційної травми на клітини лейкоцитарного ряду був меншим, ніж у хворих старшого віку (табл.6,7).

Таблиця 6. **Зміни кількості ВГЛ під впливом ВЛОК, залежно від віку хворих ($M \pm m$)**

		Пацієнти віком до 60 років n = 49 (28 осн. \pm 21 конт.)	Пацієнти віком понад 60 років n = 65 (50 осн. \pm 15 конт.)	P
До операції	Основна група	0,261 \pm 0,012	0,255 \pm 0,014	-
	Контрольна група	0,241 \pm 0,013	0,236 \pm 0,015	-
1-а доба	Основна група	0,045 \pm 0,004	0,032 \pm 0,003	< 0,01
	Контрольна група	0,041 \pm 0,005	0,024 \pm 0,004	< 0,01
7-а доба	Основна група	0,190 \pm 0,007	0,169 \pm 0,006	< 0,05
	Контрольна група	0,121 \pm 0,008	0,099 \pm 0,007	< 0,05
10-а доба	Основна група	0,267 \pm 0,008	0,245 \pm 0,004	< 0,02
	Контрольна група	0,196 \pm 0,007	0,176 \pm 0,005	< 0,02
14-а доба	Основна група	0,259 \pm 0,009	0,250 \pm 0,008	-
	Контрольна група	0,234 \pm 0,010	0,228 \pm 0,009	-

Лазеротерапія в обох групах хворих сприяла швидкому відновленню кількості ВГЛ та лімфоцитів. Уже з 10 доби у хворих різного віку основної групи величини зазначених показників відповідали доопераційному рівню. У хворих, яким ВЛОК не проводилось, відновлення кількості лімфоцитів в обох вікових групах затримувалось на два тижні, а кількість ВГЛ не відновилась до кінця спостереження.

Однак, у групі хворих віком понад 60 років (12 хворих основної групи і 6 – контрольної), які перенесли комбіновані травматичні операції, спостерігалось стійке зменшення кількості ВГЛ та лімфоцитів, які й в кінці третього тижня після операції не відновились до вихідного рівня. Клінічний перебіг післяопераційного періоду у цих хворих проходив тяжко. Хворі скаржились на виражену слабкість, сухість у роті, задишку, затримку газів. Спостерігалась тривала ли-

хоманка, в'яле відновлення перистальтики. Післяопераційні ускладнення склали 89,5 %, летальність – 11,1 %. Лазеро-терапія в цих випадках була недостатньою для відновлення показників білої крові, і тому потрібно, поряд із ВЛОК, використовувати інші методи детоксикаційної терапії.

Таблиця 7. **Зміни кількості лімфоцитів під впливом ВЛОК залежно від віку хворих (M±m)**

		Пацієнти віком до 60 років n = 49 (28 осн. + 21 конт.)	Пацієнти віком понад 60 років n = 65 (50 осн. + 15 конт.)	P
До операції	Основна група	1,48 ± 0,08	1,43 ± 0,07	-
	Контрольна група	1,59 ± 0,07	1,52 ± 0,07	-
1-а доба	Основна група	1,14 ± 0,08	0,92 ± 0,06	< 0,05
	Контрольна група	1,04 ± 0,07	0,87 ± 0,05	< 0,05
7-а доба	Основна група	1,41 ± 0,05	1,24 ± 0,06	< 0,05
	Контрольна група	1,24 ± 0,06	1,05 ± 0,06	< 0,05
10-а доба	Основна група	1,50 ± 0,05	1,37 ± 0,03	< 0,05
	Контрольна група	1,32 ± 0,05	1,18 ± 0,04	< 0,02
14-а доба	Основна група	1,51 ± 0,07	1,43 ± 0,06	-
	Контрольна група	1,27 ± 0,07	1,18 ± 0,08	-

Таким чином, операційна травма у хворих на колоректальний рак викликає відчутне пригнічення неспецифічної резистентності організму. Застосування ВЛОК сприяє швидкому відновленню кількості ВГЛ та лімфоцитів, сприятливо впливає на клінічний перебіг хвороби у післяопераційному періоді, запобігає виникненню гнійно-септичних ускладнень.

4.2. Динаміка показників ендogenousної інтоксикації у хворих на колоректальний рак у ранньому післяопераційному періоді

У післяопераційному періоді практично у всіх хворих на колоректальний рак спостерігався синдром ендogenousної інтоксикації. Хворих турбували загальна слабкість, сонливість, сухість у роті, задишка, нудота, біль у рані. Об'єктивно відзначалась адинамія, поверхнєве часте дихання, сухість та блідість шкіри, сухість язика, підвищення температури тіла, в'ялість або відсутність перистальтики кишки. Ступінь інтоксикації знаходився в прямій залежності від об'єму та тривалості операції, крововтрати, наявності супровідних захворювань. Слід зазначити, що можливості інфузійно-трансфузійної дезінтоксикаційної терапії у багатьох випадках були обмежені через наявність у хворих серцево-легеневої недостатності.

Зміни концентрації сечовини та креатиніну в плазмі крові хворих на колоректальний рак подано в таблиці 8.

Таблиця 8. Динаміка показників сечовини та креатиніну у хворих на колоректальний рак у післяопераційному періоді (M±m)

Показник		Основна група (n = 78)	Контрольна група (n = 36)	P
Сечовина (ммоль/л)	До операції	6,4 ± 0,3	5,8 ± 0,2	-
	1-а доба	7,3 ± 0,3	8,0 ± 0,5	-
	3-я доба	9,3 ± 0,6	10,7 ± 0,8	-
	7-а доба	8,6 ± 0,8	10,9 ± 0,8	< 0,05
	14-а доба	6,5 ± 0,6	7,1 ± 0,7	-
Креатинін (ммоль/л)	До операції	0,084 ± 0,003	0,078 ± 0,002	-
	1-а доба	0,095 ± 0,003	0,094 ± 0,006	-
	3-я доба	0,117 ± 0,008	0,116 ± 0,009	-
	7-а доба	0,099 ± 0,006	0,124 ± 0,009	< 0,05
	14-а доба	0,087 ± 0,006	0,108 ± 0,008	< 0,05

Починаючи з першої доби після операції, рівень сечовини та креатиніну достовірно зростав в обох групах. На третю добу концентрація сечовини у хворих основної

групи підвищилась у 1,5 раза, порівняно з доопераційним рівнем, а в контрольній групі – у 1,8 раза, і становили, відповідно, $(9,3 \pm 0,6)$ ммоль/л та $(10,7 \pm 0,8)$ ммоль/л ($P > 0,05$). Вміст креатиніну підвищився в основній групі у 1,4 раза, в контрольній – у 1,5 раза і досягли в обох групах хворих практично однакового рівня: $(0,117 \pm 0,008)$ ммоль/л та $(0,116 \pm 0,009)$ ммоль/л ($P > 0,05$).

На 7 добу рівні сечовини і креатиніну у хворих, яким проводилось ВЛОК, знизились, відповідно, до $(8,6 \pm 0,8)$ ммоль/л та $(0,099 \pm 0,006)$ ммоль/л. У контрольній групі хворих зазначені показники продовжували зростати і перевищували доопераційні, відповідно, у 1,9 $(10,9 \pm 0,9)$ ммоль/л та 1,6 раза $(0,124 \pm 0,009)$ ммоль/л ($P < 0,05$).

Через два тижні після оперативного втручання рівень сечовини в обох групах хворих не відрізнявся від доопераційного і становив в основній групі $(6,5 \pm 0,6)$ ммоль/л, у контрольній – $(7,1 \pm 0,7)$ ммоль/л ($P > 0,05$). Однак, у хворих контрольної групи він перевищував доопераційну величину у 1,2 раза. Концентрація креатиніну у хворих, які отримували ВЛОК, також зменшилась до доопераційного рівня – $(0,087 \pm 0,006)$ ммоль/л, у той час як у контрольній групі вона залишалась підвищеною – $(0,108 \pm 0,008)$ ммоль/л ($P < 0,05$). Таким чином, операційна травма призводить до підвищення концентрації сечовини і креатиніну. Однак, у хворих, які отримували ВЛОК, ці зміни були менш вираженими і на 14 добу доопераційний рівень сечовини і креатиніну відновився. У хворих контрольної групи ці показники під кінець другого тижня після операції продовжували залишатись високими.

Ступінь ендогенної інтоксикації оцінювали також за вмістом у крові молекул середньої маси (МСМ) та їх фракцій (табл.9).

Як видно з таблиці 9, максимальне підвищення концентрації загальних МСМ відбувалось на 7 добу післяопераційного періоду: в основній групі – в 1,3 раза, у контрольній – у 1,6 раза, порівняно з доопераційними показниками ($P < 0,001$). Проте, у групі хворих, яким проводилось

ВЛОК, рівень загальних МСМ був достовірно нижчим, ніж у контрольній, відповідно ($0,82 \pm 0,04$) ум.од. проти ($0,96 \pm 0,05$) ум.од.; ($P < 0,05$). При розгляді динаміки вмісту в крові окремих фракцій МСМ виявлено, що концентрація гідрофільної фракції на 7 добу після операції збільшилась, порівняно з доопераційною у 1,2 раза в основній групі і у 1,4 раза – у контрольній. Їхні абсолютні цифри становили, відповідно, ($0,46 \pm 0,03$) ум.од. та ($0,48 \pm 0,04$) ум.од. ($P > 0,05$). До 14 доби рівень гідрофільної фракції в обох групах хворих відновився до передопераційного. Суттєвої різниці між групами спостереження не виявлено.

Таблиця 9. **Динаміка вмісту молекул середньої маси в плазмі крові хворих на колоректальний рак у післяопераційному періоді під впливом ВЛОК ($M \pm m$)**

Показник		Основна група (n = 78)	Контрольна група (n = 36)	P
Загальні МСМ (ум.од.)	До операції	$0,63 \pm 0,04$	$0,60 \pm 0,03$	-
	3-я доба	$0,76 \pm 0,05$	$0,79 \pm 0,04$	-
	7-а доба	$0,82 \pm 0,04$	$0,96 \pm 0,05$	$< 0,05$
	14-а доба	$0,53 \pm 0,06$	$0,65 \pm 0,05$	-
Гідро- фільна фракція (ум.од.)	До операції	$0,38 \pm 0,05$	$0,34 \pm 0,06$	-
	3-я доба	$0,42 \pm 0,04$	$0,41 \pm 0,05$	-
	7-а доба	$0,46 \pm 0,03$	$0,48 \pm 0,04$	-
	14-а доба	$0,36 \pm 0,04$	$0,38 \pm 0,06$	-
Гідро- фобна фракція (ум.од.)	До операції	$0,25 \pm 0,03$	$0,26 \pm 0,05$	-
	3-я доба	$0,34 \pm 0,04$	$0,48 \pm 0,04$	-
	7-а доба	$0,36 \pm 0,03$	$0,48 \pm 0,05$	$< 0,05$
	14-а доба	$0,17 \pm 0,03$	$0,27 \pm 0,04$	$< 0,05$

Гідрофобна фракція МСМ виявилась чутливішою до операційної травми та впливу лазерного випромінювання (табл.9). Вже на третю добу після операції її концентрація зросла в обох групах хворих в 1,4 раза і склала ($0,34 \pm 0,04$) ум.од. в основній групі та ($0,38 \pm 0,04$) ум.од. у контрольній ($P > 0,05$). На 7 добу в основній групі концентрація гідрофобної фракції МСМ залишилась такою ж – ($0,36 \pm 0,03$) ум.од., зате в контрольній – продовжувала зростати і досягла ($0,48 \pm 0,05$) ум.од. ($P < 0,05$). Через два тижні після оперативного втручання рівень гідрофобної фракції МСМ у

хворих контрольної групи відновився до вихідного, в той час як в основній (після сеансів ВЛОК) – достовірно знизився, відповідно $(0,27 \pm 0,04)$ ум.од. проти $(0,17 \pm 0,03)$ ум.од. ($P < 0,05$).

Таким чином, операційна травма сприяла збільшенню концентрації в крові молекул середньої маси в 1,3-1,6 раза, особливо за рахунок гідрофобної фракції. Внаслідок застоювання ВЛОК досягнуто суттєвого зменшення вмісту молекул середньої маси в крові хворих на колоректальний рак у післяопераційному періоді.

При вивченні зв'язуючої здатності білків сироватки крові під впливом операційної травми та ВЛОК виявлені наступні зміни (табл.10).

Таблиця 10. **Динаміка зв'язуючої здатності сироватки крові (мг барвника/мг білка) у хворих на колоректальний рак в післяопераційному періоді під впливом ВЛОК ($M \pm m$)**

	Основна група (n = 27)	Контрольна група (n = 13)	P
До операції	$0,036 \pm 0,003$	$0,037 \pm 0,004$	-
1-а доба	$0,032 \pm 0,004$	$0,032 \pm 0,005$	-
3-я доба	$0,018 \pm 0,003$	$0,015 \pm 0,003$	-
7-а доба	$0,027 \pm 0,004$	$0,017 \pm 0,003$	$< 0,05$
14-а доба	$0,038 \pm 0,005$	$0,026 \pm 0,003$	$< 0,05$

Доопераційна зв'язуюча здатність сироватки крові у хворих обох груп була однаковою – $(0,036 \pm 0,003)$ та $(0,037 \pm 0,004)$ мг барвника/мг білка. Після операції вона зменшувалась в обох групах і на третю добу становила $(0,018 \pm 0,003)$ мг барвника/мг білка в основній та $(0,015 \pm 0,003)$ мг барвника/мг білка — в контрольній ($P > 0,05$). Уже на 7 добу відзначено позитивний ефект від застосування ВЛОК. В основній групі хворих зв'язуюча здатність білків сироватки крові збільшилась до $(0,027 \pm 0,004)$ мг барвника/мг білка, а в контрольній – залишилась на попередньому рівні – $(0,017 \pm 0,003)$ мг барвника/мг білка ($P < 0,05$). Через два тижні у хворих, яким проводилось ВЛОК, білки сироватки крові відновили здатність зв'язувати конгорот

до передопераційного рівня ($0,038 \pm 0,005$) мг барвника/мг білка), а в контрольній групі зв'язуюча здатність продовжувала залишатись достовірно нижчою — ($0,026 \pm 0,003$) мг барвника/мг білка ($P < 0,05$)

Отже, завдяки лазеротерапії досягнуто швидкого відновлення здатності білків сироватки крові зв'язувати барвник конгорот і, відповідно, токсичні речовини.

Наведені порушення біохімічних показників крові корелювали з тяжкістю загального стану хворих та клінічними проявами інтоксикації. Переважна більшість пацієнтів, яким не проводилась ВЛОК, скаржились на погане самопочуття, загальну слабкість, спрагу, анорексію, здуття живота, зменшення діурезу. Спостерігались тривала температурна реакція, тахікардія. “Газовий період” тривав на 1-2 дні довше. У хворих цієї групи частіше виникали ускладнення в післяопераційному періоді, про що йтиметься в наступних розділах.

Таким чином, у пацієнтів на колоректальний рак після оперативного втручання спостерігається зростання рівня ендогенної інтоксикації. Застосування ВЛОК призвело до істотного зменшення концентрації токсичних продуктів у крові, значного покращання клінічного перебігу хвороби та проявів інтоксикації.

4.3. Вплив низькоінтенсивного лазерного випромінювання на загоєння післяопераційних ран у хворих на колоректальний рак

Простежені результати загоєння лапаротомної і промежнинної ран у 114 хворих на колоректальний рак. Характер і об'єм оперативних втручань подані в таблиці 3. У результаті проведених досліджень відзначено загоєння лапаротомної рани первинним натягом у 67 хворих (85,9 %) у групі хворих, яким проводили сеанси лазерного опромінення ран. У контрольній групі первинним натягом лапаротомна рана загоїлась у 21 хворого (58,3 %). У 10 хворих

основної групи (12,8 %) спостерігалось нагноєння рани і у 1 хворого утворилась гнійна нориця післяопераційного рубця (табл.11).

Таблиця 11. **Характер ускладнень лапаротомної рани у хворих на колоректальний рак**

Вид ускладнень	Основна група (n = 78)	Контрольна група (n = 36)
Нагноєння	10 (12,8 %)	8 (22,2 %)
Інфільтрат	-	2 (5,6 %)
Гнійна нориця	1 (1,3 %)	-
Всього	11	10

У контрольній групі рана нагноїлася у 8 хворих (22,2 %), інфільтрат у рані спостерігався в 2 хворих (5,6 %). Таким чином, ускладнення з боку лапаротомної рани виникли в 11 хворих основної групи (14,1 %) і 10 хворих контрольної (27,8 %).

При дослідженні протеолітичної активності в нагноєних ранах на 2-у добу після розведення її країв та евакуації гнійно-некротичних мас рівень кислих протеаз становив $(9,5 \pm 1,3)$ нмоль тирозину/(год x мг білка) в обох групах. Концентрація α_1 -ІП в основній та контрольній групах склала відповідно $(5,6 \pm 0,9)$ та $(5,8 \pm 1,1)$ мкг/мг білка. Цитологічна картина була представлена в мазках великою кількістю паличкової і кокової флори, лейкоцитів, що покривали все поле зору, поодинокими лімфоцитами та макрофагами. Спостерігався слабовиражений фагоцитоз (рис.4).

На 5-6 добу у хворих, яким проводилось лазерне опромінення рани, пов'язка промокла серозно-гнійними виділеннями, зникла запальна інфільтрація. У мазках зменшилась кількість мікрофлори та нейтрофільних лейкоцитів, збільшилась кількість макрофагів, з'явилися профібробласти (рис.5).

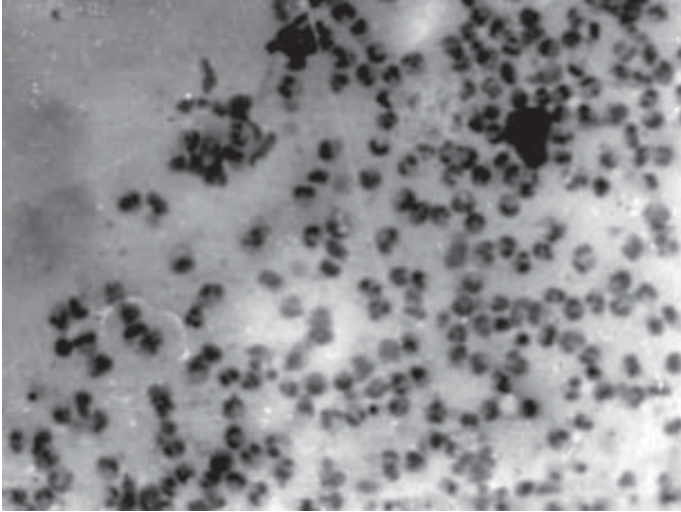


Рис.4а. Цитограма нагноєної лапаротомної рани на другу добу після дренування. Забарвлення за Паппенгеймом (x100)

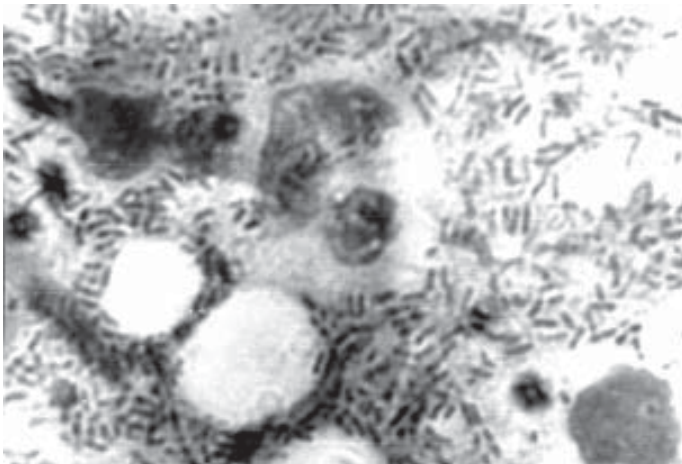


Рис.4б. Цитограма нагноєної лапаротомної рани на другу добу після дренування. Забарвлення за Паппенгеймом (x900)

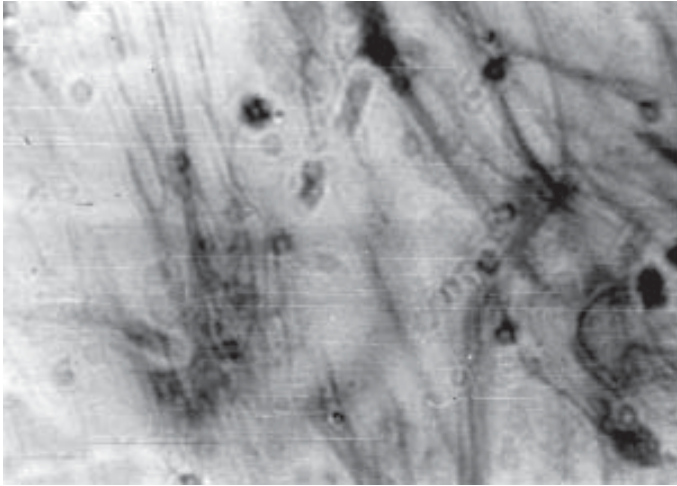


Рис.5а. Цитограма нагноєної лапаротомної рани на 5-6 добу після дрнування у хворих, які отримували лазеротерапію. Забарвлення за Паппегеймом (x200)

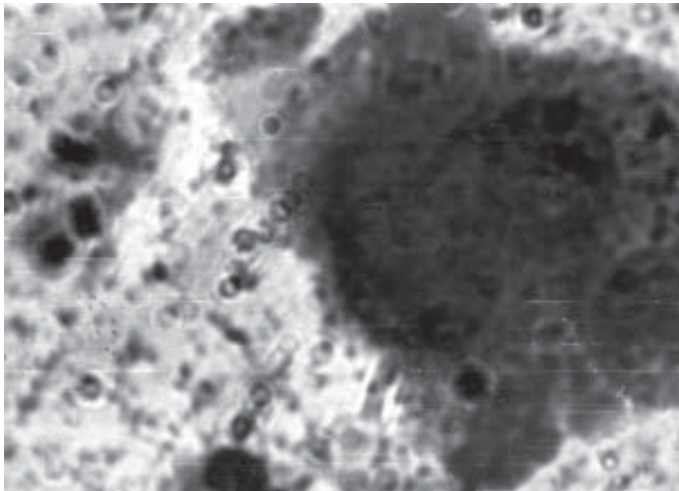


Рис.5б. Цитограма нагноєної лапаротомної рани на 5-6 добу після дрнування у хворих, які отримували лазеротерапію. Забарвлення за Паппегеймом (x900)

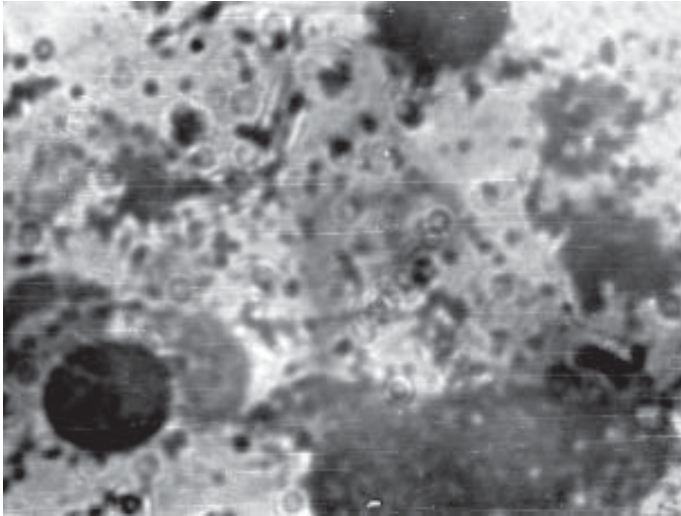


Рис.6. Цитограма нагноєної лапаротомної рани на 5-6 добу після дренування у хворих контрольної групи. Забарвлення за Паппенгеймом (x200)

Активність кислих протеаз склала ($5,6 \pm 0,7$) нмоль тирозину/(год x мг білка), α_1 -ІП – ($5,0 \pm 0,7$) мкг/мг білка. У хворих контрольної групи очищення лапаротомної рани затримувалось, пов'язки промокали наскрізь гнійними виділеннями. Дно рани переважно було вкрите плівками фібрину, лише подекуди з'являлись блідо-рожеві грануляції. Зберігалась запальна інфільтрація країв рани і болючість при маніпуляціях у рані. На цитограмах мазків-відбитків – велика кількість нейтрофілів, слабовиражений фагоцитоз, незначне зменшення кількості паличкової флори (рис.6).

Виявлено також високу протеолітичну активність: активність кислих протеаз становила ($8,9 \pm 1,2$) нмоль тирозину/(год x мг білка), концентрація α_1 -ІП – $5,7 \pm 1,0$ мкг/мг білка, що по суті й підтримувало гнійний процес, перешкоджаючи росту грануляцій у рані.

До 10 доби відзначена суттєва різниця в клінічному перебігу ран між хворими основної та контрольної груп.

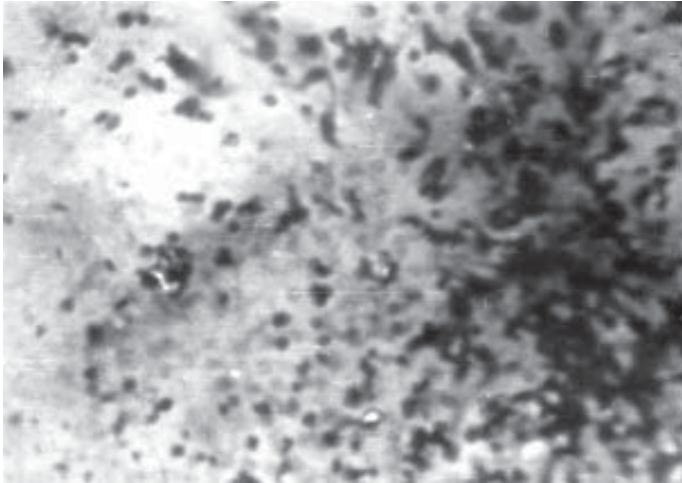


Рис.7а. Цитограма нагноєної лапаротомної рани на 10 добу після дренування у хворих, які отримували лазеротерапію. Забарвлення за Паппенгеймом (x100)

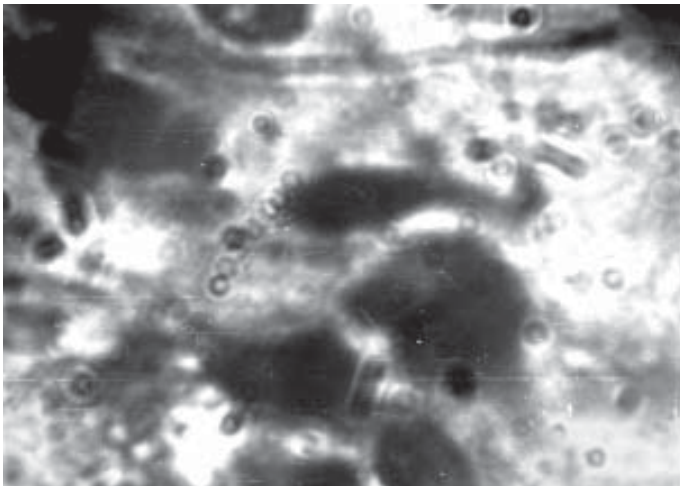


Рис.7б. Цитограма нагноєної лапаротомної рани на 10 добу після дренування у хворих, які отримували лазеротерапію. Забарвлення за Паппенгеймом (x900)

Якщо в групі хворих, яким проводилось лазерне опромінення ран, останні заповнились яскраво-червоними грануляціями, спостерігалась контракція країв ран та активна епітелізація, то в контрольній групі рани виповнювались в'ялими, блідими грануляціями, які не досягали рівня шкіри, внаслідок чого сповільнювалась епітелізація. Подекуди зустрічались ділянки, вкриті фібрином, пов'язки просочувались серозно-гнійними виділеннями. Показники протеолізу в основній групі наступні: активність кислих протеаз становила $(4,3 \pm 0,8)$ нмоль тирозину/(год x мг білка), α_1 -ІП – $(4,7 \pm 0,7)$ мкг/мг білка. У контрольній групі хворих активність кислих протеаз склала $(7,1 \pm 0,9)$ нмоль тирозину/(год x мг білка), α_1 -ІП – $(5,0 \pm 0,8)$ мкг/мг білка. У мазках-відбитках з ран хворих основної групи з'явилась велика кількість профібробластів та фібробластів, макрофагів, що свідчить про активну репарацію рани (регенеративний тип мазка за М.Ф.Камаєвим); (рис.7).

У мазках контрольної групи спостерігались поодинокі гістіоцити, невелика кількість дегенеративно змінених нейтрофілів, скупчення некротичних мас, залишалась значна кількість мікрофлори (рис.8).

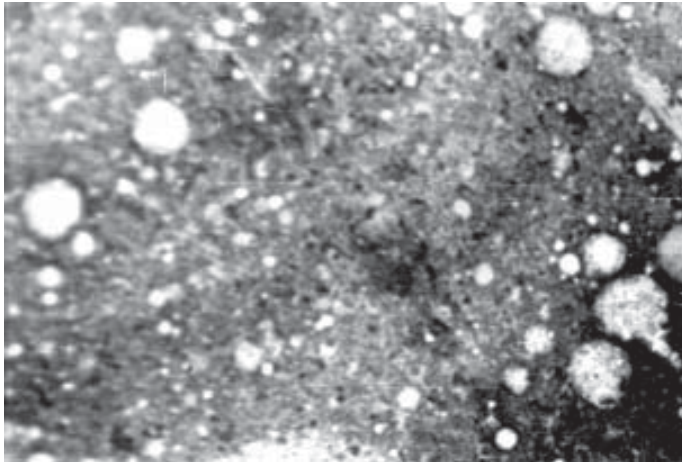


Рис.8. Цитограма нагноєної лапаротомної рани на 10 добу після дренивання у хворих, які не отримували лазеротерапію. Забарвлення за Паппенгеймом (x100)

Така морфологічна картина (дегенеративно-некротичний тип мазка за М.Ф.Камаєвим) свідчить про низьку опірність організму до раневої інфекції, пригнічення імунобіологічної резистентності й процесів регенерації, спричинених як операційною травмою, так і злоякісною пухлиною кишки.

Таким чином, внаслідок лазерного опромінення відзначено швидше загоєння нагноєних лапаротомних ран на 5-7 днів, ніж у контрольній групі хворих. У результаті своєчасного зменшення активності протеолізу в хворих основної групи вдалось уникнути порушень репаративних процесів у рані.

Хворій Х., 65 років, виконана передня резекція прямої кишки з приводу раку верхньоампулярного відділу. На 5 добу після операції розвинулись явища пельвіоперитоніту і паралітичної кишкової непрохідності. У невідкладному порядку виконана релапаротомія. Під час ревізії виявлено некротизований жировий підвісок у ділянці анастомозу, який був причиною ускладнення. Операцію завершено цекостомією, налагоджено лаваж черевної порожнини. Перебіг післяопераційного періоду тяжкий: нагноїлась післяопераційна рана, в результаті гнійного розплавлення апоневрозу в рану евентрували петлі тонкої кишки по всій довжині, утворились гнійні запливи в підшкірній клітковині. Незважаючи на проведення антибактеріальної терапії, стан хворої погіршувався, з'явилися явища септицемії (гектична лихоманка, пропасниця). Лабораторні показники свідчили про наявність інтоксикації тяжкого ступеня.

У комплексі загальної терапії було проведено 2 сеанси плазмаферезу та 5 сеансів ВЛОК (потужність 5 мВт, тривалість сеансу – 15 хв). Місцеве лікування, поряд із адекватним дрениванням заплівів, застосуванням антисептиків, висіченням некротизованих тканин, включало опромінення рани інфрачервоним лазером (щільність потужності 10-12 мВт/см²). У результаті здійснених заходів значно зменшилась інфільтрація і болючість тканин у ділянці рани, спостерігалась чітка демаркація рани і очищення її від некротичних тканин. Спочатку місцями, а потім на всій поверхні рани з'явилися рожеві грануляції. Покращився загальний стан хворої: зникла пропасниця, знизилась температура до субфебрильної, з'явилась активна перистальтика кишки, нормалізувались лабораторні показники. Через 3 тижні проведено пластику передньої черевної стінки, а через 2 місяці – закриття цекостоми. Контрольний огляд через 12 місяців – особливих скарг немає, даних за рецидив і метастази не виявлено.

Лазерне опромінення промежинної рани застосували у 19 хворих після черевно-промежинної екстирпації прямої кишки. Контрольну групу склали 13 хворих, яким лазерне опромінення не проводилось.

Як відомо, інфекційно-запальний процес у промежинній рані значною мірою зумовлює патогенез та клінічний перебіг інтоксикаційного синдрому, гемокоагуляційні та гемоциркуляторні порушення (М.И.Кузин, Б.М.Костюченко, 1990; В.И.Кустов и соавт., 1989). Важлива роль у підтриманні інтоксикації протягом усього періоду загоєння промежинної рани належить процесам протеолізу, з якими найтісніше пов'язані розлади білкового метаболізму і зниження неспецифічної резистентності організму (А.М.Гончар и соавт., 1986; В.И.Кустов и соавт., 1989).

На 3-5 добу після видалення тампонів, просочених маззю Вишневського, в промежинній рані спостерігали набряк тканин, помірну гіперемію країв рани. Стінки її були вкриті тонким шаром фібрину, виділення мали серозно-гнійний характер. Описані зміни були характерними для хворих обох груп. У цей період зафіксовано високу активність кислих протеаз у виділеннях з рани – $(14,3 \pm 1,9)$ нмоль тирозину/(год х мг білка) в основній групі і $(14,1 \pm 2,0)$ нмоль тирозину/(год х мг білка) – у контрольній (табл.12).

Таблиця 12. **Вплив низькоінтенсивного лазерного випромінювання (НІЛВ) на показники протеолітичної активності в промежинній рані (M±m)**

Доба після операції	Групи хворих	Кислі протеази (нмоль тирозину/ год мг білка)	α_1 -інгібітор протеаз (мкг/мг білка)
3-5-а	Основна	$14,3 \pm 1,9$	$6,9 \pm 0,8$
	Контрольна	$14,1 \pm 2,0$	$6,8 \pm 0,9$
7-а	Основна	$9,2 \pm 1,8$	$5,7 \pm 1,0$
	Контрольна	$10,7 \pm 1,7$	$5,8 \pm 0,9$
10-а	Основна	$5,4 \pm 0,9$	$5,1 \pm 0,8$
	Контрольна	$8,2 \pm 1,2$ P<0,05	$5,4 \pm 0,9$
14-а	Основна	$4,6 \pm 0,8$	$4,3 \pm 0,3$
	Контрольна	$6,9 \pm 0,9$ P<0,05	$4,8 \pm 0,6$

Концентрація α_1 -ІП склала, відповідно, $(6,9 \pm 0,8)$ мкг/мг білка і $(6,8 \pm 0,9)$ мкг/мг білка. Цитологічна картина була представлена невеликою кількістю дегенеративно змінених еритроцитів, лейкоцитів, поодинокими лімфоцитами та бідною мікрофлорою. У подальшому в ранах розвивався виражений запальний процес, який проявлявся демаркацією некротичних тканин, значними гнійними виділеннями. Однак, якщо до 10 доби в основній групі у більшості випадків рана повністю очистилась від некротичних тканин, зменшилась кількість виділень, з'явилися грануляції, то в контрольній групі стадія відторгнення затягувалась, в'ялі поодинокі грануляції набували синюватого відтінку, продовжувались значні гнійні виділення, іноді з неприємним запахом. Активність кислих протеаз на 10 добу в основній групі становила $(5,4 \pm 0,9)$ нмоль тирозину/(год x мг білка), вміст α_1 -ІП – $(5,1 \pm 0,9)$ мкг/мг білка. У контролі активність кислих протеаз залишалась високою $(9,8 \pm 1,2)$ нмоль тирозину/(год x мг білка), α_1 -ІП – $(5,4 \pm 0,9)$ мкг/мг білка.

Хворий А., 47 років, отримав комбіноване лікування (передопераційна дистанційна гаматерапія в дозі 30 Гр + черевно-промежинна екстирпація прямої кишки) з приводу раку анального каналу $T_3N_0M_0$. Починаючи з 2-го тижня після операції, з'явився сильний біль у промежинній рані. Ефект від аналгетиків виявився короточасним. Об'єктивно в рані відзначено наявність блідо-рожевих в'ялих грануляцій, місцями щільних плівок фібрину, серозно-гнійних виділень з неприємним запахом. При маніпуляціях у рані – різка болючість, особливо на задній стінці. При рентгенологічному обстеженні виявлено відшарування окістя на передній поверхні крижової кістки. Встановлено діагноз: променевиї періостит. Лікування проводили з використанням місцевої лазеротерапії промежинної рани (потужність на виході світловоду 25 мВт, тривалість сеансу 15-20 хв). Після процедури на рану накладали пов'язки з анестезиновою маззю. Вже після 5 сеансів хворий відзначив значне зменшення болю, інтервал між введенням анальгетиків збільшився до 4-5 год, покращився сон. Об'єктивно: рана повністю очистилась від некротичних мас, грануляції стали яскравішими, виділення з рани набули серозного характеру. Після 10 сеансів лазеротерапії хворий відмовився від аналгетиків.

У рані відзначено активні репаративні процеси: яскраві дрібно-зернисті грануляції, зменшення об'єму рани вдвічі.

Описані патологічні зміни з боку промежинної рани корелювали з клінічним перебігом післяопераційного періоду. Хворих турбував постійний біль у рані, спрага, сонливість, підвищення температури тіла. Септичний стан та тяжка ендогенна інтоксикація у цих хворих диктували необхідність здійснення всіх заходів детоксикації.

Хвора Я., 63 років, перенесла комбіновану черевно-промежинну екстирпацію прямої кишки, екстирпацію матки з додатками і резекцію задньої стінки вагіни з приводу раку нижньоампулярного відділу прямої кишки T₄N₀M₀. Гнійно-запальний процес, що розвинувся в об'ємній промежинній рані, значною мірою зумовив розвиток інтоксикаційного синдрому. Хвора скаржилась на загальну слабкість, сухість у роті, здуття живота, підвищення температури тіла, біль у ранах. Об'єктивно: язик вологий, вкритий товстими нашаруваннями сіруватого кольору. Температура — 37,7-38,2 °С, тахікардія, тони серця ослаблені. Екскурсія легенів — обмежена, дихання поверхневе, ослаблене в нижніх відділах. Живіт помірно здутий, м'який, болючий в ділянці післяопераційної рани. Симптоми подразнення очеревини відсутні. Вислуховувалась в'яла перистальтика, відходили газы. Стільця не було. Лабораторні показники: лейкоцитоз (11-13) × 10⁹ /л, зсув формули вліво до 7-9 % паличкоядерних форм. Концентрація сечовини – у межах до 10 ммоль/л; креатиніну – до 0,128 ммоль/л; вміст молекул середньої маси зріс до 800-850 ум. од. У комплексній терапії, поряд з інтенсивною інфузійною дезінтоксикаційною терапією, форсованим діурезом, введенням антибактеріальних препаратів, застосовували ВЛОК (потужність 5 мВт, тривалість сеансу 10 хв) та місцеве опромінення промежинної рани. З 7-8 доби після операції стан хворої почав покращуватись. Паралельно із зменшенням запальних ознак у промежинній рані, очищенням від некротичних мас, появою грануляцій, зміною характеру виділень, зникали і явища ендотоксикозу. Нормалізувалась температура тіла, відновилась перистальтика кишечника, з'явився апетит, нормалізувались лабораторні показники. В подальшому післяопераційний період протікав без ускладнень, лапаротомна рана загоїлась первинним натягом.

Підсумовуючи, слід підкреслити наступні моменти:

1. Висока протеолітична активність у виділеннях з ран спричинена як інтраопераційним пошкодженням тканин, так і діяльністю лейкоцитів, які виділяють катепсिनоподібні ферменти із лізосом.
2. Активація протеолітичних реакцій у рані має в певних межах захисне значення, сприяючи розкладанню некротичних тканин і виведенню з рани.
3. Довготривале посилення протеолізу в рані несприятливо позначається на репаративних процесах, підтримує синдром ендогенної інтоксикації, іноді стає причиною септичного стану.
4. Низькоінтенсивне лазерне випромінювання, стабілізуючи клітинну мембрану і покращуючи мікроциркуляцію, нормалізує систему “протеази-інгібітор”, сприяє швидшому загоєнню рани.

4.4. Активність протеолітичних ферментів та їх інгібіторів у хворих на колоректальний рак

Як вже було сказано, велику роль у підтриманні інтоксикаційного синдрому у хворих на злоякісні пухлини відіграють процеси протеолізу. Клініко-лабораторні дослідження підтверджують високу протеолітичну активність злоякісних пухлин. Ця активність значно збільшується після застосування хірургічного і променевого методів лікування онкологічних хворих.

Активність кислих протеаз (КП), вміст α_1 -інгібітора протеаз (α_1 -ІП) та α_2 -макроглобуліну (α_2 -МГ) визначались нами в пухлині кишки, незмінній слизовій оболонці кишки та сироватці крові у 28 хворих на колоректальний рак. Отримані дані свідчать, що активність КП у паренхімі пухлини у 1,8 раза вища, ніж у незмінній слизовій оболонці кишки. І навпаки, активність α_1 -ІП в 2,1 раза, α_2 -МГ в 1,6 раза були нижчими в пухлині, ніж у незмінній слизовій оболонці. Активність КП сироватки крові становила ($5,6 \pm 0,4$) мкмоль тирозину/(хв \times л), концентрація α_1 -ІП – ($2,9 \pm 0,4$) г/л, α_2 -МГ – ($3,4 \pm 0,5$) г/л (у нормі вміст α_1 -ІП – до 1,5 г/л, α_2 -МГ – до 1,8 г/л), (табл.13).

Таблиця 13. Показники протеолізу у хворих на колоректальний рак ($M \pm m$)

	Активність кислих протеаз			α_1 -інгібітор протеаз			α_2 -макроглобулін		
	Група А	Група В	P	Група А	Група В	P	Група А	Група В	P
Сироватка крові	7,1 ± 0,5	5,6 ± 0,4	<0,05	2,9 ± 0,3	2,9 ± 0,4	-	2,6 ± 0,4	3,4 ± 0,5	-
Пухлина	1,6 ± 0,3	0,9 ± 0,3	<0,05	3,0 ± 0,6	2,4 ± 0,5	-	1,5 ± 0,3	1,4 ± 0,2	-
Незмінена слизова	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,1	-	7,7 ± 0,9	4,8 ± 0,6	<0,02	2,1 ± 0,4	2,2 ± 0,5	-

- У крові: КП — мкмоль тирозину/(хв л); α_1 -ІП та α_2 -МГ — г/л;
в тканинах: КП — мкмоль тирозину/(год мг білка); α_1 -ІП та α_2 -МГ — мкг трипсину/(мг білка).
- Група А — хворі, які отримували гаматерапію (n = 8);
Група В — хворі без застосування гаматерапії (n = 20).

Підвищену концентрацію інгібіторів протеаз у крові слід розглядати як захисну реакцію організму на наявність пухлини з високою протеолітичною активністю. Співвідношення активності КП і концентрації інгібіторів протеаз свідчить, що в пухлині активність протеолізу значно вища, ніж у слизовій оболонці кишки. Значне підвищення активності КП у крові пояснюється як загальним впливом пухлини на організм, так і вимиванням протеолітичних ферментів із зруйнованих нею тканин (В.Ф.Варбанец, 1990; К.Н.Веремеєнко и соавт., 1988; С.А.Гешелин и соавт., 1989).

Активність протеолізу після дистанційної гаматерапії раку прямої кишки відрізняється від показників у неопромінених пухлинах (табл. 13). Так, активність КП сироватки крові після гаматерапії підвищилась у 1,3 раза і склала $(7,1 \pm 0,5)$ мкмоль тирозину/(хв x л). У 1,8 раза підвищився рівень активності КП у пухлині й в 1,2 раза – в нормальній слизовій оболонці кишки. Отримані результати свідчать про порушення цілісності мембран, органел та клітин і руйнування їх як у пухлині, так і в навколишніх тканинах під впливом променевої терапії. Вивільнення великої кількості лізосомальних ферментів спричинює високий рівень КП у крові. Аналізуючи динаміку концентрації інгібіторів протеаз, привертає увагу підвищення в 1,6 раза вмісту α_1 -ІП у незміненій слизовій оболонці кишки, порівняно з контролем, а в паренхімі пухлини — в 1,3 раза.

Таким чином, променевий некробіоз проявляється суттєвими змінами активності протеолітичних ферментів не тільки в опромінених тканинах, але й у сироватці крові.

При співставленні морфологічної структури пухлини з активністю компонентів протеолітичної системи (табл. 14) виявилось, що найвища активність КП характерна для недиференційованого раку $(1,7 \pm 0,3)$ мкмоль тирозину/(год x мг білка).

Дещо менша активність кислих протеаз спостерігалась при слизистому ракові – $(1,3 \pm 0,2)$ мкмоль тирозину/(год x мг білка). Найнижча активність КП відзначена при злоякісному карциноїді: $(0,7 \pm 0,1)$ мкмоль тирозину/(год x мг білка). Отже, згідно отриманих результатів, активність

протеолізу вища в пухлинах, які мають високу проліферативну активність та інвазивність.

Таблиця 14. **Активність кислих протеаз та вміст інгібіторів протеаз у пухлині, залежно від її морфологічної структури (M±m)**

Гістологічна структура пухлини	Активність КП (мкмоль тирозину/ год мг білка)	α_1 -ІП (мкг трипсину/ мг білка)	α_2 -МГ (мкг трипсину/ мг білка)
Злоякісний карциноід (n = 5)	0,7 ± 0,1	2,6 ± 0,3	1,2 ± 0,2
Аденокарцинома (n = 17)	1,2 ± 0,2	2,6 ± 0,3	1,4 ± 0,4
Слизистий рак (n = 4)	1,3 ± 0,2	2,4 ± 0,3	1,6 ± 0,3
Недиференційований рак (n = 2)	1,7 ± 0,3	2,3 ± 0,3	1,7 ± 0,4

Операційна травма посилює протеолітичні процеси в організмі. На 2-ий день після операції внаслідок значного пошкодження тканин у сироватці крові помічено підвищення в 2,7 раза активності КП, порівняно з вихідним показником в основній групі і в 2,9 раза – у контрольній. Підвищився рівень α_1 -ІП до (3,9 ± 0,7) г/л та α_2 -МГ – до (4,1 ± 1,0) г/л (табл.15).

На 7-у добу після операції як у контрольній групі, так і в групі хворих, яким застосовували ВЛОК, активність кислих протеаз була вищою від вихідного рівня і становила відповідно (11,3 ± 2,0) мкмоль тирозину/(хв х л) та (9,6 ± 1,8) мкмоль тирозину/(хв х л), (P>0,05). Концентрація інгібіторів протеаз залишалась незмінною. Під кінець 2-го тижня різниця в активності кислих протеаз між досліджуваною і контрольною групами хворих стала достовірною. Причому, в основній групі активність кислих протеаз знизилась до вихідного рівня – (5,2 ± 1,0) мкмоль тирозину/(хв х л), а в контрольній була вищою від вихідної – (8,7 ± 1,2) мкмоль тирозину/(хв х л). Помічено поступове зниження рівня інгібіторів протеаз. У контрольній групі α_1 -ІП склала (3,7 ± 0,7) г/л, а α_2 -МГ – (3,9 ± 0,6) г/л. В основній групі концентрація цих інгібіторів була відповідно (3,5 ± 0,8) г/л та (3,8±0,8) г/л (P>0,05).

Таблиця 15. **Динаміка показників протеолітичної активності сироватки крові у хворих на колоректальний рак під впливом ВЛОК в післяопераційному періоді ($M \pm m$)**

Строки після операції	Група спостереження	Активність КП (мкмоль тирозину/ хв л)	α_1 -ІП (г/л)	α_2 -МГ (г/л)
До операції	Основна група	$6,2 \pm 0,6$	$3,1 \pm 0,8$	$3,2 \pm 0,5$
	Контрольна група	$5,6 \pm 0,8$	$2,4 \pm 0,5$	$3,1 \pm 0,5$
	P	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
1-а доба	Основна група	$16,5 \pm 2,7$	$3,9 \pm 0,7$	$4,1 \pm 1,0$
	Контрольна група	$16,2 \pm 2,1$	$3,8 \pm 0,8$	$4,1 \pm 0,8$
	P	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
7-а доба	Основна група	$9,6 \pm 1,8$	$3,9 \pm 0,9$	$4,0 \pm 1,0$
	Контрольна група	$11,3 \pm 2,0$	$3,9 \pm 1,0$	$4,1 \pm 1,3$
	P	$> 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$
14-а доба	Основна група	$5,2 \pm 1,0$	$3,5 \pm 0,8$	$3,8 \pm 0,8$
	Контрольна група	$8,7 \pm 1,2$	$3,7 \pm 0,6$	$3,9 \pm 0,6$
	P	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

Таким чином, у хворих на колоректальний рак ще до операції спостерігається підвищена активність кислих протеаз, спричинена впливом злоякісної пухлини, а також підвищена концентрація α_1 -ІП та α_2 -МГ, як захисна реакція організму. Внаслідок операційної травми і виходу в кров лізосомальних ферментів із травмованих тканин активність кислих протеаз значно підвищується. У результаті застосування ВЛОК на 14 добу після операції досягнуто зниження активності кислих протеаз до передопераційного рівня. Отримані дані свідчать про мембраностабілізуючу та дезінтоксикаційну дію низькоінтенсивного лазерного випромінювання.

Розділ 5. НЕПРЯМЕ ЕЛЕКТРОХІМІЧНЕ ОКИСЛЕННЯ КРОВІ ЯК МЕТОД ДЕТОКСИКАЦІЇ ОРГАНІЗМУ

Токсичні продукти, які знаходяться в тканинах і поступають у кров'яне русло, знешкоджуються переважно за рахунок окислювальних реакцій – одними із основних і універсальних процесів життєдіяльності організму. Активний кисень здатний знешкоджувати продукти тканинного розпаду і мікроорганізми, забезпечувати прискорене загоєння ран і пригнічувати запальні реакції, підсилювати вибірккову дію більшості протипухлинних препаратів та підвищувати радіочутливість пухлинної тканини.

Ще в 1975 році Gao і Woltson була розроблена схема моделювання детоксикуючої функції печінки за допомогою прямого електрохімічного окислення токсичних речовин у крові шляхом введення електродів у судинне русло. Приблизно тоді ж була створена електрохімічна модель цитохрому P-450, яка дозволила гідрофобні токсичні сполуки шляхом окислення трансформувати в гідрофільні, що легко виводяться з організму органами виділення. Однак у процесі роботи моделі біокаталізатора в біологічних середовищах виникли складні проблеми, пов'язані з "білковою блокадою" електродів, руйнуванням формених елементів крові, тромбоутворенням тощо. Тому серед методів детоксикації, які моделюють аналогічну функцію печінки, все більшого поширення набуває непряме електрохімічне окислення крові (НЕОК), (Ю.Б. Васильев и соавт., 1990; В.И. Сергиенко, 1991; Н.М. Федоровский, В.К. Гостищев, 1992).

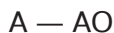
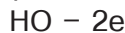
Принцип НЕОК полягає у використанні транспортерів активного кисню, які отримують за допомогою електрохімічних реакцій. В якості найзручнішого транспортера кисню, на даний час, використовується медично чистий гіпохлорит

натрію (ГН, формула NaClO), який отримують при електролізі фізіологічного розчину хлориду натрію (0,89 % розчин NaCl) у спеціальних приладах. При взаємодії гіпохлориту натрію з тканинами і рідинними середовищами організму відбувається окислення біологічних сполук аналогічно реакціям на цитохромі P-450 печінки.

Гіпохлорит натрію активно інактивує в крові білірубін, сечовину, спирти, практично весь комплекс молекул середньої маси, продукти деградації фібрину, тканинного розпаду тощо. ГН здатний пригнічувати ліполіз, знижує резистентність мікрофлори до антибіотиків (Э.А. Петросян, В.И. Сергиенко, 1989). На відміну від інших еферентних методів, що дозволяють зменшити інтоксикацію організму переважно за рахунок знешкодження молекул середньої маси (в основному гідрофільних сполук), використання ГН призводить до інактивації великих молекулярних сполук, фіксованих на формених елементах крові, а також до трансформації гідрофобних метаболітів у гідрофільні, які активно виводяться екскреторними органами (И.О. Закс и соавт., 1994; Э.А. Петросян, 1993; В.И. Сергиенко, 1991; Н.М. Федоровский и соавт., 1993; S. Arnhold et al., 1991).

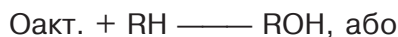
Встановлено, що НЕОК з використанням гіпохлориту натрію імітує не тільки гідроксилазні реакції, які відбуваються в мікосоміях печінки, але й молекулярні механізми фагоцитозу (Ю.Б. Васильев и соавт., 1990; Я. Мусил, 1985; Э.А. Петросян, 1991). Схема цього процесу може бути умовно відображена наступним чином (В.И. Сергиенко, 1991):

— електрохімічне окислення (НО) транспортера кисню (А) на електроді:



— введення АО в організм;

— звільнення транспортера активного кисню або пряме окислення токсину (RH):



Основна вимога до транспортера кисню полягає у тому, що він повинен бути нетоксичний для організму і легко з нього виводиться, здатний подолати білковий захист і легко віддати активний кисень.

Гіпохлорит натрію – природня сполука, яка постійно присутня в організмі людини, оскільки є продуктом активних фагоцитів. Це один із основних компонентів природних факторів дезінтеграції інфекційного агента в лейкоциті (Я. Мусил, 1995). Відомо, що в процесі фагоцитозу відбувається викид у міжклітинне середовище активних форм кисню, а також одного із ферментів азурофільних гранул – мієлопероксидази. Основний продукт каталітичної дії мієлопероксидази – гіпохлорит-аніон – має виражену бактерицидну дію і є основним компонентом лейкоцитарного захисту людини від бактерій і вірусів. Під його впливом відбувається хлорування мікробних мембран, які при цьому порушуються і мікроби гинуть (R.A. Clark et al., 1979; M.B. Grisham et al., 1984; C.F. Natham et al., 1979; T. Stelmazynska, J.M. Zgliczynska, 1974; E.L. Thomas et al., 1983). ГН відноситься до групи високоактивних речовин і вважається антисептиком широкого спектра дії, ефективний відносно до більшості патогенних мікроорганізмів, ряду вірусів, грибків (А.Д. Лелянов и соавт., 1991; А.И. Любченко и соавт., 1987; Э.А. Петросян и соавт., 1991). У досліджах з пероксидазою і каталазою було показано, що ГН може окислювати і, тим самим, пригнічувати активність пероксидази, а при взаємодії з каталазою викликати зменшення каталазної активності й проявляти пероксидазну активність. Посилення пероксидазної активності гемових ферментів еритроцитів лежить в основі одного з механізмів детоксикуючого впливу ГН (Е.А. Горбатенкова и соавт., 1991). Інші клітини крові також активно взаємодіють з ГН. Встановлена антиагрегаційна дія розчину ГН на тромбоцити, що супроводжується зменшенням в'язкості крові й покращанням її реологічних властивостей (К.С. Касперская, 1994; М.А. Мурина и соавт., 1989). Гіпохлорит натрію може реагувати з багатьма хімічними сполуками. Велика кількість досліджень присвячена взаємодії ГН з аміногрупами, органічними амідами,

амінами, пуриновими і піримідиновими основами (R.A. Clark et al., 1976; E.T. Gray et al., 1978; S. Weiss, A. Slivka, 1982; J.M. Zgliczynska et al., 1971). Описані реакції ГН з фенолами, карболовими кислотами, бензохіноном, сульфгідрильними і дисульфідними групами (S. Onodera et al., 1984; S. Weiss, A.F. Lo Buglio, 1982).

Під впливом ГН можуть змінюватись не тільки білкові, але й ліпідні компоненти мембрани (М.А.Мурина, Н.Н.Трулина, 1991; О.М.Панасенко и соавт., 1991; Н.Н.Трулина, 1995; S.Arnhold et al., 1991). Модифікація їх може лежати в основі порушень мембранної проникності, пригнічення чи активації різних ферментних систем (М.Ј. Smit, R.Anderson, 1992).

Висока реактивна здатність ГН може визначати його роль у виникненні низки патологічних станів, пов'язаних з розвитком вільнорадикальних процесів (В.И. Сергиенко, 1991). Однак все залежить від локальної концентрації препарату. Тому і масштаби впливу сягають від модифікації, трансформації до деградації субстрату взаємодії (М.А. Мурина, Н.Н. Трулина, 1991; P. Bianchi, 1985; M.J. Smit, R. Anderson, 1992).

S. Arnhold і співавт. (1991), вивчаючи роль оксидантних дериватів, у тому числі HOCl/OCl, у патогенезі тканинного запалення, який супроводжується стимуляцією поліморфноядерних лейкоцитів, прийшли до такого висновку: якщо у свіжоприготовану плазму крові додати збільшену кількість ГН, то спочатку окислюються SH-групи, потім тіолові і лише пізніше — аміногрупи. Як відомо, окислення останніх є початковою стадією модифікації ліпопротеїнів у серії окислювально-модифікаційних реакцій. Таким чином, ГН має широкий спектр біологічної дії, зумовлений його фізико-хімічними властивостями.

Останнім часом ГН був апробований в лабораторних і клінічних умовах. Встановлено, що 0,1-0,5 % розчин ГН не викликає подразнення шкіри, слизових оболонок, не дає алергічних реакцій. У концентрації 4-5 % розчину ГН не спричинює мутагенну чи канцерогенну дію, а в концентрації 0,025 % розчину — ефективний в лікуванні екземи,

нейродерматитів, абсцесів, флегмон, пульпітів, тонзилітів, отитів, фарингітів, санації ран тощо.

З 1991 року розпочато клінічне використання ГН у концентрації 0,03 % і 0,06 % з метою інфузійної детоксикації організму при ендо- і екзотоксикозах II-III ступеня. На експериментальній моделі постреанімаційної хвороби було виявлено різке зменшення вмісту МСМ після внутрішньовенного введення розчину ГН. Одночасно зменшувалась загальна токсичність плазми крові й нормалізувався кислотно-лужний баланс (И.О. Закс и соавт., 1994). Позитивні результати були отримані під час лікування ГН панкреатиту, перитоніту, опікової хвороби й низки інших патологічних станів, які супроводжувались ендотоксемією (В.Л. Григорьев, С.И. Столяров, 1994; К.С. Касперская, 1994; А.О. Суховерхов, 1991; В.М. Таран и соавт., 1993). Під час детоксикації одночасно встановлено виражений антимікробний ефект розчину ГН (Э.А. Петросян и соавт., 1990). Обґрунтовано використання ГН при інтенсивній терапії менінгококкового сепсису у дітей (В.Ю. Фролов, 1993). Вивчався вплив ГН на імунну систему та процеси ПОЛ (Г.А. Боярин и соавт., 1996). Так, під час лікування хворих на хронічні неспецифічні запальні процеси легень малими об'ємами ГН виявлено його імуностимулюючий вплив на організм, який проявлявся активацією моноцитарного фагоцитозу, підвищенням абсолютної кількості Т-лімфоцитів і їх процентного вмісту. Тоді ж не виявлено підвищення концентрації кінцевого продукту ПОЛ – малонового діальдегіду (В.А. Ребров, 1994). Такі ж результати отримані під час лікування хворих з опіковою токсемією (В.М. Таран и соавт., 1993). Під час проведення детоксикаційної терапії у хворих на цукровий діабет під впливом ГН значно покращувались показники мікроциркуляції в нижніх кінцівках (К.С. Касперская, 1994; Н.А. Шилова и соавт., 1996).

За даними літератури, використання 0,03 % і 0,06 % розчину ГН у жодному випадку не викликало загальних негативних реакцій організму. Введення розчину ГН переносилось хворими добре, деякі з них відчували хороший

суб'єктивний ефект. Інколи спостерігались флєбіти як наслідок тривалих внутрішньовенних інфузій.

Про застосування ГН в онкологічній практиці зустрічаються поодинокі повідомлення переважно тезисного характеру. Так, повідомляється про успішне застосування розчину ГН у комплексному лікуванні перитоніту у хворих на рак шлунково-кишкового тракту, які перенесли радикальні оперативні втручання з наступним ускладненим перебігом (С.Ю. Рудаков, Г.В. Филлипович, 1996). Ефективним було активне використання ГН для детоксикації і профілактики ускладнень після променевої терапії онкологічних хворих (В.А. Лисецкий и соавт., 1996).

Аналіз даних літератури засвідчує, що на даний час відсутній універсальний метод детоксикації, здатний вивести з організму чи знешкодити всі токсичні сполуки. Тому все більшого поширення серед сучасних еферентних методів детоксикації набуває непряме електрохімічне окислення крові. В основі впливу ГН як середника детоксикації, знаходиться механізм моделювання функції мікросомального окислення токсинів у печінці. Перевага ГН полягає ще й у тому, що він є більш природнім препаратом для організму, оскільки ферментативно синтезується в процесі фагоцитозу і включається в систему захисту організму.

5.1. Застосування гіпохлориту натрію у хворих на рак легень

Загальна характеристика та результати традиційних лабораторних обстежень хворих на рак легень

Під нашим спостереженням знаходився 101 хворий на рак легень. У 56 з них (основна група) при різних варіантах основного лікування в комплекс дезінтоксикаційної терапії було включено НЕОК шляхом застосування розчину гіпохлориту натрію. Клініко-лабораторні порівняння результатів лікування здійснювали з врахуванням досліджуваних показників контрольної групи хворих, які лікувались без застосування НЕОК (45 пацієнтів на рак легень), а

також групи здорових донорів (16 чол). Усі хворі простежені в динаміці з моменту госпіталізації, в процесі лікування і після його завершення. Інтегральну оцінку загального стану хворих оцінювали за шкалою ВООЗ та індексом Карновського (Н. Krakoff, 1994; К. Kramer, 1994).

Серед обстежених 101 хворого на рак легень переважали чоловіки (98,1 %) працездатного віку (61,4 %). У 85 з них (84,2 %) діагностована пухлина в III стадії, у 16 (15,8 %) – у IV стадії. Детальна характеристика хворих подана в табл. 16.

Таблиця 16. **Розподіл хворих на рак легень за статтю, віком, стадією захворювання**

Показники	Основна група		Контрольна група		P	Всього хворих	
	п	%	п	%		п	%
Стать:					> 0,05		
чол.	55	98,2	44	97,8	> 0,05	99	98,1
жін.	1	1,8	1	2,2	> 0,05	2	1,9
Вік (роки):					> 0,05		
30-59	33	58,9	29	64,4	> 0,05	62	61,1
60-69	20	35,7	15	33,3	> 0,05	35	34,6
70 і старші	3	5,4	1	2,2	> 0,05	4	4,0
Стадія:					> 0,05		
T ₃ N ₀ M ₀	22	39,3	19	42,2	> 0,05	41	40,6
T ₃ N ₁₋₂ M ₀	26	46,4	18	40,0	> 0,05	44	43,6
T ₃ N ₀₋₂ M ₁	8	14,3	8	17,8	> 0,05	16	15,8

Усі випадки захворювання верифіковані морфологічно: плоскоклітинний рак – 44 хворих (43,6 %), аденокарцинома – 28 (27,7%), дрібноклітинний рак – 29 (28,7 %). Тривалість хвороби у 69,4 % хворих на рак легень не перевищувала 3-х міс., у 23,1 % хворих становила 3-6 міс., у 7,5 % – понад 6 міс. Перебіг хвороби супроводжувався ознаками астенизації і хронічної інтоксикації. Скарги і об'єктивні дані на момент госпіталізації вкладались у чотири провідні клінічні синдроми: больовий, інтоксикаційний, функціональних порушень та подразнення бронхів (табл.17).

Стосовно інтоксикаційного синдрому, то слід вказати на його неоднакову вираженість у хворих на рак легень. Важкий клінічний перебіг (індекс Карновського 60%, II ст.)

діагностовано у 17 хворих (16,8%) з ускладненими формами раку легень. При цьому спостерігалось значне зниження фізичної активності, загальне нездужання, швидка втомлюваність, втрата апетиту, підвищення температури тіла, головний біль, безсоння, втрата маси тіла.

Таблиця 17. **Основні клінічні синдроми у хворих на рак легень**

Симптоми і синдроми	Основна група n = 56		Контрольна група n = 45	
	абс.	%	абс.	%
Синдром подразнень бронха	56	100,0	45	100,0
кашель сухий, що погано піддається лікуванню	38	67,9	29	64,4
кашель вологий	18	32,1	16	35,6
кровохаркання	29	51,8	21	46,7
Больовий синдром				
пов'язаний з актом дихання	51	91,0	41	91,1
характер болю:				
постійний	45	80,3	38	84,4
інтенсивний	7	12,5	3	6,7
тупий	44	78,6	35	77,8
Функціональний синдром	56	100,0	45	100,0
утруднене дихання	48	85,7	39	86,7
задуха	8	14,3	6	13,3
серцебиття	31	55,4	18	40,0
Інтоксикаційний синдром	56	100,0	45	100,0
загальне нездужання	56	100,0	45	100,0
швидка втомлюваність	56	100,0	45	100,0
погіршення апетиту	56	100,0	45	100,0
порушення сну	46	82,1	36	80,0
дратівливість	38	67,9	21	46,7
артралгії	19	33,9	14	31,1
підвищення t° тіла	43	76,8	37	82,2
втрата маси тіла	56	100,0	45	100,0

При об'єктивному обстеженні у 2/3 хворих виявлені ознаки хронічної інтоксикації: блідість шкіри і слизових оболонок, сухість шкіри, обкладення язика білою або жовтуватою осугою, задишка, тахікардія, глухість тонів серця.

Вираженість синдрому ендогенної інтоксикації залежала також від супровідних захворювань органів травлення. Збільшення розмірів печінки виявлено у 68 (65,3%) хворих.

Вихідні дані традиційних лабораторних досліджень хворих на рак легень подані в таблиці 18.

Таблиця 18. Показники лабораторного обстеження хворих на рак легень перед початком лікування ($M \pm m$)

Показники	Здорові особи	Контрольна група	Основна група	P_1	P_2
Гемоглобін, г/л	115,5±4,24	105,6±2,78	100,0±5,70	<0,05	>0,05
Еритроцити, $10^{12}/л$	3,65±0,061	3,41±0,061	3,18±0,132	<0,01	>0,05
Лейкоцити, $10^9/л$	4,80±0,32	5,53±0,33	6,00±0,11	<0,01	>0,05
Тромбоцити $10^9/л$	360,0±6,61	252,6±6,54	227,5±8,6	<0,01	>0,05
ШОЕ, мм/год	8,2±1,02	24,8±2,02	34,1±6,25	<0,01	>0,05
Лімфоцити, $10^9/л$	1403±82,0	1462±87,0	1060±21,3	<0,05	<0,05
Загальний білок, г/л	78,1±1,21	76,5±1,13	76,1±5,28	>0,05	>0,05
Білірубін, ммоль/л	9,8±0,35	14,0±0,33	13,4±0,34	<0,01	>0,05
АЛТ , ммоль/л	0,061±0,10	0,48±0,04	0,49±0,04	<0,05	>0,05
АСТ , ммоль/л	0,64±0,08	0,47±0,15	0,60±0,05	<0,05	>0,05
Сечовина, ммоль/л	6,60±0,15	6,00±0,18	5,55±0,20	>0,05	>0,05
Креатинін, ммоль/л	0,056±0,0002	0,080±0,0002	0,076±0,0002	<0,01	>0,05
Калій, ммоль/л	4,00±0,15	4,25±0,20	4,68±0,081	>0,05	>0,05

P_1 — коефіцієнт достовірності показників основної групи відносно до здорових осіб;

P_2 — коефіцієнт достовірності показників основної групи відносно до контрольної групи хворих.

Аналіз таблиці 18 засвідчує, що у хворих на рак легень на час поступлення в стаціонар кількість еритроцитів виявилась на 13 % меншою, порівняно з нормою, рівень гемоглобіну – на 15 %, тромбоцитів – на 37 %. Середній арифметичний показник вмісту еритроцитів становив $(3,28 \pm 0,043) \times 10^{12}/л$, що вказує на зростання анемії в результаті хронізації процесу. У 18 хворих (17,8 %) відзначено лейкоцитоз понад $9 \times 10^9/л$ із зсувом лейкоформули вліво, у 16 (15,8 %) – еозинофілія, у 47 (46,5 %) – лімфопенія, у

83 (82,2%) – пришвидшена ШОЕ (понад 30 мм/год). Достовірно вищими виявились показники білірубину в крові, АСТ, АЛТ, креатиніну. При дослідженні загального аналізу сечі лейкоцитурія виявлена у 58 хворих (54,4 %), бактеріурія – у 78 (77,2 %), білок – у 67 (66,3 %) хворих.

Таким чином, перебіг хвороби у хворих на рак легень характеризувався поліморфізмом клінічних та лабораторних ознак, характерних для синдрому ендогенної інтоксикації.

Лікування: 44 хворих (43,6%) отримували променево-терапію, 28 (27,7 %) – хіміопроменево лікування і 29 (28,7 %) – симптоматичну терапію. Сеанси променевої терапії проводились на гаматерапевтичній установці “Рокус-М” розщепленим курсом за радикальною програмою. Сумарна вогнищева доза за два етапи склала 66-70 Гр. У випадках дрібноклітинного раку легень лікування розпочиналось з трьох курсів поліхіміотерапії за схемою CAV і доповнювалось телегаматерапією в сумарній дозі 45 Гр. Симптоматичне лікування здійснювалось у хворих з вираженою серцево-судинною і дихальною недостатністю. З метою детоксикації організму при всіх варіантах лікування використовували метод гемодилуції із застосуванням безсольових і кристалоїдних розчинів, засобів реологічної дії (5% розчин глюкози, розчин Рінгера, фізіологічний розчин, реополіглюкін). Приготовлений *ex tempore* 0,03% розчин гіпохлориту натрію вводився внутрішньовенно по 200-250 мл повільно крапельно (18-20 кр за 1 хв) одразу або після додаткового введення 100-200 мл фізіологічного розчину, 2-3 рази на тиждень. Всього за курс лікування здійснювалось 6-8 інфузій.

Для одержання ГН використовували електрохімічну установку ЕДО-4. Умови електролізу: сила струму – 3 А, тривалість – 30 хв. Даний розчин – прозора рідина, рН коливається в межах 7,8-8,0. Характерною особливістю апарату є те, що режим його роботи підібраний таким чином, що концентрація ГН не перевищує 600 мл/л (0,06%).

5.2. Стан ендогенної інтоксикації у хворих на рак легень

За сучасними уявленнями, до достовірних маркерів синдрому ендогенної інтоксикації відносяться вміст у крові молекул середньої маси (МСМ), рівень лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) та вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК).

У 49 хворих на рак легень на час госпіталізації проведено визначення зазначених показників. Середні значення досліджуваних величин у групах хворих і здорових донорів подані в таблиці 19.

Таблиця 19. Показники рівня МСМ, ЛІІ та ЦІК у хворих на рак легень

Досліджуван- ний контин- гент (групи хворих)	МСМ, ум.од.		ЛІІ, од.		ЦІК, ум.од.	
	n	M ± m	n	M ± m	n	M ± m
Донори	16	0,320 ± 0,030	16	0,79 ± 0,050	16	66,5 ± 5,6
Основна	28	0,394 ± 0,018	28	1,27 ± 0,016	28	181,0 ± 26,1
P ₀		< 0,02		< 0,01		< 0,01
P ₁		> 0,05		> 0,05		> 0,05
Контрольна	21	0,393 ± 0,013	21	1,24 ± 0,014	21	180,0 ± 25,7
P ₀		< 0,02		< 0,02		< 0,01

P₀ — достовірність змін між відповідними показниками хворих з групою донорів;

P₁ — достовірність змін між відповідними показниками в основній і контрольній групах хворих.

Слід зауважити, що рівень МСМ сироватки крові хворих на рак легень суттєво відрізнявся від аналогічних показників здорових донорів у бік його підвищення (P < 0,02). Рівні ЛІІ становили (1,270 ± 0,016) од. та (1,240 ± 0,014) од. відповідно, в основній і контрольній групах хворих, які були достовірно вищими від показників ЛІІ у групі донорів (P < 0,01 та P < 0,02 відповідно). Концентрація ЦІК у крові також була достовірно вищою у хворих на рак легень, порівняно з групою здорових донорів (P < 0,01) і

становила ($181,0 \pm 26,1$) ум.од. в основній групі та ($180,0 \pm 25,7$) ум.од. — у контрольній групі.

Дослідження вмісту МСМ, ЦІК та рівня ЛІІ, залежно від стадії раку легень, показали, що ступінь ендогенної інтоксикації достовірно зростає паралельно з поширенням ракового процесу. Така закономірність встановлена за рівнем МСМ між хворими на рак легень ІІІ ст. без наявності метастаз (Т3N0M0) та хворими в ІV ст. хвороби (Т3-4N1-2M1). Середні значення ЛІІ у хворих на рак легень ІІІ і ІV стадії знаходились у межах ($1,12 \pm 0,12$) од. і ($1,44 \pm 0,25$) од.; ЦІК – відповідно ($164,0 \pm 22,1$) ум. од. і ($193,0 \pm 28,6$) ум.од., ($P > 0,05$). Тобто, в міру поширення метастатичного процесу абсолютні показники вмісту ЦІК та ЛІІ мали тенденцію до збільшення.

Таким чином, отримані результати обстеження на предмет визначення синдрому ендогенної інтоксикації у хворих на рак легень за даними вмісту в крові МСМ, ЛІІ, ЦІК свідчать про високий рівень ендотоксемії в обох досліджуваних групах.

5.3. Стан перекисного окислення ліпідів та системи антиоксидантного захисту у хворих на рак легень

Стан перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантної системи захисту (АОСЗ) вивчали у 30 хворих на рак легень, залежно від стадії хвороби та при різних варіантах спеціальних методів лікування (променева, хіміотерапія).

Активність ПОЛ оцінювали за концентрацією малонового діальдегіду (МДА) у крові. З метою оцінки АОСЗ організму проведено аналіз відносного показника АОСЗ – пероксидування (ПУ) та антиокислювальних ферментів: супероксиддисмутази (СОД) і церулоплазміну (ЦП), які дозволяють диференційовано характеризувати стан внутрішньоклітинних та позаклітинних факторів захисту. Вихідні показники ПОЛ наведені в таблиці 20.

Таблиця 20. Показники ПОЛ та АОСЗ у хворих на рак легень

Досліджуван- ний контин- гент	МДА, ммоль/л		ПУ, ммоль/л		СОД, %		ЦП, ммоль/л	
	п	М ± m	п	М ± m	п	М ± m	п	М ± m
Донори	16	2,25 ± 0,04	16	32,60 ± 0,60	16	11,08 ± 0,17	16	14,32 ± 0,22
Хворі на рак легень	30	2,71 ± 0,11	30	33,57 ± 0,14	30	8,77 ± 0,15	25	14,26 ± 0,20
P ₀		< 0,02		> 0,05		< 0,01		> 0,05

P₀ — достовірність змін показників групи хворих з донорами

Як видно з результатів досліджень, рівень МДА в крові хворих на рак легень становив (2,71 ± 0,11) ммоль/л і був достовірно вищий, ніж у донорів — (2,25 ± 0,04) ммоль/л. Зменшення концентрації СОД у хворих було достовірним порівняно з донорами (P < 0,01), тоді як концентрація ЦП мала лише тенденцію до зниження (P > 0,05). Недостовірним було і посилення ПУ у хворих на рак легень (P > 0,05). Загалом наведені дані свідчать про суттєві порушення процесів ПОЛ у хворих на рак легень. Спостерігається достовірне підвищення в крові показника пероксидації ліпідів та зниження активності ферментів, які інгібують вільні радикали.

У таблиці 21 наведені зміни показників ПОЛ та АОСЗ у хворих на рак легень, залежно від стадії хвороби.

Таблиця 21. Показники ПОЛ і АОСЗ у хворих на рак легень, залежно від стадії хвороби

Стадія хвороби	МДА, ммоль/л		ПУ, ммоль/л		СОД, %		ЦП, ммоль/л	
	п	М ± m	п	М ± m	п	М ± m	п	М ± m
T ₃ N ₀₋₂ M ₀	20	2,82 ± 0,11	20	34,00 ± 0,15	20	8,37 ± 0,17	25	14,13 ± 0,23
T ₃ N ₀₋₂ M ₁	10	2,49 ± 0,11	10	32,70 ± 0,10	10	9,56 ± 0,12	25	14,51 ± 0,14
P ₀		< 0,02		< 0,01		< 0,05		> 0,05

P₀ — достовірність різниці показників між хворими на рак легень III і IV стадії.

Найсуттєвіші порушення виявлені у хворих на рак легень III стадії. Так, рівень МДА склав ($2,49 \pm 0,11$) ммоль/л і був нижчим, порівняно з IV стадією захворювання ($P < 0,02$). Вищим був показник ПУ ($P < 0,01$), що свідчить про більш виражені порушення в мембранах клітин. Достовірно нижчим у хворих III стадії був рівень СОД, який вказує на пригнічення внутрішньоклітинної ланки АОСЗ.

Значний вплив на стан ПОЛ та АОСЗ мали спеціальні методи лікування хворих на рак легень. Дослідження проведені у 32 хворих у процесі лікування і після його завершення (табл.22).

Таблиця 22. Вплив спеціальних методів лікування на показники ПОЛ і АОСЗ у хворих на рак легень

Вид лікування	МДА, ммоль/л		ПУ, ммоль/л		СОД, %		ЦП, ммоль/л	
	n	M ± m	n	M ± m	n	M ± m	n	M ± m
Променеве								
Під час лікування	10	2,99 ± 0,20	10	34,63 ± 0,17	10	8,31 ± 0,14	10	13,95 ± 0,25
P ₁		> 0,05		< 0,01		< 0,05		> 0,05
Після завершення		3,09 ± 0,10		34,81 ± 0,04		8,29 ± 0,14		13,96 ± 0,12
P ₂		< 0,05		< 0,01		< 0,05		> 0,05
Хіміпроменеве								
Під час лікування	12	3,11 ± 0,24	12	34,92 ± 0,64	12	8,11 ± 0,16	12	3,86 ± 0,24
P ₁		> 0,05		< 0,05		< 0,02		> 0,05
Після завершення		3,68 ± 0,03		34,96 ± 0,11		8,00 ± 0,25		13,80 ± 0,35
P ₂		< 0,01		< 0,01		< 0,05		> 0,05
Симптоматичне								
Під час лікування	10	2,78 ± 0,21	10	34,12 ± 0,36	10	8,56 ± 0,20	10	14,05 ± 0,18
P ₁		> 0,05		> 0,05		> 0,05		> 0,05
Після завершення		2,96 ± 0,01		34,20 ± 0,12		8,40 ± 0,12		14,02 ± 0,11
P ₂		< 0,02		< 0,01		< 0,05		
Вихідні дані		2,72 ± 0,04		33,25 ± 0,10		9,05 ± 0,15		14,26 ± 0,20

P₁ — достовірність змін показників до лікування і під час лікування хворих;

P₂ — достовірність змін показників до і після завершення лікування.

Як видно з результатів досліджень, у всіх хворих спостерігалась активація процесів пероксидації, порівняно з даними до лікування. Малопомітними виявились зрушення лише у хворих, які отримували симптоматичне лікування. У них, на фоні корекції метаболічних порушень, водно-електролітної та кислотно-лужної рівноваги, відмічене незначне підвищення концентрації МДА з $(2,78 \pm 0,21)$ ммоль/л до $(2,96 \pm 0,01)$ ммоль/л, проти $(2,72 \pm 0,04)$ ммоль/л до початку лікування ($P < 0,02$). Показники ПУ та СОД виявились достовірно нижчими, порівняно з вихідними (відповідно $P < 0,01$ і $P < 0,05$). Показник ЦП залишався без змін. Найістотніші зміни в системі ПОЛ-АОСЗ зареєстровані у хворих на рак легень, які отримували хіміопроменеве лікування. Після проведення курсу хіміопроменевої терапії рівень МДА зріс майже у 1,5 раза, порівняно з вихідними даними і становив $(3,68 \pm 0,03)$ ммоль/л, ($P < 0,01$). Погіршились показники і АОСЗ. Зокрема, зниження рівня СОД з $(8,11 \pm 0,16)\%$ до $(8,00 \pm 0,25)\%$ проти $(9,05 \pm 0,15)\%$ можна пояснити пригніченням системи продукції СОД та гіперпродукцією вільних радикалів внаслідок дії опромінення та хіміопрепаратів. Невідповідність між високим вмістом МДА в обстежених хворих і низькими показниками СОД свідчить про відносний дефіцит у них антиоксидантів. Тенденція до зменшення абсолютного показника ЦП у всіх трьох групах хворих є ознакою зниження функціональної активності печінки у синтезі ЦП (К.Ш.Шарипов, 1991; В.Т.Вілюнський et al., 1995).

Таким чином, у хворих на рак легень має місце підвищення рівня МДА в крові, як кінцевого продукту ПОЛ, та пригнічення АОСЗ переважно за рахунок внутрішньоклітинного компоненту.

Найзначніші порушення в системі ПОЛ-АОСЗ настають під час проведення і після завершення спеціальних методів лікування хворих (променевого, хіміопроменевого). Пролонгована активність пероксидації мембранних ліпідів може призводити до таких негативних наслідків, як порушення структурно-функціональної організації мембран, пригнічення в біомембранах продуктів обміну і створення передумов для хронізації процесу.

5.4. Порівняльна оцінка клінічних та загальнолабораторних показників у хворих на рак легень

Відомо, що крім безсумнівного позитивного клінічного ефекту, спеціальні методи лікування онкологічних хворих (променева, хіміотерапія, хірургічне втручання) викликають ряд негативних місцевих і загальних реакцій та ускладнень. З метою вивчення особливостей впливу гіпохлориту натрію на динаміку клінічних та лабораторних показників, проаналізовані результати обстеження хворих на рак легень, залежно від виду терапії. Дистанційну гаматерапію отримали 44 хворих (25 – основна і 19 – контрольна група хворих). Погіршення загального стану безпосередньо після опромінення спостерігали практично у всіх пацієнтів, однак більш вираженим воно було в контрольній групі хворих (гіпохлорит натрію не вводився) і проявлялось збільшенням проявів інтоксикаційного синдрому та резистентністю до його лікування.

Найчастіше хворі скаржились на загальну слабкість (63 %), головний біль, втрату апетиту, нудоту (28 %), порушення сну, тахікардію (17 %), підвищення температури тіла (11 %). У 36 % випадків спостерігали зміни на ЕКГ, нестабільність артеріального тиску. У 12 хворих (27 %) в аналізі крові відзначено зменшення кількості лейкоцитів до $(3,5 \times 10^9/\text{л})$. В основній групі хворих абсолютне значення лімфоцитів становило $(1,42 \pm 0,03) \times 10^9/\text{л}$ проти $(1,26 \pm 0,05) \times 10^9/\text{л}$ у контролі ($P < 0,001$). За інтегральною оцінкою індексу Карновського у 21 хворого на рак легень (48 %) загальний стан погіршився до 50-40 од. (II-III ст.).

Найчастішими побічними негативними проявами хіміотерапії у 28 хворих на рак легень (16 – основна; 12 – контрольна групи) були патологічні зміни в гемограмі, гастроінтестинальні порушення та ознаки токсичного ураження нирок. Диспептичні розлади і мієлодепресію діагностовано у всіх 28 хворих. З них у 22 (79 %) суб'єктивний ефект за шкалою ВООЗ відповідав 2-3 ступеню, тоді як в основній групі диспептичні розлади зафіксовані лише у 5 хворих (31,3 %).

У 7 хворих контрольної групи кількість лейкоцитів зменшилась до $(2,82 \pm 0,18) \times 10^9/\text{л}$, абсолютні значення лімфоцитів становили $(1,30 \pm 0,05) \times 10^9/\text{л}$ в основній групі і $(1,17 \pm 0,04) \times 10^9/\text{л}$ – в контрольній ($P < 0,05$). У біохімічному аналізі крові концентрація креатиніну зросла в контрольній групі хворих на 1,2 % і становила $(0,080 \pm 0,012)$ ммоль/л, ($P < 0,02$).

Під час симптоматичного лікування 29 хворих на рак легень внаслідок дії ГН зменшились прояви функціонального синдрому (задишка, тахікардія), диспептичні розлади (гіркий присмак у роті, нудота, пронос). Стійкішими до симптоматичного лікування з використанням ГН виявились больовий та інтоксикаційний синдроми, однак і в цій групі хворих досягнута позитивна динаміка, відзначена стабілізація клінічних проявів і покращання загального стану хворих. Порівняльна інтегральна оцінка за індексом Карновського і суб'єктивним фактором за шкалою ВООЗ в основній та контрольній групах показала клінічну ефективність методу детоксикації онкологічних хворих з використанням гіпохлориту натрію.

Таким чином, застосування в лікуванні хворих на рак легень НЕОК, як додаткового методу, позитивно впливає на клінічний перебіг захворювання та динаміку деяких лабораторних показників, сприяє стабілізації загального стану хворих (за індексом Карновського) в межах II ступеня, підвищує неспецифічну резистентність організму, що, в цілому, дозволяє провести повноцінний курс спеціального лікування.

5.5. Вплив гіпохлориту натрію на показники ендогенної інтоксикації у хворих на рак легень при різних методах спеціального лікування

Процес проведення спеціального лікування хворих на рак легень супроводжувався синдромом ендогенної інтоксикації, який має тенденцію до посилення після завершення курсу хіміопроменевої терапії. Оцінку впливу ГН здійснювали у трьох групах хворих на основі показників ендогенної

інтоксикації, описаних вище, з урахуванням методу специфічного лікування. Порівняльна оцінка маркерів ендogenous інтоксикації подана в таблиці 23.

Таблиця 23. Вплив ГН на показники ендogenous інтоксикації у хворих на рак легень при різних методах лікування ($M \pm m$)

	Досліджувані групи	Після завершення лікування					
		n	Проміневого	n	Хіміопроменевого	n	Симптоматичного
МСМ, ум.од.	Основна	25	0,361 ± 0,018	16	0,413 ± 0,024	15	0,390 ± 0,011
	Контрольна	19	0,436 ± 0,016	12	0,620 ± 0,035	14	0,476 ± 0,022
P			< 0,05		< 0,05		< 0,02
ЛІІ, од.	Основна	25	1,08 ± 0,11	16	1,24 ± 0,13	15	1,13 ± 0,12
	Контрольна	19	1,54 ± 0,12	12	2,28 ± 0,15	14	1,82 ± 0,11
P			< 0,05		< 0,02		< 0,05
ЦІК, ум.од.	Основна	25	132,0 ± 18,1	16	160,0 ± 22,1	15	143,0 ± 15,4
	Контрольна	19	192,0 ± 21,3	12	258,0 ± 18,4	14	204,0 ± 19,3
P			< 0,05		< 0,05		< 0,05

P — достовірність змін показників основної і контрольної груп хворих.

Найбільший ступінь вираження ендogenous інтоксикації виявлено у хворих після завершення хіміопроменевого лікування. Рівень МСМ у контрольній групі хворих зріс від (0,393 ± 0,014) ум.од. до (0,620 ± 0,035) ум.од., (P < 0,02); ЛІІ – від (1,26 ± 0,16) од. до (2,28 ± 0,15) од., (P < 0,02); кількість ЦІК – від (180,0 ± 25,2) ум.од. до (258,0 ± 18,4) ум.од., (P < 0,05).

Високий рівень ендотоксемії утримувався у хворих, яким проводилось симптоматичне лікування (індекс Карновського – 50- 40%). Традиційно прийнятий в клініці діапазон лікування синдрому ендogenous інтоксикації (трансфузійна терапія, гемодилуція, форсований діурез) виявився у багатьох випадках недостатнім.

Під час порівняльної оцінки маркерів ендогенної інтоксикації у хворих, яким вводився розчин ГН, з аналогічними даними у хворих контрольної групи виявлено достовірне зниження всіх досліджуваних показників в основній групі, незалежно від виду терапії. Так, в основній групі хворих, які отримували симптоматичне лікування, рівень МСМ знизився до $(0,390 \pm 0,011)$ ум.од. проти $(0,478 \pm 0,022)$ ум.од. в контролі, ($P < 0,02$); після променевого – до $(0,361 \pm 0,018)$ ум.од. проти $(0,436 \pm 0,16)$ ум.од., ($P < 0,05$). Після завершення хіміопроменевої терапії в основній групі відзначена тенденція до підвищення вмісту МСМ, порівняно з вихідними даними, однак рівень їх був достовірно нижчим, ніж у контролі, і становив $(0,413 \pm 0,024)$ ум.од. проти $(0,620 \pm 0,035)$ ум.од., ($P < 0,05$).

Істотно нижчими були показники ЛІІ. У групі хворих на рак легень, які отримували ГН, після хіміопроменевого лікування ЛІІ зменшився вдвічі ($P < 0,05$).

Вміст ЦІК у сироватці крові хворих основної групи після променевої терапії зменшився до $(132,0 \pm 18,1)$ ум.од. проти $(192,0 \pm 21,3)$ ум.од. в контролі, ($P < 0,05$); після хіміопроменевої терапії – до $(160,0 \pm 22,1)$ ум.од. проти $(258,0 \pm 18,4)$ ум.од., ($P < 0,05$); після симптоматичного лікування – до $(143,0 \pm 15,4)$ ум.од. проти $(204,0 \pm 19,3)$ ум.од. у контролі, ($P < 0,05$).

Узагальнюючи результати досліджень, можна дійти висновку, що НЕОК розчином гіпохлориту натрію позитивно впливає на показники ендогенної інтоксикації у хворих на рак легень, сприяє стабілізації клінічного перебігу хвороби та зниженню рівня ендотоксемії, створюючи передумови для підвищення толерантності організму до побічних ефектів променевого та хіміопроменевого лікування.

5.6. Стан перекисного окислення ліпідів та системи антиоксидантного захисту при електрохімічному окисненні крові у хворих на рак легень

Як було вже сказано, гіпохлорит натрію відноситься до високореактивних окислювачів, тому дослідження в основній групі хворих проводили до застосування методу НЕОК, безпосередньо після інфузії розчину ГН та після завершення спеціальних методів лікування раку легень. Результати обстеження наведені в таблиці 24.

Таблиця 24. Вплив ГН на показники ПОЛ та АОСЗ у хворих на рак легень при різних методах спеціального лікування

Варіант лікування та періоди дослідження	МДА, ммоль/л		ПУ, ммоль/л		СОД, %		ЦП, ммоль/л	
	n	M ± m	n	M ± m	n	M ± m	n	M ± m
Променева терапія								
До застосування ГН	25	2,86 ± 0,04	25	34,28 ± 0,11	25	8,26 ± 0,11	25	13,98 ± 0,18
Після інфузії	10	2,88 ± 0,07	10	33,25 ± 0,12	10	8,30 ± 0,13	10	14,02 ± 0,25
Після завершення лікування	25	2,69 ± 0,03	25	33,00 ± 0,16	25	9,88 ± 0,48	25	14,18 ± 0,21
P ₀		< 0,05		< 0,02		< 0,05		> 0,05
P ₁		< 0,05		> 0,05		< 0,02		> 0,05
Хіміопроменева терапія								
До застосування ГН	16	3,18 ± 0,02	16	34,61 ± 0,18	16	8,00 ± 0,11	16	13,86 ± 0,16
Після інфузії	10	3,11 ± 0,04	10	34,15 ± 0,11	10	8,20 ± 0,17	10	14,00 ± 0,13
Після завершення лікування	16	2,99 ± 0,03	16	33,42 ± 0,13	16	9,45 ± 0,13	16	14,11 ± 0,17
P ₀		< 0,02		< 0,05		> 0,05		> 0,05
P ₁		< 0,05		< 0,02		< 0,02		> 0,05
Симптоматичне лікування								
До інфузії	15	2,74 ± 0,06	15	33,57 ± 0,29	15	8,50 ± 0,18	15	14,02 ± 0,17
Після завершення лікування	15	2,66 ± 0,11	15	32,18 ± 0,16	15	9,75 ± 0,20	15	14,16 ± 0,15
P ₀		-		-		-		-
P ₁		> 0,05		< 0,01		< 0,01		> 0,05

P₀ — достовірність змін показників до і після інфузії гіпохлориту натрію;

P₁ — достовірність змін показників до інфузії гіпохлориту натрію і по завершенні основного лікування.

Малоновий диальдегід (МДА) як кінцевий продукт вільнорадикального окислення до застосування методу НЕОК у групі хворих, які отримували променевоу терапію, становив $(2,86 \pm 0,04)$ ммоль/л, зразу після інфузій ГН – $(2,88 \pm 0,07)$ ммоль/л. У хворих, які отримували хіміопроменевоу терапію, концентрація МДА до введення розчину ГН становила $(3,18 \pm 0,02)$ ммоль/л, а безпосередньо після інфузії ГН – $(3,11 \pm 0,04)$ ммоль/л.

Після завершення променевого лікування МДА знизився до рівня показника на момент госпіталізації хворих і становив $(2,69 \pm 0,03)$ ммоль/л, ($P < 0,05$). У хворих, які завершили курс хіміопроменевого лікування, він залишався підвищеним і становив $(2,99 \pm 0,03)$ ммоль/л. Під кінець симптоматичного лікування виявлена тенденція до зменшення вмісту МДА в крові. Такий ефект можна пояснити існуванням альтернативних механізмів впливу гіпохлориту натрію на організм. Зокрема, припускається його модифікуюча дія на антиоксидантну активність ліпідів крові (M.J. Smit, R. Anderson, 1992). Послаблення функціонального навантаження на печінку за рахунок швидкого окислення ендотоксинів у крові хворого (зокрема МСМ), зумовлює покращання її функціонального стану. Як наслідок, виникає дисбаланс у системі ПОЛ-АОСЗ і розбіжність на рівні основних показників, які характеризують ці системи.

Враховуючи наявність позитивної динаміки пероксидотворення, можна дійти висновку щодо покращання під впливом ГН активності АОСЗ. Так, у всіх групах хворих на рак легень виявлено зниження показника ПУ з найбільшою значимістю в групі хворих, які отримували симптоматичне лікування, і становив $(32,18 \pm 0,16)$ ммоль/л при вихідному значенні $(33,57 \pm 0,29)$ ммоль/л, ($P < 0,01$). Найвищий рівень ПУ залишався у хворих після хіміопроменевого лікування – $(33,42 \pm 0,13)$ ммоль/л при вихідному показнику $(34,61 \pm 0,18)$ ммоль/л, ($P < 0,02$). Як видно з таблиці 24, у всіх групах хворих спостерігається зростання активності СОД. Після променевого лікування цей показник підвищився з $(8,26 \pm 0,11)$ % до $(9,88 \pm 0,48)$ %, ($P < 0,02$) при нормі –

(11,08 ± 0,17) %. У хворих після хіміопроменевого лікування активність СОД зросла в 1,2 раза і склала (9,45 ± 0,13) %.

Кількість ЦП мала тенденцію до збільшення, очевидно, як результат зменшення функціонального навантаження на печінку за рахунок окислення ендотоксинів гіпохлоритом натрію. Збільшення вмісту ЦП у крові хворих на рак легень вказує на активацію АОСЗ, особливо її позаклітинного компоненту. Під впливом ГН змінилось співвідношення у взаємодії оксидантно-антиоксидантної системи захисту за рахунок зниження рівня МДА і підвищення активності СОД, однак нестача антиоксидантів зберігалась і утримувався дисбаланс у формуванні внутрішньо- та позаклітинної ланок АОСЗ.

Таким чином, застосування методу НЕОК з використанням гіпохлориту натрію в лікуванні синдрому ендогенної інтоксикації у хворих на рак легень не призводило до активації вже ініційованих пухлиною процесів ПОЛ. За рахунок усунення фактора дії токсичних метаболітів на клітинні мембрани та зменшення функціонального навантаження на печінку вдалось покращити показники ПОЛ-АОСЗ у хворих на рак легень.

5.7. Вплив гіпохлориту натрію на неспецифічну протипухлинну резистентність організму хворих на рак легень

Добре відомо, що пухлинний організм, як правило, перебуває в стані імунодепресії. Такий стан постійно зниженої резистентності безсумнівно створює сприятливі умови, по-перше, для росту пухлини і її поширення в організмі, по-друге, для активації мікрофлори і розвитку інфекційних ускладнень, а також гнійно-септичних. Погіршують ситуацію і специфічні методи терапії, які застосовуються в лікуванні хворих на злоякісні пухлини. Хірургічні втручання, особливо травматичні комбіновані операції, спричинюють порушення клітинно-опосередкованого імунітету, включаючи зменшення загального вмісту в крові

лімфоцитів, В- і Т-клітин, змішаної лейкоцитарної реактивності (М.С. Ломакин, 1990), реакції гіперчутливості сповільненого типу на шкірні антигени і активацію Т-клітин-супресорів (I. Hansbrouth et al., 1984).

Форменими елементами крові, які значною мірою відповідають за протипухлинну резистентність організму, і на які ми будемо посилались у своїх дослідженнях, є великі грануломісні лімфоцити (К.П. Зак и соавт., 1992; Т. Timonen et al., 1981). Їх відкриття стало етапом у дослідженні неспецифічного протипухлинного захисту у хворих (В.Г. Пинчук, К.П. Балицкий, 1988; W. Den Otter, 1986). Найповніше функціональні порушення великих грануломісних лімфоцитів (ВГЛ) можуть бути охарактеризовані під час досліджень їх цитотоксичності (К.П. Зак и соавт., 1992; P. Noy et al., 1985).

Пригнічення цитотоксичності ВГЛ після операції спостерігали у хворих на рак яєчників (B.W. Lukomska et al., 1983), шлунка (Я.В. Шпарык и соавт., 1990), товстої кишки, молочної залози (Л.А. Кцюян и соавт., 1990; И.М. Милославский и соавт., 1987; А.В. Яременко, 1989; A. Uchida, 1982). Уже через дві години після операції спостерігається пригнічення цитотоксичності ВГЛ, яке досягає свого максимуму на четверту добу. На дванадцяту добу цитотоксичність ВГЛ не відновлюється до контрольного рівня.

Лімфопенія при хірургічному стресі зумовлена підвищенням рівня кортикостероїдів, тобто опосередкована через гіпофізарно-адреналову систему (I.F. Miller, 1975). Уже в найближчі години після операції відбувається мобілізація великої кількості лімфоїдних клітин. Внаслідок посиленої міграції їх з кровотоку і лімфоїдних органів розвивається лімфопенія, клітинне спустошення селезінки, вилочкової залози.

Таким чином, операційне втручання призводить до суттєвого пригнічення неспецифічної та імунної резистентності онкологічних хворих.

В окремих публікаціях, на жаль поодиноких, відзначена імуностимулююча дія методу непрямого електрохімічного окислення крові у хворих на хронічні неспецифічні

захворювання легень (В.А. Ребров, 1994), інфекційний ендокардит (Г.А.Боярин и соавт., 1996).

Нами проведено дослідження ВГЛ у 101 хворого на рак легень (56 хворих основної і 45 – контрольної груп). Вміст ВГЛ у крові визначали в момент госпіталізації хворих і після завершення курсу лікування. Отримані результати дослідження наведені в таблиці 25.

Таблиця 25. **Вплив ГН на вміст ВГЛ в крові хворих на рак легень ($M \pm m$)**

Групи спостереження	До лікування		Після лікування		
	Абсолютна кількість ($10^9/\text{л}$)	P_0	Абсолютна кількість ($10^9/\text{л}$)	P_0	P_1
Донори (n=16)	0,315 ± 0,014	-	-	-	-
Променева терапія					
Основна (n = 25)	0,127 ± 0,011	< 0,01	0,138 ± 0,008	< 0,01	> 0,05
Контрольна (n = 19)	0,129 ± 0,009	< 0,01	0,100 ± 0,007	< 0,01	> 0,05
P_2	> 0,05		< 0,05		
Хіміопроменева терапія					
Основна (n = 16)	0,136 ± 0,007	< 0,01	0,108 ± 0,005	< 0,01	< 0,05
Контрольна (n = 12)	0,124 ± 0,009	< 0,01	0,079 ± 0,008	< 0,01	< 0,02
P_2	> 0,05		< 0,05		
Симптоматична терапія					
Основна (n = 15)	0,114 ± 0,004	< 0,01	0,077 ± 0,005	< 0,01	< 0,01
Контрольна (n = 14)	0,103 ± 0,005	< 0,01	0,052 ± 0,007	< 0,01	< 0,01
P_2	> 0,05		< 0,05		

P_0 — достовірність змін показників відносно групи здорових донорів;

P_1 — достовірність змін показників порівняно з даними до лікування;

P_2 — достовірність змін показників основної групи відносно контрольної групи.

Як видно із даних таблиці, вміст ВГЛ у крові донорів втричі перевищував аналогічний показник у хворих на рак легень. Найсприятливіші дані отримані у хворих на рак легень без наявності метастаз у регіонарні лімфатичні вузли – ($3,10 \pm 0,13$)%, ($0,300 \pm 0,018$) $\times 10^9/\text{л}$, проте і вони були достовірно нижчими, порівняно із здоровими донорами ($P < 0,05$).

Слід зазначити, що якщо в крові донорів ВГЛ були виявлені у 100 % випадків, то в групі хворих на рак легень у 28 % випадків ВГЛ були відсутні. Не виявлялись ВГЛ, як правило, у хворих, які поступали в клініку з ознаками прогресування злякисного процесу. Особливо чутливими виявились ВГЛ у хворих, які отримували променево і хіміопротенево лікування. При цьому спостерігалось зменшення абсолютної їх кількості, порівняно з вихідними значеннями, зниження функціональної активності, що проявилось зменшенням у лімфоцитах кількості азурофільних гранул (інколи до повного зникнення), появою пилкоподібної зернистості в цитоплазмі (особливо після застосування цитостатиків). Зазначені зміни зумовлені, безсумнівно, імунодепресивним впливом спеціальних методів лікування. Порівняльна характеристика результатів досліджень засвідчує, що кількість ВГЛ у крові хворих, яким були проведені інфузії розчину ГН, перевищує аналогічні показники у хворих контрольної групи після всіх проведених методів основного лікування раку легень. Після завершення променевої і хіміопротеневої терапії абсолютна кількість ВГЛ в основній групі хворих перевищувала такі в контролі в 1,4 раза, після симптоматичного лікування – майже вдвічі. Важливо зазначити, що після застосування гіпохлориту натрію, особливо у хворих, які отримували симптоматичне лікування, спостерігалось відновлення функціональної здатності ВГЛ, хоча у більшості випадків замість гранул виявлялась пилкоподібна зернистість.

Таким чином, у процесі лікування синдрому ендогенної інтоксикації у хворих на рак легень, з включенням у комплекс лікувальних заходів методу непрямого електрохімічного окислення крові, отримані результати, що вказують на активуючу, стимулюючу роль гіпохлориту натрію в підвищенні неспецифічної резистентності та імунітету в цілому (з урахуванням результатів досліджень, наведених у попередніх розділах).

Розділ 6. УЛЬТРАФІОЛЕТОВЕ ОПРОМІНЕННЯ КРОВІ В ІНТЕНСИВНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА РАК ПРЯМОЇ КИШКИ

Останніми роками все більшого поширення в комплексному лікуванні онкологічних хворих набуває метод аутотрансфузії опроміненої ультрафіолетом крові (АУФОК). Стримуючими факторами в застосуванні АУФОК в онкологічній клініці донедавна були відсутні фундаментальні дослідження, присвячені впливу АУФОК на пухлинний ріст, а також багато нез'ясованих питань у розумінні механізму його терапевтичної дії. Експериментальні дослідження показали, що фотомодифікована кров не викликає підвищення проліферативної активності малігнізованих клітин (И.И.Фирулина, 1987).

Аналіз ефектів біологічного та лікувального впливу АУФОК і зовнішнього ультрафіолетового опромінення організму дає підставу вважати, що АУФОК поєднує в собі переваги і особливості світлолікування і аутогемотрансфузії (В.А. Крыленков и соавт., 1989; К.А. Самойлова и соавт., 1986; 1989; 1990). Метод АУФОК можна обґрунтовано вважати як особливий варіант аутогемотрансфузії, якому притаманний широкий спектр лікувальної дії (Н.Н. Журко и соавт., 1990; О.М. Роттердамская и соавт., 1993).

Викликані під впливом оптичного опромінення, зокрема УФ-променів, фотохімічні процеси різнобічні й складні, пов'язані зі змінами білкових молекул, ліпідів, компонентів плазми крові та її формених елементів, процесів перекисного окислення ліпідів і системи антиоксидантного захисту, появою у фотомодифікованій крові біологічних високореактивних речовин і, як наслідок, — активація функціонального стану крові (Ю.А. Владимиров, А.Я. Потапенко, 1989;

К.А. Самойлова и соавт., 1986; 1989; 1990; В.Е. Холмогоров и соавт., 1990). При цьому провідну роль відіграє мембранотропна дія ультрафіолетового випромінювання (УФВ) на еритроцити, лейкоцити і тромбоцити (В.А. Крыленков, 1990; К.А. Самойлова и соавт., 1989).

Зміни в організмі хворих після АУФОК зумовлені як реакціями організму на гемотрансфузію, так і впливом трансфузії якісно нового трансфузійного середника – фотомодифікованої аутокрові (В.А. Крыленков, 1989). Переконливо доведено, що біологічна дія УФВ на кров і вплив АУФОК на організм залежать від спектральної характеристики і дози УФВ, кількості сеансів АУФОК та інтервалів між ними (В.Е. Холмогоров и соавт., 1990).

Для клінічної онкології значний інтерес і зацікавленість викликають такі загальновідомі лікувальні властивості АУФОК, як підвищення імунітету і неспецифічної протипухлинної резистентності організму, поліпшення реологічних властивостей крові й периферичного кровообігу, зниження гемостатичного потенціалу крові, нормалізація киснетранспортної функції крові, окислювальних та інших обмінних процесів, стимуляція гемопоезу і регенерація тканин, протизапальна та дезінтоксикаційна дія (В.В. Берченко и соавт., 1988; А.Р. Гутникова, С.С. Абидова, 1993; В.Г. Рябцев и соавт., 1989). Загальновідомо, що в онкологічних хворих має місце порушення клітинної і гуморальної ланок імунітету, які є однією з причин і наслідком розвитку пухлинного процесу в організмі (Д.К. Новиков, 1988; Я.В. Шпарык, 1989). Разом з тим безсумнівним є й те, що успіх лікування онкологічних хворих залежить не тільки від радикальності оперативного втручання чи хіміопроменевої терапії, але й від можливостей активації захисних сил організму (В.Ю. Янушкевич и соавт., 1988). Такими властивостями, як показано в дослідженнях на клітинах крові, володіє УФО.

Одним з найчастіших післяопераційних ускладнень хірургічного лікування колоректального раку є гнійно-септичні (В.В. Алипов, 1988; А.П. Кабан, 1990). При застосуванні плазми, підданої ультрафіолетовому опроміненню,

виявлено, що чутливість мікрофлори до антибіотиків широкого спектра дії зростала в кілька разів. Проведення УФО збільшувало проникливість антибіотиків у перитонеальний ексудат (И.Т. Васильев и соавт., 1990). Наявність синдрому ендотоксикозу вимагає застосування всього комплексу детоксикаційної терапії, яка включала б хірургічне видалення або дренивання гнійно-септичного вогнища, гемодилюцію з форсуванням діурезу, корекцію білкового і електролітного складу крові, введення препаратів дезінтоксикаційної дії, антибіотиків, застосування методів НІЛВ, НЕОК, АУФОК.

Аналіз літературних даних і результати власних досліджень дозволяють зробити висновок про те, що в онкологічних хворих метод АУФОК необхідно застосовувати в комплексному лікуванні й з такою метою:

1. Профілактика і лікування синдрому ендогенної інтоксикації та післяопераційних гнійно-септичних ускладнень.
2. Підвищення імунітету та неспецифічної протипухлинної резистентності організму.
3. Стимуляція гемопоезу, окислювальних та інших обмінних процесів, нормалізація реологічних властивостей крові та периферичного кровообігу.

Метод АУФОК був застосований нами в комплексній інтенсивній терапії 72 хворих на рак прямої кишки в післяопераційному періоді. Всього було проведено 226 сеансів АУФОК.

Методика проведення АУФОК наступна. Забір крові з підключичної або кубітальної вен проводили з розрахунку 1-1,5 мл/кг маси при швидкості 10-15 мл/хв у флакон з антикоагулянтом: гепарин 5 тис.од., розведений у 50 мл 0,9 % розчину хлориду натрію. Опромінення крові здійснювали в апараті під час проходження її через плоскостінну кювету в порожній стерильний флакон і назад. Проходячи двічі через кювету, кров опромінюється ультрафіолетовими променями довжиною хвилі 254 нм від лампи ДРБ-8. Потім проводили реінфузію крові хворому. Процедуру повторювали щоденно протягом 3-4 днів.

Застосування АУФОК у комплексній інтенсивній терапії хворих на рак прямої кишки у післяопераційному періоді дало змогу покращити показники гемостазу. Так, за даними коагулограми, після сеансів АУФОК спостерігалось достовірне зниження коагуляційного потенціалу крові на третю добу після операції (табл.26).

Таблиця 26. **Вплив АУФОК на показники коагулограми у хворих на рак прямої кишки**

Показники коагулограми	Після сеансів АУФОК	Контрольна група	P
Протромбін	61,0 ± 4,3	92,0 ± 6,1	<0,01
Фібриноген	222,0 ± 26,0	666,0 ± 52,0	<0,01
Фібриноген В	- / +	++ / +++	-
Тромботест	III ст.	IV ст.	-

Отриманий від АУФОК терапевтичний ефект дав змогу покращити мікроциркуляцію в тканинах і, як наслідок, — зменшити кількість післяопераційних ускладнень. Неспроможність анастомозів і некроз низведеної кишки зменшились з 11,4 % у контрольній групі хворих до 5,5 % — в основній (P < 0,05), пневмоній — відповідно, з 7,1 % до 2,8 % (P < 0,05). Після застосування АУФОК в основній групі хворих на рак прямої кишки не було зареєстровано жодного післяопераційного летального випадку від тромбемболії легеневої артерії (в контролі — 4,3 %).

Проведення комплексної інтенсивної терапії, яка включала АУФОК, супроводжувалось вираженим дезінтоксикаційним ефектом. На третю добу після операції на прямій кишці ЛІІІ зменшився з (6,9 ± 1,6) од. у контрольній групі хворих до (2,6 ± 0,3) од. — в основній (P < 0,05). Спостерігалось також покращання імунологічної реактивності організму, що сприяло зменшенню числа гнійно-септичних ускладнень та підвищенню неспецифічної проти-пухлинної резистентності. Підтвердженням останнього є позитивна динаміка вмісту раково-ембріонального антигену (РЕА) у сироватці крові у хворих після проведення АУФОК (табл.27).

Таблиця 27. **Вплив АУФОК на динаміку РЕА у хворих на рак прямої кишки**

Вміст РЕА	II стадія		III стадія		IV стадія	
	Основна група	Контроль-на група	Основна група	Контроль-на група	Основна група	Контроль-на група
Зменшення	3	2	7	5	2	1
Без змін	6	5	4	6	4	8
Збільшення	0	1	3	4	3	7
Всього	9	8	14	15	9	14

Особливо відчутними виявились результати впливу АУФОК на вміст ВГЛ. Дослідження показали, що кількість ВГЛ у крові хворих на рак прямої кишки до операції була достовірно меншою, порівняно із здоровими людьми: відповідно $(124,0 \pm 17,6) \times 10^9/\text{л}$, $(1,95 \pm 0,37) \%$ і $(312,1 \pm 13,5) \times 10^9/\text{л}$, $(4,75 \pm 0,15) \%$. Причому, із поширенням пухлинного процесу — кількість ВГЛ у крові хворих зменшувалась. Якщо у хворих на рак прямої кишки II стадії вміст ВГЛ склав $(156,3 \pm 16,5) \times 10^9/\text{л}$, $(2,37 \pm 0,57) \%$, то при III стадії він зменшився до $(81,5 \pm 17,8) \times 10^9/\text{л}$, $(1,17 \pm 0,29) \%$, ($P < 0,05$). Результати впливу АУФОК на вміст ВГЛ у крові хворих на рак прямої кишки, залежно від обсягу оперативного втручання наведені в таблиці 28.

Таблиця 28. **Вплив АУФОК на вміст ВГЛ у крові хворих на рак прямої кишки ($M \pm m$)**

Вид операції	Вміст ВГЛ				P
	Після сеансів АУФОК		Контрольна група		
	Абс.х $10^9/\text{л}$	Відносн.: %	Абс.х $10^9/\text{л}$	Відносн.: %	
Передня резекція прямої кишки (n=20)	264,1 ± 28,4	3,1 ± 0,3	152,8 ± 7,6	2,2 ± 0,6	< 0,01
Червонно-анальна резекція прямої кишки (n=40)	87,9 ± 4,6	1,4 ± 0,3	29,3 ± 7,8	0,4 ± 0,1	< 0,01
Червонно-промежинна екстирпація прямої кишки (n=40)	69,1 ± 3,6	0,9 ± 0,2	36,2 ± 7,3	0,5 ± 0,2	< 0,01
Резекція за Гартманом (n=20)	72,1 ± 6,0	1,1 ± 0,1	42,8 ± 4,6	0,5 ± 0,1	< 0,01

Необхідно підкреслити, що операційна травма призвела до значного пригнічення неспецифічної резистентності організму в обох групах хворих. Однак, воно не було таким глибоким у тих хворих, яким проводилась інтенсивна терапія з включенням АУФОК. Рівень вмісту ВГЛ в основній групі хворих був майже вдвічі вищим, ніж у контрольній.

Таким чином, включення в комплекс інтенсивної післяопераційної терапії аутотрансфузій опроміненої ультрафіолетом крові сприяло зменшенню проявів синдрому ендогенної інтоксикації, покращанню реологічних властивостей крові й мікроциркуляції, зменшенню післяопераційних ускладнень та підвищенню неспецифічної резистентності організму.

ПІДСУМОК

Характерною особливістю ендотоксикозу, незалежно від першопричини його розвитку, є дистантність дії ендотоксинів. Механізми їх дії тісно пов'язані з водно-електролітним обміном, гемодинамікою, лімфообігом, завдяки чому токсичні метаболіти транспортуються по всьому організму, спричинюючи розвиток місцевих і системних порушень. У той же час фізіологічна система регуляції функцій організму не завжди відповідає інтенсивності дії етіологічного фактора, а тому багато що залежить від індивідуальних особливостей хворого й нерідко супроводжується виснаженням морфофункціональних резервів, глибокою кризою стану організму, що власне і є суттю синдрому ендогенної інтоксикації.

В онкологічній клініці проблема ендотоксикозу особливо актуальна, оскільки маючи постійний характер, потребує щоденного розв'язання як з точки зору клінічної і лабораторної оцінки ступеня важкості, так і вибору методів адекватної корекції.

У результаті росту і поширення злоякісної пухлини, в крові хворих прогресивно підвищується концентрація продуктів розпаду пухлини, проміжних продуктів порушеного обміну білків, жирів і вуглеводів, метаболітів, ендогенних і бактеріальних токсинів, біологічно активних речовин, які, досягнувши критичного рівня, руйнують природні захисні бар'єри, призводять до поліорганної недостатності. Оперативні втручання, променева та хіміотерапія часто погіршують загальну ситуацію, що склалася.

У запропонованій книзі підведено підсумок тривалого спостереження, клінічного і лабораторного обстеження та лікування 431 хворого на рак легень, обвідної і прямої

кишок, які лікувались у клініці онкології Тернопільської державної медичної академії ім.І.Я.Горбачевського. Загальною рисою, що об'єднувала всіх хворих, була наявність в клінічному перебігу хвороби синдрому ендогенної інтоксикації. В одних випадках він був наслідком впливу злоякісної пухлини на організм (метаболічний ендотоксикоз), в інших – ускладненням хірургічного втручання чи хіміопроменевої терапії (інфекційний ендотоксикоз), а найчастіше – результатом і першого, і другого (змішана форма ендотоксикозу).

Робота присвячена трьом методам детоксикації: внутрішньосудинній низькоінтенсивній лазеротерапії, ультрафіолетовому опроміненню крові та непрямому електрохімічному окисленню крові. Необхідно підкреслити, що застосування названих методів, як правило, поєднувалось з іншими заходами детоксикації (інфузійно-трансфузійна терапія, гемодилуція, плазмаферез, ентеросорбція, антибіотикотерапія), тобто було комплексним і диктувалось конкретними клінічними обставинами.

На момент госпіталізації хворих на рак легень та колоректальний рак, клінічні прояви ендотоксикозу характеризувались поліморфізмом суб'єктивних і об'єктивних ознак. За інтегральною оцінкою загального стану хворих індекс Карновського становив 80-60 % (I-II ступінь). З поширенням злоякісного процесу, симптоматика ендотоксикозу зростала. Як правило, хворі скаржились на загальне нездування, швидку втомлюваність, головний біль, порушення сну, сухість у роті, втрату або погіршення апетиту, підвищення температури тіла тощо. При об'єктивному обстеженні виявляли блідість шкіри і слизових оболонок, дефіцит маси тіла, наявність "синців" під очима, тахікардію, послаблення тонів серця, патологічні зміни на ЕКГ. У 65,3 % хворих, за даними УЗД, виявлено збільшення розмірів печінки.

Для оцінки ступеня інтоксикації та з метою контролю за перебігом синдрому, в процесі лікування використана низка лабораторних маркерів ендотоксикозу. Результати досліджень показали, що у хворих на колоректальний рак та

рак легень вихідний вміст молекул середньої маси в крові був достовірно вищим за норму на 23 % (у 1,2 раза), циркулюючих імунних комплексів – на 71 % (у 2,7 раза), показник лейкоцитарного індексу інтоксикації – на 60 % (у 1,6 раза).

Вивчення в онкологічних хворих стану перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту засвідчили суттєві порушення: достовірне збільшення показника пероксидації ліпідів (за концентрацією в крові малонового діальдегіду) та зниження активності ферментів, які пригнічують вільні радикали (супероксиддисмутаза, церулоплазмін).

Дослідження вмісту та функціональної активності великих грануловмісних лімфоцитів у крові вказували на суттєве пригнічення у хворих неспецифічної протипухлинної резистентності організму. Вміст великих грануловмісних лімфоцитів у крові донорів втричі перевищував аналогічний показник у хворих на колоректальний рак і рак легень.

Негативні побічні ефекти та ускладнення променевого лікування і хіміотерапії злоякісних пухлин значно підсилювали прояви ендотоксикозу. Частіше спостерігалась температурна реакція, патологічні зміни в серці за даними ЕКГ. У 48 % хворих на рак легень, за оцінкою індексу Карновського, загальний стан організму погіршився на 20 % і відповідав 50-40 % (II-III ступінь). Диспептичні розлади, мілодепресія, патологічні зміни в біохімічному аналізі крові (збільшення вмісту сечовини, креатиніну, білірубину), зниження індексу Карновського до II-III ступеня переважали у 79 % онкологічних хворих, які отримували хіміопроменеве лікування. При цьому суттєво зріс у крові вміст молекул середньої маси: після завершення променевої терапії – на 10 %, хіміопроменевого – на 58 %. Спостерігалось також достовірне підвищення в крові рівня циркулюючих імунних комплексів і лейкоцитарного індексу інтоксикації.

Гіперпродукція вільних радикалів проявилась особливо на фоні хіміопроменевого лікування – концентрація малонового діальдегіду зросла майже у 1,5 раза. Ознакою погіршення функціонального стану печінки було зниження активності церулоплазміну.

Великий негативний вплив на гомеостаз хворих зумовила операційна травма. Вже на третю добу післяопераційного періоду, в крові хворих на колоректальний рак достовірно зросли, порівняно з доопераційними, рівні сечовини (в 1,5 раза) і креатиніну (в 1,4 раза). Концентрація молекул середньої маси на 7-у добу перевищувала доопераційні показники в 1,4-1,8 раза. На 3-ю добу після операції зменшилась зв'язуюча здатність білків сироватки крові в 2,0-2,5 раза.

Внаслідок значного пошкодження тканин під час хірургічного втручання, у післяопераційному періоді спостерігалось підвищення активності кислих протеаз сироватки крові – в 2,7-2,9 раза, α_1 -інгібітора протеаз – у 1,4 раза, α_2 -макроглобуліну – в 1,2 раза, вмісту фібриногену – в 2,2 раза.

Операційний стрес викликав зменшення кількості лімфоцитів у 1,5-1,6 раза, великих грануловмісних лімфоцитів – у 6,9-7,0 разів, збільшення числа лейкоцитів – у 1,6-1,7 раза, моноцитів – у 1,7-1,9 раза, порівняно з доопераційними рівнями.

Зазначені порушення суттєво вплинули на загоєння операційної рани та розвиток ускладнень. У рані переважали запально-дистрофічні процеси, грануляції були в'ялими, а тому терміни загоєння збільшувались. Лапаротомна рана загоїлась первинним натягом лише у 58,3 % хворих.

Таким чином, клінічний перебіг хвороби, результати лабораторного та інструментального обстеження засвідчують, що одним з провідних синдромів у онкологічних хворих є синдром ендогенної інтоксикації, який посилюється з поширенням злоякісної пухлини та внаслідок застосування оперативного втручання, променевої і хіміотерапії.

Використання методів, спрямованих на відновлення порушеного обміну речовин та посилення резистентності організму, дало можливість значною мірою послабити чи повністю усунути прояви ендотоксикозу. До таких методів, як підтверджує наш досвід, належать внутрішньосудинна низькоінтенсивна лазеротерапія, ультрафіолетове опромінення крові та електрохімічне окислення крові. Крім безпосередньої дезінтоксикаційної дії, ці методи позитивно

впливають на процеси перекисного окислення ліпідів та стан антиоксидантної системи захисту, модифікують неспецифічну протипухлинну резистентність організму, покращують реологічні властивості крові та мікроциркуляцію. Застосування внутрішньосудинного лазерного опромінення крові, електрохімічного окислення крові та ультрафіолетового опромінення крові в комплексному лікуванні онкологічних хворих сприяло швидкому зменшенню в крові вмісту молекул середньої маси на 20-50 %, циркулюючих імунних комплексів – на 43-61 %, рівня лейкоцитарного індексу інтоксикації – майже втричі. Значно покращились показники неспецифічної резистентності організму: майже вдвічі збільшився вміст у крові великих грануловмісних лімфоцитів.

Ультрафіолетове та лазерне опромінення крові суттєво впливає на реологічні властивості крові та мікроциркуляцію. Завдяки дії вказаних променів досягнуто зниження коагуляційного потенціалу крові: якщо в контрольній групі хворих на колоректальний рак на 7-у добу після операції рівень концентрації фібриногену зріс в 2,2 раза, порівняно з нормою, то у хворих, яким проводилась лазеротерапія, цей показник збільшився лише в 1,3 раза. Після ультрафіолетового опромінення крові концентрація фібриногену зменшилась втричі. Тромботест VI ступеня у хворих після лазеротерапії зустрічався на 28 % рідше, ніж у контролі. Після сеансів ультрафіолетового опромінення крові показник протромбіну зменшився на одну третину.

Отриманий ефект дав змогу покращити мікроциркуляцію в тканинах, позитивно вплинути на перебіг репаративних процесів у рані, зменшити відсоток післяопераційних ускладнень. Неспроможність анастомозів і некрози низведеної кишки зменшились від 11,4 % до 5,5 %, пневмоній – з 7,1 % до 2,8 %. Кількість гнійно-септичних ускладнень зменшилась у 1,7 раза. Після застосування АУФОК, в основній групі хворих не було зареєстровано жодного випадку смерті від тромбоемболії легеневої артерії (в контролі – 4,3 %).

Дослідження показали, що використання розчину гіпохлориту натрію в онкологічних хворих з дезінтоксикаційною метою не призводить до активації вже ініційованих пухлинною процесів перекисного окислення ліпідів, позитивно позначається на стані антиоксидантної системи захисту.

У результаті комплексного застосування методів інфузійно-трансфузійної терапії у поєднанні з лазерним і ультрафіолетовим опроміненням крові післяопераційна летальність хворих на колоректальний рак при гнійно-септичних ускладненнях і ендотоксикозі зменшилась з 10,0-13,9 % до 2,6-2,7 %.

Застосування комплексної детоксикаційної інтенсивної терапії не могло не позначитись на віддалених результатах лікування онкологічних хворих. Показник 3-річного виживання виявився на 6,2 % вищим, ніж у хворих контрольної групи. Цікавим у цьому відношенні є аналіз 3-річного виживання з урахуванням стадії хвороби. Різниця у виживанні між групами спостереження збільшувалась із поширенням процесу. Якщо різниця у виживанні між хворими з I стадією основної і контрольної груп становила 3,8 %, то з III стадією – 9,3 %. Отримані дані свідчать про відсутність стимулюючого впливу низькоінтенсивного лазерного випромінювання та ультрафіолетового опромінення крові на злоякісний ріст. Не зустріли ми і в літературі жодного клінічного спостереження, де йшлося б про стимулюючий вплив вказаних променів на ріст пухлини.

З огляду на сказане, очевидно, що як внутрішньосудинна низькоінтенсивна лазеротерапія, так і аутотрансфузії опроміненої ультрафіолетом крові, діючи опосередковано, стримують ріст пухлини, її метастазування і повинні ширше використовуватись у комплексному лікуванні онкологічних хворих взагалі і лікуванні синдрому ендогенної інтоксикації зокрема.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

Актушевич А.Е., Бубнов В.П., Бойко В.Н., Смирнова О.М. О радиозащитных эффектах низкоинтенсивного лазерного излучения // Низкоинтенсивные лазеры в медицине: Тез. докл. науч. конф. — Обнинск, 1991. — Ч.1. — С.7-10.

Александров М.Т. Действие низкоинтенсивного лазерного излучения на микрофлору и нейтрофильный фагоцитоз // Современное состояние и проблемы применения лазерной медицинской техники в клинической практике: Тез. докл. науч.-практ. конф. 14-15 декабря. — М., 1992. — Ч.2. — С.232-238.

Алипов В.В. Особенности перитонита при раке желудочно-кишечного тракта // Вестн. хир. им. И.И.Грекова. — 1988. — №2. — С.40-43.

Андрейчин М.А., Бех М.Д., Дем'яненко В.В. та ін. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму (Методичні рекомендації). — Київ, 1998. — 31 с.

Антонив В.Ф., Дмитриев А.А., Дайхес Н.А. и др. Адоптивная лазерная иммунотерапия и фотодинамическая терапия в ЛОР-онкологии // Вестн. отоларингологии. — 1990. — №5. — С.3-8.

Антонюк С.М., Андриенко И.Б., Головня П.Ф. и др. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексе лечения перитонита // Клінічна хірургія. — 1996. — №2-3. — С.5.

Астафьева О.Г., Бриль Г.Е., Петрышева С.Г., Романова Т.П. Изменение сорбции катехоламинов на мембране эритроцитов при воздействии низкоинтенсивного лазерного излучения // Низкоинтенсивные лазеры в эксперименте и клинике: Тез. докл. науч. конф. — Саратов, 1992. — С.8-10.

Байбеков И.М. Морфологические аспекты действия низкоинтенсивного лазерного излучения // Низкоинтенсивные лазеры в медицине: Тез. докл. науч. конф. — Обнинск, 1991. — Ч.2. — С.12-15.

Байбеков И.М., Мусаев Э.Ш. Морфологические особенности действия на эпителиальную и соединительную ткань различных видов низкоинтенсивного лазерного излучения // Новое в лазерной медицине и хирургии: Тез. докл. науч. конф. — М., 1990. — Ч.2. — С.23-24.

Берглезов М.А., Вялько В.В., Угнивенко В.И. Механизм реализации биологического и терапевтического эффектов низкоинтенсивного лазерного излучения // Новые достижения лазерной медицины. — М., 1993. — Ч.2. — С.242-244.

Берченко В.В., Берченко Г.И., Касян Г.А. Фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов периферической крови после её ультрафиолетового облучения у больных с гнойными ранами // Клин. хир. — 1988. — №1. — С.26-27.

Беспалова Т.А., Киричук В.Ф., Бриль Г.Е., Мартынова Л.А. Предупреждение гиперкоагуляционного эффекта комбинированного стресса гелий-неоновым лазерным облучением // Применение лазеров в медицине и биологии / Под ред. Л.Д.Тондия: 3-я науч.-практ. конф. 17-22 октября 1994 г. — Ялта, 1994. — С.11-13.

Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. — М.: Медицина, 1989. — 368с.

Билинский Б.Т., Володько Н.А., Шпарик Я.В. и др. Иммунологические механизмы естественной противоопухолевой резистентности. — Киев: Наук. думка, 1991. — 248 с.

Бойко В.Н., Резников Л.Л., Смирнова С.М. и др. К вопросу о радиозащитном действии низкоинтенсивного лазерного излучения // Роль факторов окружающей среды в комплексном влиянии на здоровье человека. — Л., 1991. — С.4-8.

Боярин Г.А., Медведев А.П., Никифоров В.А. и др. Влияние гипохлорита натрия на показатели иммунного статуса и эндогенной интоксикации // Вест. анест. и реанимат. — 1996. — №4. — С.80-81.

Былинский Б.Т., Гнатышак Е.А., Полищук Л.Е. и др. Показатели системы естественного иммунитета у больных раком прямой кишки при комбинированном лечении // Врач. дело. — 1988. — №9. — С.9-12.

Бычков М.Б., Волкова М.А., Гарин А.М. и др. Противоопухолевая химиотерапия / Под ред. Н.И.Переводчиковой. — М.: Медицина, 1993. — 224 с.

Важенин А.В., Ключина О.Н. Лазеротерапия радиоэпителиита в процессе лучевого лечения рака орофарингеальной зоны // Лазер. и магнит. терапия в эксперим. и клин. исслед.: Тез. докл. науч. конф. — Обнинск, 1993. — С.51.

Вальдман Б.М., Волчегорский И.А., Пужевский А.С. и др. Среднемолекулярные пептиды как эндогенные регуляторы перекисного окисления липидов в норме и при термических ожогах // Вопросы мед. химии. — 1991. — №1. — С.23-26.

Варбанец В.Ф. Активность протеолитических ферментов и их ингибиторов в опухолях толстой кишки // *Вопр. мед. химии.* — 1990. — Т.36, вып.2. — С.33-35.

Васильев И.Т., Якушкин В.И., Колесова О.Е., Засина Т.А. Фармакокинетика антибиотиков при использовании плазмы, подвергнутой ультрафиолетовому облучению // *Вестн. хир.* — 1990. — №7. — С.44-45.

Васильев Ю.Б., Сергиенко В.И., Гринберг В.А., Мартынов А.К. Электрические методы детоксикации в медицине. Моделирование монооксигеназ печени и молекулярных механизмов фагоцитоза // *Итоги науки и техники. Серия электрохимия.* — М., 1990. — Т.31. — С.6-11.

Веремеенко К.Н., Голобородько О.П. Протеолиз и злокачественный рост // *Вопр. мед. химии.* — 1986. — №6. — С.17-25.

Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии. — К.: *Здоров'я*, 1988. — 199с.

Виноградов А.Б., Чемурзаева Н.В. Морфологические изменения тканей после воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) в эксперименте // *Лазер. и магнит. терапия в эксперим. и клин. исслед.: Тез. докл. Всерос. симп.* — Обнинск, 1993. — Ч.1. — С.30-31.

Владимиров Ю.А. Роль нарушенных свойств липидного слоя мембраны в развитии патологических процессов // *Пат. физиол. и эксп. терапия.* — 1989. — №4. — С.7-19.

Владимиров Ю.А., Потапенко А.Я. Физико-химические основы фотобиологических процессов. — М.: *Высшая школа*, 1989. — 199с.

Гамалея Н.Ф. Лазерная биостимуляция: современное понимание механизмов и новые принципы клинического применения // *Лазеры и медицина: Тез. докл. науч. конф.* — М., 1989. — Ч.1. — С.59.

Гамалея Н.Ф., Рудых З.М., Стадник В.Я. Лазеры в медицине. — К.: *Здоров'я*, 1988. — 45 с.

Гамалея Н.Ф., Скивка Л.М., Федорчук А.Г., Кращенко В.Н. Суточные колебания чувствительности натуральных киллеров и фагоцитирующих лейкоцитов к излучению гелий-неонового лазера // *Новое в лазерной медицине: Тез. докл.* — М., 1991. — С.88.

Гешелин С.А., Вовчук С.В., Близнюк Б.Ф., Варбанец В.Ф. Активность протеолитической системы у больных раком молочной железы // *Вопр. онкол.* — 1989. — №10. — С.1191-1198.

Глинский Г.В., Залеток С.П. Исследование полиаминов и среднемолекулярной фракции плазмы крови у онкологических больных // Эксперимен. онкология. — 1980. — Т.2, №5. — С.75-79.

Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов А.А. Общие механизмы токсического действия. — Л.: Медицина, 1986. — 280 с.

Горбатенкова Е.А., Науменко К.В., Сергиенко В.И. Свойства производных пероксидазы и каталазы, полученных непрямым электрохимическим окислением // Электрохимические методы в медицине: Тез. докладов. — Дагомыс, 1991. — С.5-6.

Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.И. Стресс и система крови. — М.: Медицина, 1983. — 239 с.

Горскова В.А., Евменов В.Ф., Зайцева Т.С. и др. Влияние хирургического вмешательства и внутрисосудистого облучения крови гелий-неоновым лазером на состояние гуморального аутоиммунитета у онкологических больных // Хирургия. — 1991. — №9. — С.92-98.

Григорян Р.А., Горецкий В.А., Нанян С.Л. Оценка тяжести эндогенной интоксикации при распространенном перитоните // Эксперим. и клин. медицина. — 1991. — Т.31, №2. — С.135-139.

Григорьев В.Л., Столяров С.И. Непрямая электрохимическая детоксикация в комплексном лечении гнойных перитонитов // Вопросы клинической медицины: Тез. докл. науч. конф. — Чебоксары, 1994. — С.81-82.

Гутникова А.Р., Абидова С.С. Изменение содержания активных веществ под влиянием ультрафиолетового облучения крови при перитоните в эксперименте // Клин. хир. — 1993. — С.43-45.

Демичева Е.В. Применение внутривенного лазерного облучения крови в комплексном лечении больных хроническими обструктивными заболеваниями лёгких (14.00.05) / Моск. мед. акад. им.И.М.Сеченова. — М., 1991. — 26 с.

Дёмочко В.Б., Кицманюк З.Д. и др. Внутрисосудистое лазерное облучение в раннем послеоперационном периоде у онкологических больных // Лазер. и магнит. терапия в эксперим. и клин. исслед.: Тез. докл. Всерос. симп. — Обнинск, 1993. Ч.1.— С.55-56.

Джумабаева Ф. Нефро- и гепатотоксичность при комбинированной химиотерапии солидных опухолей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1988. — 32 с.

Дильман В.М. Ендокринологічна онкологія. — Л.: Медицина, 1983. — 408 с.

Домбрович М.І. Вплив низькоінтенсивного лазерного випромінювання на процес загоєння промежнинної рани після ексцизації прямої кишки // Практична медицина. — 1997. — №5-6. — С.66-69.

Дрижак В.І., Галайчук І.Й., Домбрович М.І. та ін. Результат клінічного застосування лазеротерапії злоякісних пухлин // Клінічна хірургія. — 1998. — №3. — С.40-41.

Дрижак В.І., Домбрович М.І., Галайчук І.Й. Застосування випромінювання низькоенергетичного лазера у хворих на колоректальний рак // Клінічна хірургія. — 1997. — №1. — С.33-35.

Дрижак В.І., Домбрович М.І., Мороз Г.С. та ін. Застосування низькоінтенсивного лазерного випромінювання (НІЛВ) в післяопераційному періоді у хворих на колоректальний рак // Зб.: "Наукові записки". — Київ, 1997. — Ч.2. — С. 193-195.

Дрижак В.І., Домбрович М.І. Досвід застосування низькоінтенсивної лазеротерапії хворих на колоректальний рак у ранньому післяопераційному періоді // Шпитальна хірургія. — 1999. — №1. — С.94-98.

Дрижак В.І., Домбрович М.І., Загурська Н.О., Галайчук І.Й. Комбіноване застосування внутрішньосудинного лазерного опромінення та непрямого електрохімічного окислення крові в онкохворих // Зб. наук. робіт асоціації радіологів України. — Київ, 1997. — С.82-84.

Дрижак В.І., Домбрович М.І., Олексій О.П. Використання низькоінтенсивного лазерного випромінювання в клінічній онкології // Вісник наукових досліджень. — 1998. — №3-4. — С.53-55.

Дрижак В.І., Загурська Н.О. Застосування методу непрямого електрохімічного окислення крові в лікуванні синдрому ендогенної інтоксикації у хворих на рак легень і товстої кишки // Шпитальна хірургія. — 1998. — №2. — С.89-93.

Дрижак В.І., Загурська Н.О. Стан переокисного окислення ліпідів при застосуванні гіпохлориту натрію в лікуванні інтоксикаційного синдрому онкохворих // Зб.: "Наукові записки". — Київ, 1997. — Ч.2. — С.195-196.

Евтушенко В.А., Вусик М.В., Кучерова Т.Я. и др. Лазеротерапия осложненной хирургического лечения у больных раком желудка // Лазер. и магнит. терапия в эксперим.и клин.исслед.: Тез. докл. Всерос. симп. — Обнинск, 1993. Ч.1. — С.43-44.

Жукова Н.И., Гроздова Т.Ю. Влияние инфракрасного лазерного излучения на функциональное состояние мембран эритроцитов // Низкоинтенсивные лазеры в эксперименте и клинике: Тез. докл. науч. конф. — Саратов, 1992. — С.30-32.

Журко Н.Н., Лисецкий В.А., Федоренко Е.А. АУФОК в профилактике послеоперационных осложнений у онкологических больных // VIII съезд онкол. УССР: Тез. докл. — Донецк, 1990. — С.610-611.

Загурська Н.О. Гіпохлорит натрію в лікуванні ендотоксикозу у хворих на колоректальний рак // Вестник проблем биологии и медицины. — 1997. — №8. — С.80-82.

Загурська Н.О. Непряма електрохімічна детоксикація в лікуванні раку легень // Зб. наук. робіт Міжнародної конференції “Актуальні питання морфології”. — Тернопіль, 1996. — С.255-256.

Загурська Н.О. Нові можливості лікування хворих при використанні гіпохлориту натрію // Вісник наукових досліджень. — 1998. — №3-4. — С.55-56.

Загурська Н.О., Гуменюк В.В., Яременко А.В. Основні принципи детоксикаційної терапії в онкологічній практиці // Досягнення і перспективи клінічної та експериментальної медицини: Тези наук. конф. — Тернопіль, 1995. — С.209-210.

Зак К.П., Киндзельский Л.П., Бутенко А.К. Большие гранулодержащие лимфоциты в патологии. — К.: Наукова думка, 1992. — 164с.

Закс И.О., Богоявленский И.Ф., Мартынов А.К. Гипохлорит натрия в детоксикационной терапии постреанимационных состояний // Анест. и реаниматол. — 1994. — №2. — С.22-24.

Земсков А.М., Земсков В.М. Дополнительные методы оценки иммунного статуса // Клинич. лаб. диагностика. — 1994. — №1. — С.34-35.

Зырянов Б.Н., Евтушенко В.А., Карпов А.Б. Лазеротерапия в онкологии // Лазер. и магнит. терапия в эксперим. и клин. иссл.: Тез. докл. Всерос. симп. — Обнинск, 1993. Ч.1. — С.56-58.

Иваницкая В.И., Кисличенко В.А., Геринштейн И.Г. и др. Осложнения лучевой терапии у онкологических больных. — К.: Здоров'я, 1989. — 137 с.

Иванов А.В. Экспериментальное обоснование использования лазерного излучения в послеоперационной терапии онкологических больных // Опухоли опорно-двигательного аппарата: Тез. докл. науч. конф. — М., 1981. — С.150-153.

Кабан А.П. Сорбционно-аппликационный метод в лечении и профилактике послеоперационных гнойных осложнений у больных колоректальным раком // VIII съезд онкол. УССР: Тез. докл. — Донецк, 1990. — С.561-563.

Кавецкий Р.Е. Взаимодействие опухоли и организма. — К.: Наук. думка, 1977. — 234 с.

Кавецкий Р.Е. Реактивность организма и опухолевый рост.— Киев: Наукова думка, 1981. — 432 с.

Канцалиев А.Л., Козырева Е.А., Кушлинский Н.Е. и др. Изучение активности катепсина-Д при раке желудка // Вопросы онкологии. — 1994. — Т.40. — С.40-46.

Карабанов Г.Н. Использование лейкоцитарной формулы крови для оценки тяжести интоксикации // Вест. хир. — 1989. — №4. — С.146-149.

Касперская К.С. Непрямое электрохимическое окисление крови в комплексе интенсивной терапии больных с диабетической ангиопатией нижних конечностей: Автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 1994. — 32 с.

Келина Н.Ю. Иммуно-биохимические показатели крови в оценке интоксикации и прогнозировании исходов заболевания при разлитом перитоните: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М., 1993. — 30 с.

Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы. — Санкт-Петербург: Гиппократ, 1992. — 256 с.

Кицманюк З.Д., Дёмочко В.Б., Попович В.И. Применение низкоэнергетических лазеров для профилактики и лечения послеоперационных и лучевых осложнений у больных с опухолями головы и шеи // Вопросы онкологии. — 1992. — №8. — С.980-986.

Когут Г.И., Глухенькая Г.Т., Билько Н.М., Хижняк А.И., Лесник С.А. Влияние излучения низкоинтенсивного гелий-неонового лазера на биологические свойства клеток гемопоэтической ткани // Низкоинтенсивные лазеры в медицине: Тез. науч.-конф. — Обнинск, 1991. — Ч.1. — С.55-56.

Козинець Г.П., Лосицька В.М., Галайчук І.Й. Визначення протеолітичної активності і вмісту білка в раневому виділенні опікових хворих // Тези доп. 5-го Українського біохімічного з'їзду. — Київ, 1987. — Т.1. — С.354-355.

Козлов В.И., Буйлин В.А. Лазеротерапия с применением АЛТ "Мустанг". — М.: Медицина, 1994. — 145 с.

Козлов В.И., Терман О.А., Лихачёва Л.М. Микроциркуляторное русло печени при лазерном воздействии // Морфология. — 1992. — Т.102, №2. — С.78-85.

Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями: Руководство для врачей / Под ред. В.И.Чиссова. — М.: Медицина, 1989. — 560 с.

Корочкин И.М., Бабенко Е.В. Механизмы терапевтической эффективности излучения гелий-неонового лазера // Сов. медицина. — 1990. — №3. — С.3-8.

Крыленков В.А. Клеточно-молекулярные механизмы фотомодификации крови: Автореф.дис. ... докт.мед.наук. — Красноярск, 1990. — 32с.

Крыленков В.А., Лейман В.А., Чаленко В.В. и др. Некоторые вопросы методики аутогемотрансфузии фотомодифицированной крови // Вестн. хир. — 1989. — №2. — С.129-132.

Крыленков В.А., Лейман В.А., Чаленко В.В. и др. Сравнительное экспериментальное изучение различных способов фотомодификации крови // Вестн. хир. — 1989. — №6. — С.100-103.

Кузин А.М. Структурно-метаболическая гипотеза в радиобиологии. — М.: Наука, 1970. — 222 с.

Куртенок Л.Г., Титкова С.М., Зинякова М.В., Алексанян Л.С. Применение внутрисосудистого лазерного облучения в хирургии // Сов. медицина. — 1990. — №3. — С.31-33.

Кустов В.И., Змеул В.К., Пономаренко С.П. и др. Послеоперационные гнойно-воспалительные осложнения при раке ободочной и прямой кишки // Актуал. пробл. совр. онкол. — 1989. — Вып.7. — С.200-203.

Кцюян Л.А., Акопян А.С., Карганян Г.С. и др. Клинико-иммунологические параллели у больных раком толстой кишки // Экспер. и клинич. медицина. — 1990. — Т.30, №1. — С.11-16.

Лаптева Р.М., Башиева С.А., Фрязинова Т.С. Системная реакция компонентов иммунитета на низкоэнергетические лазерные излучения // Новое в лазерной медицине и хирургии: Тез. науч. конф. — М., 1990. — Ч.2. — С.51-53.

Лелянов А.Д., Грачев А.М., Сергиенко В.И. и др. Применение электролизного раствора натрия гипохлорита при острых гнойных заболеваниях мягких тканей // Клини. хирургия. — 1991. — №12. — С.16-19.

Лисецкий В.А., Кудрявец Ю.И., Олейниченко П.И. Применение гипохлорита натрия для детоксикации и профилактики

осложнений у облученных онкологических больных // Мат. 2-го нац. конгресса анестезиологов Украины. — Харьков, 1996. — С.15-16.

Лисецкий В.А., Николаев В.Г., Люлькин В.Д. Возможности применения гемосорбции при лечении онкологических больных. — В кн.: Современные проблемы гемосорбции и трансплантации. М.: Б.и., 1980. — С.33-34.

Ломакин М.С. Иммунобиологический надзор. — М.: Медицина, 1990. — 256 с.

Любченко А.И., Старожинская Г.А., Зосимов А.Н. Активация воды — метод повышения ее детоксикационных свойств // Научно-технический прогресс в медицине и фундаментальные проблемы биологии: Тез. докл. — Харьков, 1987. — С.153-154.

Македонський І.О. Лазерна терапія у комплексі дезінтоксикаційної терапії хірургічної інфекції у новонароджених // Застосування лазерів у медицині та біології: Тези доп. 4-ї наук.-практ. конф. 27 лютого — 3 березня 1995 р. м. Львів. — К., 1995. — 57с.

Мамонтов А.С., Рыков В.И., Павлов М.Ю. Перспективы использования гелий-неонового лазера при послеоперационных гнойных осложнениях у онкологических больных // Сов. медицина. — 1990. — №3. — С.37-42.

Михайлов В.А., Скобелкин О.К., Денисов И.Н. Лазерная иммуномодуляция у больных центральным раком лёгкого // Новые достижения лазерной медицины: Тез. науч. конф. — М., 1993. — Ч.1. — С.135-136.

Михалкин И.А., Божко Г.Т., Быков В.Л. Лазерное облучение крови, кожи и биоактивных точек как радиопротектор при лучевой терапии злокачественных опухолей верхних дыхательных путей: Тез. докл. VIII съезда рентгенологов и радиологов УССР. — Киев, 1989. — С.434-436.

Мишин Ю.Б. Протеолитические ферменты раковых клеток и их участие в иммунологических взаимодействиях опухоли и организма // Актуальные вопросы этиологии и патогенеза опухолей. — М.: Медицина, 1982. — С.68-74.

Молюк Е.Д., Процюк А.В. Деякі аспекти проблеми ендогенної інтоксикації // Клініч. хірургія. — 1993. — №1. — С.56-58.

Мороз Г.С., Домбрович М.І. Віддалені результати радикального лікування хворих на рак прямої кишки у Тернопільській області // Досягнення і перспективи клінічної та експериментальної медицини: Тези наук. конф. — Тернопіль, 1995. — 242 с.

Морозкина Т.С. Энергетический обмен и питание при злокачественных новообразованиях. — Минск, 1989. — 191 с.

Мостовникова Г.Р., Мостовников В.А., Плавский В.Б. О роли молекулярного кислорода в механизме фотофизических процессов, определяющих терапевтическую и биологическую активность лазерного излучения // Новое в лазерной медицине и хирургии. — М., 1990. — Ч.2. — С.61-62.

Мурина М.А., Сергиенко В.И., Рощупкин Д.И. Прямое и косвенное противоагрегационное действие гипохлорита натрия на обогащенную тромбоцитами плазму крови // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1989. — №12. — С.701-704.

Мурина М.А., Трулина Н.Н. Липидная пероксидация в лейкоцитах и изменение их агрегации при действии гипохлорита натрия // Электрохимические методы в медицине: Тез. докл. — Дагомыс, 1991. — С.2-3.

Музил Я. Основы биохимии патологических процессов: Пер. с чешск. — М.: Медицина, 1985. — 432с.

Мышкина А.К. Иммуномодулирующие эффекты низкоинтенсивного лазерного излучения // Актуальные вопросы лазерной медицины: Тез. докл. I Всероссийской конференции. — М., 1991. — С.9.

Николаев В.Г. Метод гемокарбоперфузии в эксперименте и клинике. — Київ: Наук. думка, 1984. — 340 с.

Николаенкова В.А., Аленина Т.В., Стерлягова Л.И. Уровень молекул средней массы крови больных с гиперпластическими процессами в эндометрии, доброкачественными и злокачественными опухолями яичников // Акушерство и гинекология. — 1991. — №10. — С.56-58.

Новиков Д.К. Противоопухолевые реакции лейкоцитов. — Минск: Наука и техника, 1988. — 176с.

Овчинников В.А. Лазерная внутрисосудистая коррекция последствий хирургической агрессии у больных раком пищевода, желудка и толстой кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994. — 16 с.

Панасенко О.М., Евгина С.А., Сергиенко В.И. Взаимодействие электрохимически полученного гипохлорита натрия с липопротеинами крови человека // Электрохимические методы в медицине: Тез. докл. — Дагомыс, 1991. — С.7-8.

Петров В.И., Луцевич О.Э., Бегоулов С.М. Низкоинтенсивное лазерное излучение в комплексном лечении гнойного перитонита // Сов. медицина. — 1990. — №3. - С.25-28

Петросян Э.А. Патогенетические принципы и обоснование лечения гнойной хирургической инфекции методом прямого электрохимического окисления: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1991. — 218 с.

Петросян Э.А. Противоопухолевый эффект гипохлорита натрия: Тр. ин-та / Кубанский мед. институт. — 1993. — С.16-17.

Петросян Э.А., Дубинин О.В., Климник М.А. Электрохимическое окисление как метод эффективной терапии гнойной хирургической инфекции: Тр. ин-та /Кубанский гос. мед. институт. — 1990. — С.122-123.

Петросян Э.А., Сергиенко В.И. Повышение антимикробной активности некоторых антибиотиков при комбинированном применении с активными формами кислорода (OCI⁺) // VII Всероссийский съезд хирургов: Тез. докл. — Л., 1989. — С.99-100.

Петросян Э.А., Сергиенко В.И., Кулаев Г.К. и др. Гипохлорит натрия в лечении гнойных ран // Вестник хирургии. — 1991. — №1. — С.40-43.

Пинчук В.Г., Балицкий К.П. Некоторые механизмы метастазирования и факторы метастатической резистентности // Эксперим. онкология. — 1988. — Т.10, №3. — С.22-25.

Поважная Е.С., Сокрут Н.В., Зинкович И.И. и др. Влияние низкоинтенсивного лазерного облучения на состояние перекисного окисления липидов крови // Применение лазеров в медицине и биологии / Под ред. Л.Д.Тондия: 3-я науч.-практ. конф. 17-22 октября 1994 г. — Ялта, 1994. — С.27-29.

Позмогов А.И., Баран Л.А., Ганул В.Л. и др. Вспомогательная терапия онкологическим больным — К.: Здоров'я, 1988. — 152 с.

Полищук Е.И., Горлушко Г.В., Гамалея Н.Ф. Воздействие лазерным излучением на метастазы рака молочной железы и кожу // Новое в лазерной медицине и хирургии: Тез. науч. конф. — М., 1990. — Ч.1. — С.45-46.

Попов Ю.В., Куцый Л.М., Сорокина О.Г. Методика, техника и основные показания для экстракорпорального лазерного облучения крови // Физиогемотерапия при острых экзо-и эндотоксикозах: Тез. науч. конф. -М., 1991. — С.115-120.

Попович В.И. Низкоэнергитические лазеры в профилактике и лечении местных лучевых осложнений // Вопросы онкологии. — 1992. — №6. — С.643-651.

Пристайко Я.Й. Динаміка показників інтоксикації під час проведення передопераційної підготовки хворих на розповсюджений прогресуючий деструктивний туберкульоз легень // Клін. хірургія. — 1995. — №6. — С.11-13.

Прокопенко И.В., Кондричин И.Г., Гамалея Н.Ф. Действие лазерного излучения на лимфоциты крови человека // Застосування лазерів у медицині та біології: Тези доп. 4-ї наук.-практ. конф. 27 лютого — 3 березня 1995 р. м.Львів. — К., 1995. — С.5-6.

Ребров А.Г. Методика оценки противоиnфекционной защиты, влияние иммунокорректирующей терапии // Иммунокоррекция и иммунореабилитация: Тез. докл. конф. — Саратов, 1991. — С.73-77.

Ребров В.А. Новые возможности в лечении больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Международные мед. обзоры. — 1994. — Т.1, №5. — С.12-13.

Резников Л.Л., Павлова Р.Н., Мурзин А.Г. К вопросу о механизмах биологического действия низкоинтенсивного лазерного излучения // Низкоинтенсивные лазеры в медицине: Тез. науч. конф. — Обнинск, 1991. — Ч.1. — С.85-88.

Роттердамская О.М., Ашурметов Р.И., Касимов А.К. Изменение гемодинамики и микроциркуляции под влиянием ультрафиолетового облучения крови при экспериментальном перитоните // Клин. хир. — 1993. — №3. — С.48-51.

Рудаков С.Ю., Филлипович Г.В. Опыт применения натрия гипохлорита в комплексном лечении перитонита // Вестник хирургии. — 1996. — №3. — С.78-79.

Рябцев В.Г., Горбовицкий Е.В., Мысловатый А.В. и др. Гемосорбция и ультрафиолетовое облучение крови в комплексном лечении перитонита // Весн. хир. — 1989. — №4. — С.84-87.

Сагалович Е.Е., Зафранская М.М. Система комплемента и фагоцитоза в результате воздействия излучения полупроводниковых лазеров // Применение лазеров в медицине и биологии / Под ред. Л.Д.Тондия: 3-науч.-практ. конф. 17-22 октября 1994 г. — Ялта, 1994. — С.42-43.

Самойлова К.А., Дуткевич И.Т. Фотобиологические процессы в клетках и плазме крови и их роль в лечебно-оздоровительном действии УФ-излучения // Механизмы влияния облучённой ультрафиолетовыми лучами крови на организм человека и животных. — Л.: Наука, 1986. — С.154-178.

Самойлова К.А., Оболенская К.Д., Фрейдлин И.С. и др. Изменение поверхности и активация циркулирующих лейкоцитов при аутоотрансфузиях УФ-облучённой крови // Весн. хир. — 1990. — №6. — С.99-105.

Самойлова К.А., Снопов С.А., Оболенская К.Д. и др. Пусковые механизмы лечебных эффектов аутоотрансфузий УФ-облу-

чѐнной крови: мембранотропное действие на эритроциты и тромбоциты // Весн. хир. — 1989. — №12. — С.51-56.

Семенченя В.А., Галкина О.А. Детоксикация у онкологических больных // Актуальные вопросы клинической онкологии: Тез. докл. Республ. конф. — Томск, 1989. — С.142-143.

Сергиенко В.И. Медицинская электрохимия. Проблемы и перспективы // Электрохимические методы в медицине: Тез. докл. — Дагомыс, 1991. — С.2-3.

Сергиенко В.И. Физико-химические методы детоксикации организма // Физико-химическая медицина: проблемы атеросклероза, детоксикации и иммунокоррекции / Под ред. Ю.М.Лопухина, В.И.Сергиенко, С.Я.Чикина. — М.: НИИФХМ МЗ РФ, 1991. — С.18-33.

Спас В.В., Павлович С.А., Дорохин К.М. Оценка тяжести эндотоксикоза и эффективности детоксикационной терапии // Клин. лаб. диагностика. — 1994. — №4. — С.7-9.

Степанов В.А., Каплан М.А., Воронина О.Ю. Действие низкоинтенсивного излучения на процессы в тканях в условиях лазерной терапии // Низкоинтенсивные лазеры в медицине: — Тез. науч. конф. — Обнинск, 1991. — Ч.1. — С.104-107.

Суринов Б.П., Карпова Н.А., Исаева В.Г. Иммуномодулирующие эффекты низкоинтенсивного лазерного излучения // Низкоинтенсивные лазеры в медицине: Тез. науч. конф. — Обнинск, 1991. — Ч.1. — С.107-109.

Суховерхов А.О. Применение непрямого электрохимического окисления для детоксикации при остром панкреанекрозе: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1991. — 125 с.

Сыновец А.С., Левицкий А.П. Ингибиторы протеолитических ферментов в медицине. — К.: Здоров'я, 1985. — 71 с.

Таран В.М., Николаенко П.Е., Бут В.Н. и др. Неспецифическая детоксикация в остром периоде ожоговой болезни // Пути совершенствования лечения ожоговых ран: Тез. докл. Республ. семинара главных специалистов управлений здравоохранения. — Хмельницкий, 1993. — С.59-60.

Трулина Н.Н. Модификация плазматической мембраны тромбоцитов и лейкоцитов и изменение их функций под влиянием гипохлорита натрия: Дис.... канд. мед. наук. — М., 1995. — 135 с.

Удут В.В., Прокофьев В.Е., Карпов А.Б. О механизмах внутрисосудистого лазерного облучения крови: Бюл. Том. науч. центра АМН СССР. — 1990. — Вып.2. — С.65-78.

Уманский М.А., Пинчук Л.Б., Пинчук В.Г. Синдром эндогенной интоксикации. — К.: Наукова думка, 1979. — 204 с.

Фёдоров В.Д. Рак прямой кишки. — М: Медицина, 1987. — 317с.

Федоровский Н.М. Коррекция метаболических нарушений при эндогенной интоксикации // Вестник интенсивной терапии. — 1993. — №1. — С.31-33.

Федоровский Н.М., Гостищев В.К. Дифференцированный подход к лечению интоксикационного синдрома при хирургическом сепсисе: Тез. докл. Всерос. конф. хирургов “Сепсис в хирургии”. — Астрахань, 1992. — С.8-10.

Федоровский Н.М., Гостищев В.К., Долина О.А. Методика непрямой электрохимической детоксикации в комплексном лечении синдрома эндотоксикации // Вестник интенсивной терапии. — 1993. — №1. — С.31-33.

Фильчаков Ф.В., Гриневич Ю.А., Мартыненко С.В., Алексеев С.Б., Близняк И.А., Скляр С.Ю. Особенности влияния внутрисосудистого лазерного облучения крови на противоопухолевую резистентность у мышей С57В1/6 в динамике роста перививных опухолей // Экспериментальная онкология. — 1994. — №2-3. — С.54-57.

Фирулина И.И. Изменение ростостимулирующих свойств крови человека после её ультрафиолетового облучения в терапевтических дозах: Автореф.дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1987. — 20с.

Фролов В.Ю. Обоснование применения непрямого электрохимического окисления в интенсивной терапии менингококкового сепсиса: Дис. ... канд. мед. наук. — Харьков, 1993. — 134с.

Холмогоров В.Е., Крыленков В.А., Османов М.А. Первичные фотопроцессы в крови и её компонентах при действии оптического излучения // Молекулярные механизмы биологического действия оптического излучения. — Л.: Наука, 1990. — С.164-178.

Хорошаев В.А., Саидов Н.Т., Агзамов А.И. Изменение эндотелия при внутрисосудистом воздействии различных видов низкоинтенсивного лазерного излучения // Низкоинтенсивные лазеры в медицине: Тез. науч. конф. — Обнинск, 1991. — Ч.1. — С.109-112.

Цукерман И.Я., Целищев В.А., Бурлак Ю.П. Использование внутрисосудистого лазерного облучения крови при лече-

нии раневых осложнений у больных раком гортани // Акт. пробл. соврем. онкологии. — 1989. — Вып.7. — С.90-92.

Чиссов В.И., Рыков В.И., Теплов А.А., Скапенков Н.В. Применение низкоэнергетических лазеров в профилактике послеоперационных инфекционных осложнений у больных раком лёгкого, опухолями средостения и раком желудка // Новое в лазерной медицине и хирургии: Тез. науч. конф. — М., 1990. — Ч.1. — С.64-65.

Шапот В.С. Биохимические аспекты опухолевого роста. — М.: Медицина, 1975. -302 с.

Шарипов К.Ш. Перекисное окисление липидов крови при разных вариантах терапии рака легкого // 2-й Всесоюз. конгр. по болезням органов дыхания: Сб. докл., 16-19 сентября 1991 г., Челябинск. — Челябинск, 1991. — С.83.

Шилова Н.А., Бицунов Н.С., Мурдасова И.В. Применение гипохлорита натрия при диабетической кетоацидотической коли // Вест. анестез. и реанимат. — 1996. — №4. — С.81-83.

Шпарык Я.В. Динамика показателей естественных киллерных клеток при химиотерапии больных раком органов пищеварения // Врачеб. дело. — 1990. — №7. — С.14-16.

Шпарык Я.В. Функциональное состояние естественных клеток-киллеров у больных раком органов пищеварения // Врач. дело. — 1989. — №5. — С.43.

Щепоткин И.А., Чердынцев Н.В., Коломиец Л.А. Многоэтапный механизм биологического действия низкоинтенсивного лазерного излучения // Матер. VI Респ. науч.-практ. конф. "Применение лазеров в медицине и биологии". — Харьков, 1996. — С.42.

Яльченко Н.А., Лагутин В.Д. Влияние внутривенного лазерного облучения крови на активность симпато-адреналовой, антиоксидантной и иммунной системы у больных раком желудка и толстой кишки // Клінічна хірургія. — 1996. — №1. — С.36-39.

Янушкевич В.Ю., Попена В.А., Приедите Ю.Д. Послеоперационная иммуностимуляция больных раком прямой кишки.— В кн.: Модуляция послеоперационного противоопухолевого иммунитета. — Рига: Зинатне, 1988. — С.95-101.

Яременко А.В. Изменение естественных клеток-киллеров у больных колоректальным раком в процессе лечения // Клинич. онкология. — 1989. — Вып.9. — С.23-25.

Яхонтова О.И., Дуданова О.П. Роль иммунных комплексов при хронических заболеваниях печени и их динамика в процессе лечения // Терапевт. архив. — 1992. — №2. — С.10-15.

Akhide Ohta, R.Patric Abergel, Ionni Uitto Laser modulation of human immune system: inhibition of lymphocyte prolifation by a gallium-arsenide laser at low energy // *Laser Surg. Med.* — 1987. — V.7, №2. — P.199-201.

Akiyoski T., Koba F., Arinaga S. et al. Impaired production of interleukin-2 after surgery // *Clin. exp. Immunol.* — 1985. — Vol.52. — P.45.

Anzai T., Jijima T., Sa Kata Y. et al. Changes of plasma amino acid on the course of septic multiple organ tailure // *Nippon Geka Gakkai Zasshi.* — 1989. — Vol.6, №8. — P.1154-1180.

Arnhold S., Wigel D., Richter O. et al. Modification of Low Density Lipoproteins by Sodium Hypochloride. // *Biomed. Biochim. Acta.* — 1991. — Vol.50, №3. — P.967-973.

Atzpodien J., Kirchner H. Cancer, cytokines and cytotoxic cells: interferon in the immunotherapy of human neoplasms // *Klin. Wochenschr.* — 1990. — V.68, №1. — P.283-292.

Basford J.R. Low-energy laser-treatment of pain and wounds: Hype, hope or kokum // *Mayo Clin. Proc.* — 1986. — Vol.61, №8.— P.671-675.

Beretta G. Cancer treatment medical guide. — Milan, 1991. — 495 p.

Bianchi P. Hypochloride, an essential disinfectant // *Lettr Oral Surg Med. Oral Pathol.* — 1985. — Vol.60, №3. — P.322-326.

Bilynski B.T., Ciolko R.M., Fetsych T.M. Problem of cancer toxicosis // *Ist European Seminar in surgical Oncology.* June.22-27, 1992. Lviv, Ukraine. *Acta chirurgica Austriaca. Suppl.* — 1995. №113. — P.7.

Chattopaoihyay B. Toxic shock syndrome // *J. Obstet. Gynaecol.* — 1986. — Vol.7, №1. — P.55-62.

Christensen U., Sottrup-Jensen L. Mechanism of L2-macroglobulin proteinase interactions.Studies with trypsin and plasmin // *Biochemistry.* — 1984. — V.23, №26. — P.6619-6626.

Clark R.A., Klebanoff S.J. Role of the mieloperoxidase - H2O2 halide system in concanavalin A - induced tumor cell killing by human neutrophils // *J. Immunol.* 1979. — Vol.122, №6. — P.2605-2610.

Clark R.A., Olsson I., Klebanoff S.I. Cytotoxicity for tumor cells of cationic proteins from human neutrophil granules. // *J. Cell Biol.* — 1976. — Vol.70. — P.719-723.

Den Otter W. Immune surveillance and natural resistance: an evaluation // *Cancer Immunol. and Immunother.* — 1986. — 21, №1. — P.85-92.

Domaniecki N., Kapuscinska J., Czeska W., Badowski A., Witczak W. Aktualne mozliwosci zastosowania laserow w medycynie // Wiad. lek. — 1987. — V.31, №11. — P.761-766.

Fietjen G.W., Shu Chien, Scholz P. Changes in blood viscosity and plasma proteins in carcinoma // J. Surg. Oncol. — 1977. — 9, №1. — P.53-59.

Fong PH., et al. Lasers in medicine and surgery // Ann. Acad. Med. Singapore. — 1994. — V.23, №1. — P.1.

Gage JP. Low laser therapy // Aust. Dent J. — 1997. — V.42, №6. — P.414.

Galaychuk I., Dombrovych M. The adjuvant use of low-energy laser (LEL) in treatment of cancer patients // Sixth International Congress on anticancer treatment. Abstract Book. — Paris, 1996. — № 595.

Galaychuk I., Dombrovych M. Low-energy laser therapy in patients with melanoma and colorectal cancer // Supportive Care in Cancer. — 1998. — №2, Suppl.1. — №027.

Galaychuk I., Zahurska N. The indirect electrochemical oxidation method in oncology // Innovative Therapies in Cancer Treatment. Abstract book. — Ravenna, Italy, 1995. — N.4.

Gray E.T., Margerum D.W., Huffman R.P. Chloramine equilibria and the Kinetics of disproportionation in aqueous solution. // Am. chem. soc. Symp. Ser. — 1978. — №82. — P.264-277.

Grisham M.B., Jefferson M.M., Thomas E.L. Rolle of monochloramine in the oxidation of erythrocyte hemoglobin by stimulated neutrophils. // J. Biol. Chem. — 1984. — vol.259, №11. — P.6757-6772.

Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Free radicals and antioxidant protection: mechanisms and significance in toxicology and disease // Human. Toxicol. — 1988. — Vol.7, №1. — P.7-13.

Hansbrough J., Bender E.M., Lapata-Sirvent R., Anderson J. Altered helper and suppressor lymphocyte populations in surgical patients // Ann. J. Surg. — 1984. — Vol.148. — P.303-306.

Hiefaen F., Ahotupa M., Bartsch H. Role of oxidative stress in chemical carcinogenesis. // Pharmacol. and Toxicol. Suppl. — 1987. — Vol.60, №3. — P.12-15.

Hrnjak M. Biological effects of laser irradiation and its use in medicine // Vojnosanit. Pregl. — 1991. — V.48, №5. — P.429-434.

Kageyama T., Oyabu H., Tsumoto S. Changes in plasma levels of protease inhibitors to the degree of metastasis and prognosis of gastric cancer // Bull. Osaka Med. Sc. — 1983. — Vol.29. — P.69-84.

Krakoff H. Progress and Prospects in Cancer Treatment: The Karnofsky Legacy // *Europ. J. Oncol.* — 1994. — Vol.12, №2. — P.432-438.

Kramer K. Antioxidanzien der oncologie // *Deutsch. Z. Oncol.* — 1994. — 226. №3. — P.76-83.

Lukomska B.W., Olszewski W.Z., Engeset A., Kolstal P. The effect of surgery and chemotherapy on blood NK cell activity in patients with ovarian cancer // *Cancer.* — 1983. — Vol.51. — P.465-467.

Meyer J., Thompson P., Behringer R. Proteinase activity associated with loss of adhesiveness in mouse teratocarcinoma // *Exp. cell. Res.* — 1983. — Vol.143. — P.63-70.

Miller I.F. T-cell regulation of immuneresponsiveness // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* — 1975. — Vol.249. — P.9-26.

Natham C.F., Silverstein S.C., Bruknen L.H., Cohn Z.A. Extracellular cytolysis by activated macrophages and granulocytes. Hydrogen peroxide as a mediator of cytotoxicity // *Exp. Med.* — 1979. — Vol.149, №1. — P.100-113.

Noy P., Holmes E., Golub S. Depression of natural killer cytotoxic activity in lymphocytes infiltrating human pulmonary tumors // *Cancer Res.* — 1985. — V.5, №1. — P.57-60.

Onodera S., Yamado K., Yamagi Y., Lshikura S. Chemical changes of organic compounds in chlorinated Water. Formation of polychlorinated phenoxyphenols during the reaction of phenol with hypochlorite in dilute aqueous solution // *Chromatogr.* — 1984. — Vol.288, №1. — P.91-100.

Planas M., Farriol M., Schwartz S., Padro J.B. The effects of sepsis and endotoxemia on gut glutamine metabolism // *Ann.Surg.* — 1991. — Vol.2, №4. — P.373-374.

Raymond Ng., Kellen J.A. The role of cathepsin B activators in metastases. — *Medical Hypotheses.* — 1983. — V.10. — P.291-293.

Salloum R.H., Copeland E.M., Souba W.W. Brush border transport of glutamine and other substrates during sepsis and endotoxemia // *Ann.Surg.* — 1991. Vol.213. — P.401-440.

Serrou B., Janci Z., Coraux J. et al. Immune imbalance in cancer patients // *Cancer Chemo- and Immunopharmacol.* Vol.2. — Berlin, 1990. — P.41-46.

Smit M.J., Anderson R. Biochemical mechanisms of hydrogen peroxide and hypochlorous acid mediated inhibition of human mononuclear Leukocyte functions in vitro: Protection and reversal by anti-oxidants // *Agents and Actions.* — 1992. — Vol.52, №5. — P.293-303.

Souba W.W., Herskowitz K., Klimberg V.S. et al. The effects of sepsis and endotoxemia on gut glutamine metabolism // *Ann.Surg.* — 1990. — Vol.211. — P.543-549.

Stelmaszynska T., Zgliczynska J.M. Myeloperoxidase of human neutrophilic granulocytes as chlorinating enzyme // *Eur.J.Biochem.* — 1974. — Vol.45, №8. — P.305-312.

Thomas E.L., Grisham M.B., Jefferson M.M. Myeloperoxidase-dependent effect of amines on functions of isolated neutrophils // *J. Clin. Invest.* — 1983. — Vol.72. — №2. — P.441-454.

Timonen T., Ortaldo J.R., Herberman R.B. Characteristics of human large granular lymphocytes and relationship to natural killer and K cells // *J. exp. Med.* — 1981. — Vol.153. — P.569-582.

Tukuzumi Kazuo. Relationship between lipoperoxides and diseases // *J.Environ.Pathol. Toxicol. and Oncol.* — 1986. — Vol.6, №3. — P.25-26.

Uchida A., Kold R., Micksche M. Generation of suppressor cells for natural killer activity in cancer patients after surgery // *J. nat. Cancer Inst.* — 1982. — Vol.68. — P.735.

Vasishta A., Baker P., Hopwood D. Proteinase-like peptidase activities in malignant and non-malignant gastric tissue // *Brit. J. Surg.* — 1985. — Vol.72. — P.385-388.

Waxler B., Corey J., Wezeman F. Low molecular weight proteinase inhibitors // *J. Lab. clin. Med.* — 1984. — Vol.104. — P.528-537.

Weiss S., Lo Buglio A.F. Biology of disease: phagocyte-generated oxygen metabolites and cellular injury // *Lab. Invest.* — 1982. — Vol.47, №1. — P.5-18.

Weiss S., Slivka A. Monocyte and granulocyte — mediated tumor cell destruction: a role for the hydrogen peroxide-myeloperoxidase-chloride system // *J. Clin. Invest.* — 1982. — Vol.69, №2. — P.255-262.

Yanicki Z., Cichocki T., Saracka-Keller M. Zwiazki o srednim ciezarze drobinonim. Fakty i hypotzy // *Pregl.Lek.* — 1981. — T.38, №3. — P.321-324.

Zgliczynska J.M., Stelmaszynska T., Domanski M., Ostrowski W. Chloramines as intermediates of oxidation reaction of aminoacids by myeloperoxidase // *Biochem. Biophys. Acta.* — 1971. — Vol.235, №2. — P. 419-424.

Зміст

Передмова	5
Розділ 1. Синдром ендогенної інтоксикації в онкологічних хворих	7
Розділ 2. Патогенез синдрому ендогенної інтоксикації у хворих на злоякісні пухлини	16
2.1. Порушення метаболізму під час росту пухлин	16
2.2. Токсичні властивості сполук пептидної природи	21
2.3. Порушення киснезалежних процесів	23
Розділ 3. Методи детоксикаційної терапії онкологічних хворих	27
Розділ 4. Низькоінтенсивне лазерне випромінювання як метод корекції гомеостазу	36
4.1. Порівняльна характеристика показників неспецифічної та імунної резистентності у хворих на колоректальний рак	41
4.2. Динаміка показників ендогенної інтоксикації у хворих на колоректальний рак у ранньому післяопераційному періоді.	50
4.3. Вплив низькоінтенсивного лазерного випромінювання на загоєння післяопераційних ран у хворих на колоректальний рак	54
4.4. Активність протеолітичних ферментів та їх інгібіторів у хворих на колоректальний рак.....	65
Розділ 5. Непряме електрохімічне окислення крові як метод детоксикації організму	70
5.1. Застосування гіпохлориту натрію у хворих на рак легень	75
5.2. Стан ендогенної інтоксикації у хворих на рак легень	80

5.3. Стан перекисного окислення ліпідів та системи антиоксидантного захисту у хворих на рак легень.	81
5.4. Порівняльна оцінка клінічних та загальнолабораторних показників у хворих на рак легень	85
5.5. Вплив гіпохлориту натрію на показники ендогенної інтоксикації у хворих на рак легень при різних методах спеціального лікування.....	86
5.6. Стан перекисного окислення ліпідів та системи антиоксидантного захисту при електрохімічному окисленні крові у хворих на рак легень ...	89
5.7. Вплив гіпохлориту натрію на неспецифічну протипухлинну резистентність у хворих на рак легень	91
Розділ 6. Ультрафіолетове опромінення крові в інтенсивній терапії хворих на рак прямої кишки	95
Підсумок.....	101
Список літератури	107

Монографія

Дрижак Володимир Іванович,
доктор медичних наук, професор

Домбрович Мирослав Іванович,
кандидат медичних наук

Загурська Ніна Олексіївна,
кандидат медичних наук

Корицький Григорій Іванович,
кандидат медичних наук

ЕНДОТОКСИКОЗ У КЛІНІЧНІЙ ОНКОЛОГІЇ

Редактор *І.І. Папуша*
Технічний редактор *С.Т. Сисюк*
Коректор *О.В. Тебенко*
Комп'ютерна верстка *Г.О. Жмурко*

Підписано до друку 7.06.99. Формат 60x84 /16. Папір офсетний №1.

Гарнітура Pragmatica.

Друк офсетний. Ум. друк. арк. 7,44. Обл. вид. арк. 5,83.

Наклад 300 пр. Зам. № 49

Оригінал-макет підготовлений у відділі комп'ютерної верстки
видавництва "Укрмедкнига".

Україна, 282001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.

Надруковано в друкарні видавництва "Укрмедкнига".

Україна, 282001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.