

Динамика изменения биохимического состава периферической лимфы при раке молочной железы

Ш.Х. Ганцев^{1,2}, А.В. Султанбаев¹, Р.Ш. Ишмуратова¹, В.Ю. Фролова², Ш.Р. Кзыргалин¹

¹Башкирский государственный медицинский университет;

²Республиканский клинический онкологический диспансер, Уфа, Республика Башкортостан

Контакты: Александр Валерьевич Султанбаев sova@rambler.ru

Во многих исследованиях отмечено, что при развитии злокачественных новообразований наблюдаются изменения состава крови. Тем не менее актуальными также остаются вопросы изучения изменений биохимического состава периферической лимфы. В настоящей работе представлены результаты исследования биохимического состава периферической лимфы 78 больных после мастэктомии или резекции молочной железы при разных стадиях рака. В ходе исследования в периферической лимфе были определены концентрации следующих показателей: общий белок, альбумин, глобулин, фибриноген, билирубин, холестерин, мочевины, креатинин, глюкоза, натрий, калий, аланин- и аспартат-аминотрансферазы, щелочная фосфатаза. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у онкологических больных возникают значительные изменения в периферической лимфе, что указывает на необходимость своевременной диагностики и коррекции.

Ключевые слова: рак молочной железы, биохимический состав периферической лимфы, зависимость биохимического состава лимфы от стадии рака

Time course of changes in the biochemical composition of peripheral lymph in breast cancer

Sh.Kh. Gantsev^{1,2}, A.V. Sultanbayev¹, R.Sh. Ishmuratova¹, V.Yu. Frolova², Sh.R. Kzyrgalin¹

¹Bashkir State Medical University;

²Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Republic of Bashkortostan

Many studies show that there are blood composition changes in the development of malignances. Nonetheless, to study changes in the biochemical composition of peripheral lymph is also an urgent problem. This paper presents the results of studying the biochemical composition of peripheral lymph in 78 patients after mastectomy or breast resection in different breast stages. The study estimated the peripheral lymph concentrations of the following indicators: total protein, albumin, globulin, fibrinogen, bilirubin, cholesterol, urea, creatinine, glucose, sodium, potassium, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, and alkaline phosphatase. The findings suggest that considerable peripheral lymph changes occur in cancer patients, which shows the need for timely diagnosis and correction.

Key words: breast cancer, biochemical composition of peripheral lymph, relationship of the biochemical composition of lymph to the stage of cancer

Введение

Лимфатическая система в организме человека имеет ключевое значение в обмене и транспорте веществ. Током лимфы выводятся продукты жизнедеятельности органа. О состоянии органа можно судить по составу оттекающей от него лимфы.

При развитии злокачественных новообразований могут возникать значительные изменения в системе микроциркуляции [1]. В свою очередь, биохимический состав лимфы реагирует на изменения проницаемости клеточных мембран, степень и глубину клеточных повреждений [2]. Таким образом, при развитии злокачественных новообразований наблюдается нарушение обмена веществ на микроциркуляторном уровне, что влияет на состав биологических жидкостей. Многие авторы отмечают, что при развитии злокачественных новообразований в результате неоангиогенеза повышается проницаемость сосудов в лимфе [3–5], влияющая на концентрацию токсинов, метаболитов и продуктов

распада тканей в опухоли, вследствие чего происходит нарушение функций лимфатической системы.

Профилактические мероприятия, направленные на восстановление состава лимфы и нарушенных функций лимфатической системы, способствуют повышению резистентности организма к воздействию неблагоприятных факторов [6], в том числе к эндотоксикозу, вызванному жизнедеятельностью опухолевых клеток.

Цель исследования — изучение биохимического состава периферической лимфы при различных стадиях рака молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы

В группу наблюдения вошли 78 пациенток, перенесших операцию по поводу РМЖ. Возраст больных колебался от 43 до 78 лет. До операции специального лечения по поводу злокачественного новообразования пациентки не получали. Периферическую лимфу для

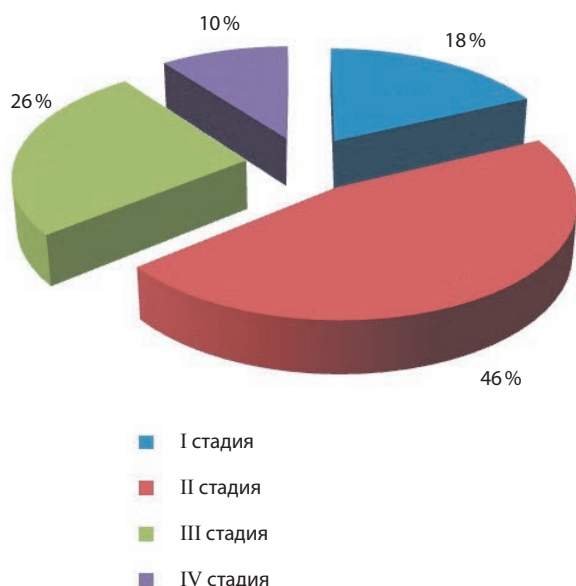


Рис. 1. Распределение больных РМЖ по стадиям

исследования собирали на 3–5-е сутки после операции, когда, по данным ряда авторов, наблюдается лимфоистечение из раны [7–9]. Лимфу, поступающую по дренажу, собирали в течение 1–3 ч. Светлую жидкость, выделяющуюся из послеоперационной раны, исследовали на содержание лимфоцитов, что позволяло определять происхождение биологической жидкости. Исследование биохимического состава лимфы проводили на автоматизированном анализаторе CO RMAU MULTI. В периферической лимфе определяли содержание следующих показателей: общий белок, альбумин, глобулин, фибриноген, креатинин, мочевины, холестерин, общий билирубин, глюкоза, натрий, калий, аланин- (АЛТ) и аспартат- (АСТ) аминотрансферазы, щелочная фосфатаза (ЩФ). В зависимости от стадии заболевания больные распределились следующим образом: I стадия — 14 (18%), II — 36 (46%), III — 20 (26%) и IV — 8 (10%) пациенток (рис. 1).

Полученный материал был подвергнут статистической обработке. На основании полученных данных были вычислены средние величины (M) и средние ошибки (m). Для определения зависимости концентрации компонентов биохимического состава лимфы от стадии РМЖ проводили корреляционный анализ (r), характеризующий связь между изучавшимися явлениями в их цифровом выражении. Достоверность коэффициента корреляции оценивали по критерию Стьюдента (t) и средней ошибке коэффициента корреляции (m_r).

Результаты и обсуждение

Исзуемая лимфа представляла прозрачную жидкость, биохимический состав которой соответствовал данным литературы [2, 10]. В наших исследованиях наличие в жидкости, полученной по дренажу, $> 90\%$ лимфоцитов являлось подтверждением ее лимфатического происхождения [10].

По результатам исследования биохимического состава периферической лимфы при разных стадиях РМЖ были выявлены существенные различия в содержании белка. Основные белковые фракции периферической лимфы приведены в табл. 1.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, с увеличением стадии РМЖ в лимфе возрастают уровни глобулина и фибриногена и уменьшается содержание альбумина (рис. 2).

Связь между стадией РМЖ и уровнями белковых фракций определяли методом корреляционного анализа, который показал, что между стадией РМЖ и содержанием альбумина лимфы существует умеренная отрицательная корреляционная зависимость ($r = -0,504$) с вероятностью безошибочного прогноза $p > 99,9\%$ ($t = 5,09$; $m_r = 0,099$). Между стадией заболевания и уровнем глобулина лимфы отмечается умеренная положительная связь ($r = 0,449$) с вероятностью безошибочного прогноза $p > 99,9\%$ ($t = 4,401$; $m_r = 0,102$). Результаты корреляционного анализа между стадией РМЖ и концентрацией фибриногена лимфы продемонстрировали наличие умеренной по-

Таблица 1. Содержание общего белка, альбумина, глобулина и фибриногена в периферической лимфе и венозной крови при различных стадиях РМЖ ($M \pm m$)

Стадия	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	Глобулин, г/л	Фибриноген, г/л
I	$32,93 \pm 0,61$	$15,45 \pm 0,33$	$17,35 \pm 0,34$	$0,87 \pm 0,02$
II	$32,55 \pm 0,39$	$14,71 \pm 0,38$	$17,76 \pm 0,36$	$0,99 \pm 0,02$
III	$32,83 \pm 0,57$	$12,8 \pm 0,31$	$20,03 \pm 0,69$	$1,14 \pm 0,02$
IV	$32,58 \pm 0,74$	$11,5 \pm 0,46$	$21,08 \pm 1,05$	$1,22 \pm 0,03$

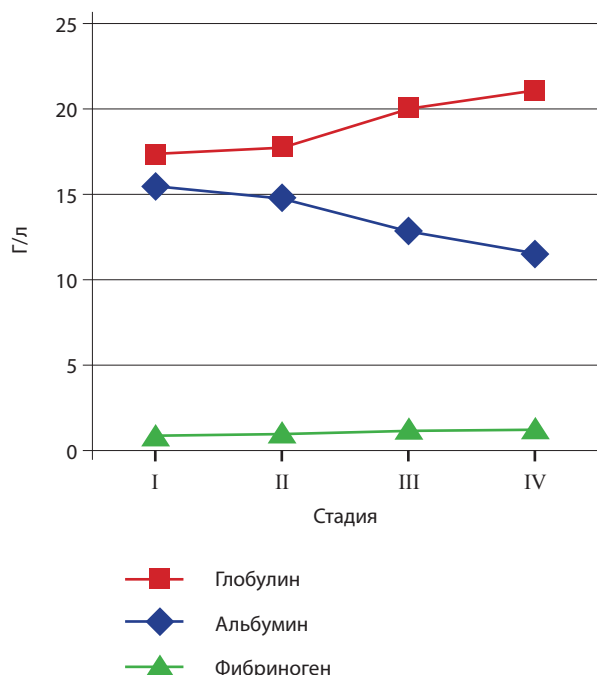


Рис. 2. Содержание белковых фракций лимфы при различных стадиях РМЖ

ложительной связи ($r = 0,676$) с вероятностью безошибочного прогноза $p > 99,9\%$ ($t = 997$; $m_r = 0,0845$).

Следовательно, материалы приведенного исследования позволяют утверждать существование корреляционной связи между стадией РМЖ и содержанием белковых фракций лимфы.

Дополнительно в лимфе также определяли содержание общего билирубина, холестерина, мочевины, креатинина, глюкозы, натрия и калия (табл. 2).

В соответствии с данными, представленными в табл. 2, с увеличением стадии РМЖ зарегистрировано достоверное повышение содержания мочевины и креатинина и уменьшение концентрации глюкозы в лимфе. Уровни мочевины, глюкозы, холестерина, калия и натрия в периферической лимфе представлены на рис. 3.

Содержание билирубина и мочевины представлено на рис. 4.

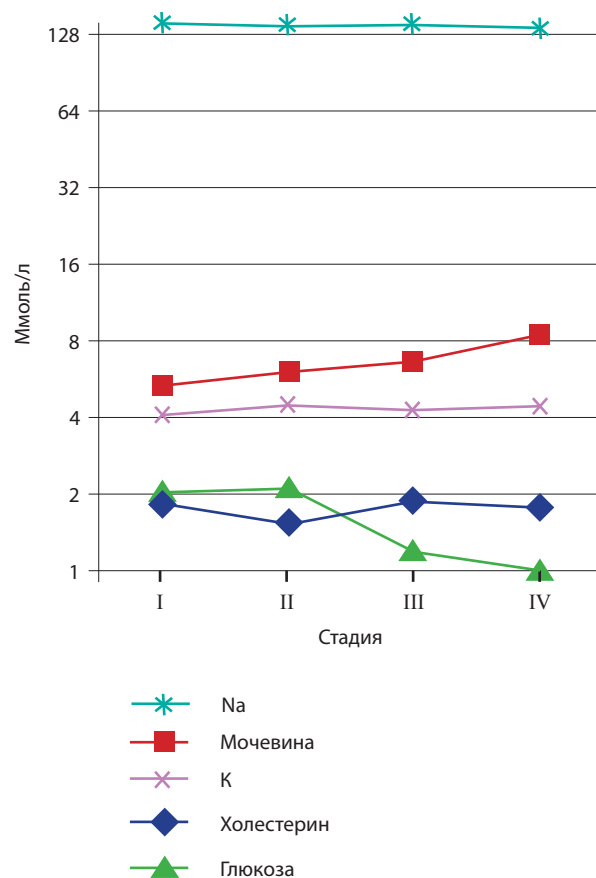


Рис. 3. Уровни мочевины, глюкозы, холестерина, калия и натрия в лимфе при различных стадиях РМЖ

В ходе корреляционного анализа было установлено, что между стадией заболевания и содержанием мочевины существует умеренная положительная корреляционная зависимость ($r = 0,483$) с вероятностью безошибочного прогноза $p > 99,9\%$ ($t = 4,83$; $m_r = 0,1$). Между стадией заболевания и уровнем креатинина отмечалась слабая положительная связь ($r = 0,281$) с вероятностью безошибочного прогноза $p > 95\%$ ($t = 2,55$; $m_r = 0,11$). Коэффициент корреляции между концентрацией глюкозы и стадией заболевания опре-

Таблица 2. Содержание общего билирубина, холестерина, мочевины, креатинина, глюкозы, натрия и калия в лимфе при различных стадиях РМЖ ($M \pm m$)

Стадия	Общий билирубин, ммоль/л	Холестерин, ммоль/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Na, ммоль/л	K, ммоль/л
I	9,19 ± 0,18	1,83 ± 0,07	5,34 ± 0,13	91,71 ± 1,36	2,0 ± 0,25	141 ± 5,5	4,1 ± 0,11
II	9,28 ± 0,15	1,53 ± 0,13	6,04 ± 0,24	99,1 ± 3,54	2,1 ± 0,2	138,3 ± 1,53	4,47 ± 0,52
III	9,27 ± 0,22	1,88 ± 0,21	6,67 ± 0,39	102,21 ± 3,6	1,19 ± 0,07	139,4 ± 2,5	4,26 ± 0,17
IV	8,5 ± 0,28	1,76 ± 0,1	8,44 ± 0,29	113 ± 5,38	1,0 ± 0,08	135,0 ± 2,0	4,4 ± 0,1

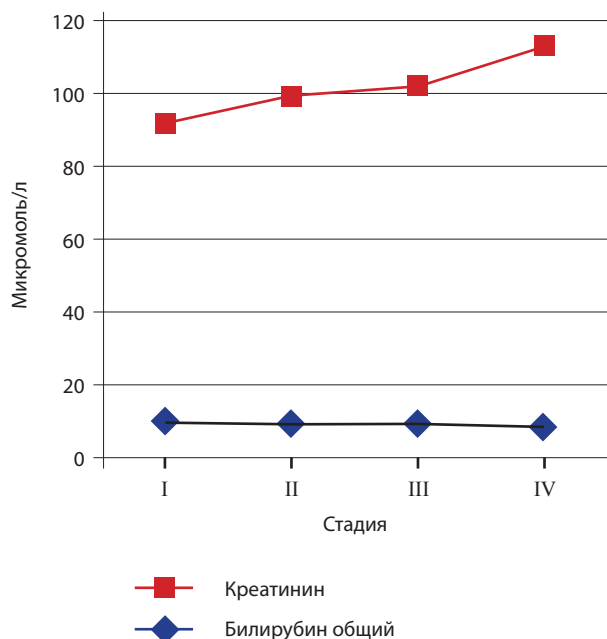


Рис. 4. Уровни билирубина и мочевины в периферической лимфе при различных стадиях РМЖ

делялся как умеренная отрицательная ($r = -0,309$) с вероятностью безошибочного прогноза $p > 95\%$ ($t = 2,83$; $m_r = 0,109$). Коэффициент корреляции между количественным содержанием натрия и стадией РМЖ представлял слабую отрицательную ($r = -0,2$) с вероятностью безошибочного прогноза $p < 95\%$ ($t = 1,77$; $m_r = 0,112$).

Связи между количественным содержанием холестерина, калия, билирубина и стадией РМЖ не выявлено.

Результаты определения ферментов в периферической лимфе представлены в табл. 3.

Таким образом, установлено, что с увеличением стадии РМЖ происходит достоверное увеличение содержания АЛТ и АСТ, что графически отражено на рис. 5.

Анализ полученных результатов показал наличие между стадией РМЖ и уровнем АЛТ умеренной положительной связи ($r = 0,554$) с вероятностью безошибочного прогноза $p > 99,9\%$ ($t = 5,8$; $m_r = 0,095$).

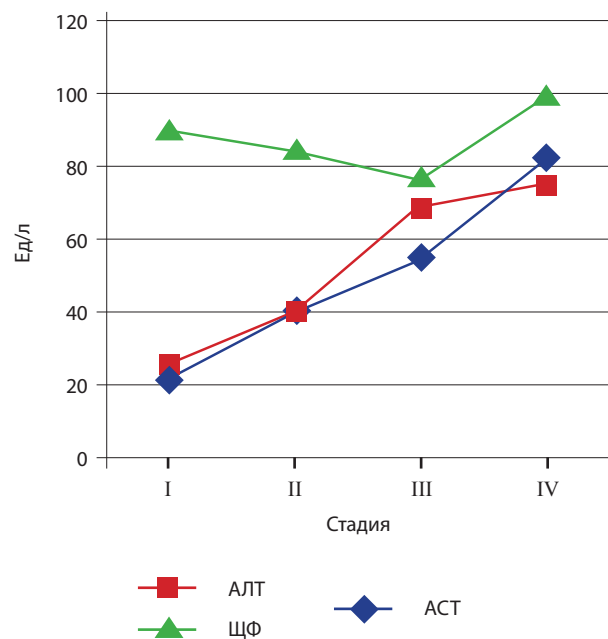


Рис. 5. Уровни АЛТ, АСТ и ЩФ в лимфе при различных стадиях РМЖ

Коэффициент корреляции между содержанием АСТ и стадией заболевания был равен 0,613 с вероятностью безошибочного прогноза $p > 99,9\%$ ($t = 6,76$; $m_r = 0,09$).

Связи между концентрацией ЩФ и стадией РМЖ не прослеживается. Согласно полученным данным, уровень ЩФ в лимфе не зависит от стадии РМЖ.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что состав и свойства лимфы меняются с возрастанием стадии РМЖ и, как следствие, с увеличением опухолевой массы. С возрастанием стадии опухоли в периферической лимфе также отмечено повышение уровней фибриногена, глобулина, креатинина, мочевины, АЛТ и АСТ и уменьшение содержания альбумина, глюкозы и натрия.

С учетом полученных данных можно утверждать, что изменение состава лимфы с увеличением стадии заболевания имеет токсический, нейрогенный, сосудистый, т. е. комплексный генез. В свою очередь, состав лимфы

Таблица 3. Содержание АСТ, АЛТ и ЩФ в лимфе при различных стадиях РМЖ ($M \pm m$)

Стадия	АЛТ, ЕД/л	АСТ, ЕД/л	ЩФ, ЕД/л
I	21,64 ± 6,69	25,85 ± 6,36	90,51 ± 6,05
II	39,79 ± 9,57	40,04 ± 8,86	84,81 ± 5,89
III	54,64 ± 7,3	69,57 ± 4,53	76,80 ± 4,59
IV	82,50 ± 9,31	75,50 ± 3,43	99,75 ± 0,24

определяет характер лимфогенного метастазирования РМЖ. В связи с этим изменения показателей лимфы требуют своевременной диагностики и адекватной коррекции.

Выводы

В ходе исследования установлено, что в зависимости от стадии РМЖ происходит изменение биохимического состава лимфы. С возрастанием стадии забо-

левания в периферической лимфе с вероятностью статистически значимого прогнозирования наблюдаются следующие изменения: уменьшение содержания глюкозы и альбумина, повышение уровней глобулина, фибриногена, креатинина, мочевины, АЛТ и АСТ.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у онкологических больных необходимо своевременно определять изменение состава лимфы, что позволит осуществить его адекватную коррекцию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ганцев Ш.Х., Тимербулатов В.М., Огий И.И. и др. Диагностика и коррекция гемореологических расстройств у онкологических больных. М., 2008.
2. Бородин Ю.И., Сапин М.Р., Этинген Л.Е. и др. Общая анатомия лимфатической системы. Новосибирск: Наука, 1990; с. 224–41.
3. Dias S., Shmelkov S.V., Lam G., Rafii S. VEGF (165) promotes survival of leukemic cells by Hsp 90-mediated induction of Bcl-2 expression and apoptosis inhibition. Blood 2002;99:2532–40.
4. Dvorak H.F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumour angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. J Clin Oncol 2002;20:4368–80.
5. Kabbinavar F., Hurwitz H.I., Fehrenbacher L. et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2003;21:60–5.
6. Коненков В.И., Прокофьев В.Ф., Шевченко А.В., Зонова Е.В. Клеточная, сосудистая и экстрацеллюлярная составляющие лимфатической системы. Бюл СО РАМН 2008;133(5):7–13.
7. Абалмасов К.Г., Малинина А.А., Морозов К.М. и др. Повреждение регионарных лимфатических коллекторов в сосудистой хирургии. Грудн сердечно-сосуд хирург 1997;(2):129.
8. Спиридонов А.А., Абалмасов К.Г., Туттов Е.Г. и др. Лечение лимфатических осложнений после реконструктивных операций на магистральных сосудах. Анн хирург 1997;(1):33–7.
9. Фокин А.А., Кузнецов А.Г., Орехова Л.А. и др. Лучевое лечение лимфореи в паховой области после артериальной реконструкции. Ангиол сосуд хирург 2001; 7(1): 96–8.
10. Van Sonnenberg E., Wittich G.R., Casola G. et al. Lymphocoeles: imaging characteristics and percutaneous management. Radiology 1986;161:593–6.