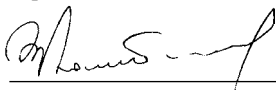


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра здравоохранения



В.В. Колбанов

1 июля 2005 г.

Регистрационный № 20–0205

**ОЦЕНКА ЭНДОГЕННОЙ  
ИНТОКСИКАЦИИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ  
ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ  
ОСЛОЖНЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ  
БОЛЬНЫХ ПО ЛАБОРАТОРНЫМ  
ПОКАЗАТЕЛЯМ КРОВИ**

Инструкция по применению

**Учреждение-разработчик:** Научно-исследовательский институт онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова

**Авторы:** канд. биол. наук Р.М. Смолякова, д-р мед наук, проф. А.А. Машевский, д-р мед. наук, проф. В.И. Прохорова, канд. биол. наук С.В. Лаппо, Р.А. Кохнюк, Т.Ф. Алекса, канд. биол. наук Л.А. Державец, канд. биол. наук Т.П. Цырусъ, канд. мед. наук В.М. Русинович, канд. физ.-мат. наук М.С. Абрамович

## Перечень используемых сокращений

- А — ретинол  
АлАТ — аланинаминотрансфераза  
АсАТ — аспаргатаминотрансфераза  
 $\alpha_1$ -АТ —  $\alpha_1$ -антитрипсин  
Г — гемоглобин  
ДК — диеновые конъюгаты  
ДЭ — диагностическая эффективность  
Е — токоферол  
ИЛГ — индекс соотношения лимфоцитов и гранулоцитов  
ИЛСОЭ — индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ  
ИЛ — индекс соотношения лейкоцитов  
ИЛМ — индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов  
ИНЛ — индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов  
ИНМ — индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов  
ИТ — индекс токсичности  
 $K_{стр}$  — коэффициент окислительного стресса  
Л — лейкоциты  
ЛИИ — лейкоцитарный индекс интоксикации по Кальф-Калифу  
МДА — малоновый диальдегид  
 $\beta_2$ -МГ —  $\beta_2$ -микроглобулин  
МСМ — молекулы средней массы  
М — мочевины  
ОБ — общий белок  
ОИ — общий индекс  
СОД — супероксиддисмутаза  
Т — тромбоциты  
ФР — ферритин  
ЧДД — частота дыхательных движений  
ЧСС — частота сердечных сокращений  
ШО — Шиффовы основания  
Э — эритроциты  
АРАСНЕ II — шкала оценки состояния больных (the Acute Physiology, Age, Chronic Health Evaluation)

## **ВВЕДЕНИЕ**

Комбинированные и комплексные методы лечения онкологических больных предусматривают проведение неoadъювантной химио- и/или лучевой терапии, расширенных и комбинированных хирургических вмешательств, адъювантных видов воздействия. При выборе патогенетически обоснованной программы лечения необходимо учитывать функциональное состояние больного, метаболические сдвиги, наличие паранеопластического синдрома, что непосредственно сказывается на определении тактики лечения и прогноза.

В настоящее время доказано системное воздействие злокачественной опухоли на организм-опухоленоситель, которое сопровождается клинически манифестирующим или пролонгированным развитием синдрома опухолевой интоксикации. По механизмам развития и клиническим признакам опухолевая интоксикация является примером воздействия местного процесса на все жизненно важные системы и органы обеспечения и регуляции обмена веществ.

Основным методом лечения онкологических больных является радикальное хирургическое вмешательство. Совершенствование хирургической техники и современное анестезиологическое обеспечение значительно расширили возможности выполнения расширенных и реконструктивных хирургических вмешательств. Однако имеющиеся метаболические нарушения у онкологических больных, хирургический стресс сопряжены с высоким риском развития гнойно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде.

В большинстве случаев отсутствуют диагностически значимые лабораторные критерии определения риска развития послеоперационных осложнений у больных, оперируемых в условиях относительной стабильности основных показателей функциональной активности центральных органов и систем организма.

Согласно проведенным исследованиям, метаболический статус организма онкологических больных в раннем послеоперационном периоде характеризуется преобладанием катаболических реакций, что выражается понижением содержания общего белка, повышением мочевины, креатинина, общего билирубина, а также прямой и непрямой его фракций, среднемолекулярных пептидов. Азотемия, а также увеличение содержания веществ средней молекулярной

массы у онкологических больных отражают развитие дисфункции органов детоксикации и прогрессирование эндогенной интоксикации. Биохимические сдвиги у онкологических больных в послеоперационном периоде сопровождаются нарушением динамического равновесия в системе «протеолиз-антипротеолиз» и увеличением концентрации в периферической крови  $\alpha_1$ -антитрипсина.

В основе формирования патологического процесса в печени и ряде органов жизнеобеспечения при развитии гнойно-воспалительных осложнений и прогрессировании эндогенной интоксикации лежит цитолитический синдром, характеризующийся повышением проницаемости мембран клеток, что сопровождается выходом в кровь индикаторных ферментов и повышением ферментативной активности АсАТ, АлАТ и щелочной фосфатазы.

Биохимические нарушения в раннем послеоперационном периоде характеризуются неспецифическим увеличением концентрации ферритина в сыворотке крови, что связано с тканевым некрозом и цитолитическим выходом белка из синтезирующих его клеток. В послеоперационном периоде при развитии осложнений наблюдается повышение концентрации в крови  $\beta_2$ -микроглобулина, причем увеличение его уровня в динамике наблюдения коррелирует с развитием почечной недостаточности и неблагоприятного прогноза.

У большинства больных послеоперационный период сопровождается понижением содержания в периферической крови клеточного пула эритроцитов и уровня гемоглобина, но степень выраженности изменений коррелирует с прогнозом осложнений.

Повышение абсолютного количества лейкоцитов с увеличением юных форм является неспецифическим признаком компенсаторно-адаптационной реакции организма в раннем послеоперационном периоде. При благоприятном течении выявленные изменения в лейкограмме регрессируют, снижение общего числа лейкоцитов с увеличением процентного содержания нейтрофильных форм свидетельствует об увеличенном потреблении лейкоцитов в очагах повреждения и неблагоприятном прогнозе.

Сопоставительный анализ интегральных индексов клеточной реактивности крови у онкологических больных выявляет выраженные изменения показателей до начала лечения и в динамике наблю-

дения. Развитие гнойно-воспалительных осложнений в посттерапевтическом периоде сопровождается увеличением лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ по Кальф-Калифу), инициацией процессов неспецифической защиты и реакций гиперчувствительности немедленного типа, что характеризуется понижением уровня гематологического индекса соотношения лимфоцитов и эозинофилов. Биохимические сдвиги в организме онкологических больных, сопровождающиеся развитием синдрома эндогенной интоксикации, обуславливают преобладание в гемограмме популяции клеток неспецифической защиты над клеточным составом специфической защиты организма и сложное нарушение микрофагально-макрофагальной системы.

У онкологических больных состояние хронического дистресса и повышение уровня эндогенной интоксикации вызывают развитие вторичного иммунодефицита, проявлением которого является снижение гематологических показателей лимфоцитарно-гранулоцитарного индекса и параметра соотношения лимфоцитов и моноцитов.

При динамическом исследовании показателей прооксидантно-антиоксидантного баланса установлено, что у онкологических больных осложненное течение послеоперационного периода сопровождается увеличением концентрации в крови продуктов перекисидации липидов и снижением содержания антиоксидантов.

Увеличение числа методов оценки гомеостаза, характеризующих биохимический статус организма до начала лечения и при его мониторинге, позволяет диагностировать большое число нарушений биохимических процессов и проводить коррекцию гомеостаза при лечении. Актуальным для клинической практики является решение вопроса о выборе минимального количества информативных показателей, характеризующих функциональный статус больного, для решения прикладных клинико-диагностических задач.

Анализ биохимических сдвигов у онкологических больных позволил выделить четыре степени тяжести эндогенной интоксикации, которым соответствовали принципиально разные уровни расстройств гомеостаза, что определялось их прямой корреляционной взаимосвязью с характером нарушений адаптационно-компенсаторных механизмов регуляции.

Характеристика степеней тяжести эндогенной интоксикации у онкологических больных представлена в табл. 1.

**Таблица 1**

**Характеристика степеней тяжести эндогенной интоксикации  
у онкологических больных**

Показатели	Контроль	Степень тяжести эндотоксемии			
		I	II	III	IV
АРАСНЕ II	–	15,0±5,0	20,03,0	25,0±2,0	30,0±2,0
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	74,92±1,25	102,86±3,67	116,50±3,96	126,27±4,29	130,58±2,89
ЧДД, мин <sup>-1</sup>	16,35±1,62	23,52±1,21	26,15±2,34	30,41±1,54	32,48±1,75
Нарушение функции ЦНС	отсутствует	легкое оглушение сознания	умеренное оглушение сознания	глубокое оглушение сознания	кома (умеренная, глубокая, запредельная)
Общий белок, г/л	72,52±0,69	62,77±2,11	58,10±1,74	45,28±2,74	40,52±3,25
Билирубин общий, мкмоль/л	6,27±0,36	28,46±1,18	46,92±3,25	59,74±2,96	70,39±3,88
Мочевина, мкмоль/л	4,44±0,17	15,72±1,63	25,17±3,72	30,28±3,46	39,24±4,22
МСМ, опт. ед.	0,20±0,004	0,35±0,08	0,44±0,07	0,63±0,05	0,82±0,07
ЛИИ, ед.	1,01±0,06	2,89±0,07	7,67±0,28	12,57±0,36	18,72±0,56
ИЛ, ед.	2,30±0,09	3,78±0,06	6,87±0,21	11,39±0,47	15,25±0,53
ИЛГ, ед.	3,83±0,14	2,27±0,23	1,18±0,07	0,75±0,03	0,25±0,02
ИНЛ, ед.	2,67±0,09	6,73±0,27	13,26±0,24	25,24±0,38	39,25±0,24
МДА, усл. ед./мл	4,23±0,09	6,36±0,29	7,86±0,37	8,98±0,42	12,47±0,34
K <sub>ср</sub> , ед.	1,12±0,03	2,6±0,16	8,54±0,25	11,68±0,31	15,33±0,46
ЭПР-α, отн. ед.	0,76±0,03	1,75±0,16	3,23±0,24	4,86±0,37	6,59±0,53
ИТ, усл. ед.	1,48±0,07	3,56±0,18	15,37±0,29	26,54±0,37	52,38±0,44
α <sub>1</sub> -АТ, г/л	1,04±0,03	1,56±0,11	2,24±0,16	3,15±0,21	4,03±0,42

Изучение в НИИ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова вышеприведенных биохимических параметров крови у онкологических больных до начала лечения и в динамике комбинированных и комплексных методов терапии показало целесообразность их использования для оценки функционального состояния и прогнозирования гнойно-воспалительных осложнений.

Методом пошагового дискриминантного анализа из всей совокупности данных выделены диагностически значимые показатели, созданы наборы тестов и построены решающие правила, позволяющие прогнозировать развитие гнойно-воспалительных осложнений и исход их лечения по исходным данным и данным на 3-и–5-е сутки послеоперационного периода.

### **Построение решающих правил по оценке состояния больных и прогнозированию осложнений с благоприятным исходом**

По исходным данным методом пошагового дискриминантного анализа выделены информативные гематологические, биохимические показатели, параметры перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, созданы наборы тестов и построены решающие правила, с использованием которых можно прогнозировать развитие осложнений и их благоприятный исход (табл. 2).

**Таблица 2**

#### **Комплексы тестов и решающие правила для прогнозирования осложнений с благоприятным исходом по исходным данным и данным на 3-и–5-е сутки послеоперационного периода**

<b>Комплексы тестов</b>	<b>Решающее правило</b>	<b>ДЭ, %</b>
По исходным данным		
ИТ+Т+Л+ИЛ	$Z_1 = -0,064 \times X_{ИТ} + 0,004 \times X_{Т} - 0,102 \times X_{Л} - 0,044 \times X_{ИЛ} + 0,629 > 0$	72,7
ИЛ+АЛТ+Т+ИЛСОЭ	$Z_2 = -0,192 \times X_{ИЛ} - 0,014 \times X_{АЛТ} - 0,0003 \times X_{Т} - 0,172 \times X_{ИЛСОЭ} + 1,555 > 0$	71,6
Кстр+МДА+А+Е	$Z_3 = -0,056 \times X_{Кстр} - 0,098 \times X_{МДА} - 0,835 \times X_{А} - 0,061 \times X_{Е} + 3,252 > 0$	71,1
По данным на 3-и–5-е сутки послеоперационного периода		
ИНМ+АЛТ+Э+Г+ИНЛ	$Z_1 = 0,078 \times X_{ИНМ} + 0,002 \times X_{АЛТ} - 0,683 \times X_{Э} + 0,065 \times X_{Г} - 0,053 \times X_{ИНЛ} - 4,436 > 0$	76,5
Г+ОБ+М+АСТ+Э	$Z_2 = 0,072 \times X_{Г} + 0,002 \times X_{ОБ} - 0,042 \times X_{М} - 0,006 \times X_{АСТ} - 0,683 \times X_{Э} - 5,217 > 0$	76,3
СОД+ДК+МДА+А+Кстр	$Z_3 = 0,010 \times X_{СОД} - 2,606 \times X_{ДК} - 0,226 \times X_{МДА} - 1,694 \times X_{А} + 0,063 \times X_{Кстр} - 3,251 > 0$	83,8

*Примечание:*  $Z_1$ – $Z_3$  — линейные дискриминантные функции;  $X$  — значение показателя, включенного в комплекс тестов.

## Построение решающих правил по оценке состояния больных и прогнозированию осложнений с неблагоприятным исходом

Информативные комплексы гематологических, биохимических тестов, показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы и решающие правила для прогнозирования осложнений с неблагоприятным исходом по исходным данным и данным на 3-и–5-е сутки послеоперационного периода представлены в табл. 3.

При значении линейной дискриминантной функции больше нуля у больного прогнозируют нормальное течение послеоперационного периода, меньше нуля — развитие осложнений с неблагоприятным исходом.

Таблица 3

**Комплексы тестов и решающие правила для прогнозирования осложнений с неблагоприятным исходом по исходным данным и данным на 3-и–5-е сутки послеоперационного периода**

Комплексы тестов	Решающее правило	ДЭ, %
По исходным данным		
ИТ+ИНМ+ИЛМ	$Z_1 = -0,1648 \times X_{ИТ} - 0,102 \times X_{ИНМ} + 0,2519 \times X_{ИЛМ} + 1,96825 > 0$	85,7
Е+МДА+ШО+А	$Z_2 = 0,1034 \times X_E - 0,1498 \times X_{МДА} - 0,2285 \times X_{ШО} - 0,1822 \times X_A + 1,9199 > 0$	72
По данным на 3-и–5-е сутки послеоперационного периода		
ИЛГ+ОБ+Э+Л+ИСЛ	$Z_1 = 0,333 \times X_{ИЛГ} + 0,248 \times X_{ОБ} - 0,005 \times X_Э - 0,043 \times X_Л - 0,269 \times X_{ИСЛ} - 11,629 > 0$	90,2
$\beta_2$ -МГ+Э+Л+ЛИИ+МСМ	$Z_2 = -0,001 \times X_{\beta_2-МГ} + 0,612 \times X_Э - 0,227 \times X_Л - 0,195 \times X_{ЛИИ} - 3,452 \times X_{МСМ} + 6,536 > 0$	91,9
СОД+ДК+МДА+К <sub>стр</sub>	$Z_3 = 0,012 \times X_{СОД} - 3,593 \times X_{ДК} - 1,037 \times X_{МДА} + 0,252 \times X_{К_{стр}} - 0,547 > 0$	90,1

*Примечание:*  $Z_1$ – $Z_3$  — линейные дискриминантные функции;  $X$  — значение показателя, включенного в комплекс тестов.

Формирование наборов показателей и построение решающих правил отдельно по гематологическим и биохимическим показателям, параметрам перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы позволяет использовать их в повседневной клинической практике с различным материально-техническим обеспечением клинико-диагностических лабораторий специализированных лечебных учреждений.



## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

1. Определение степени тяжести эндогенной интоксикации позволяет, совместно с клиническими данными, объективно оценивать общее функциональное состояние онкологических больных и контролировать эффективность проводимой терапии в процессе лечения.

2. Комплексы лабораторных тестов и решающие правила предназначены для прогнозирования гнойно-воспалительных осложнений в предоперационном периоде, а также на 3-и–5-е сутки послеоперационного периода.

3. Основное назначение разработанных прогностических критериев состоит в адекватной оценке биохимических сдвигов у онкологических больных и проведении патогенетически обоснованной метаболической коррекции гомеостаза в зависимости от степени тяжести эндогенной интоксикации и прогноза.

Решающие правила позволяют прогнозировать гнойно-воспалительные осложнения и их исход у онкологических больных с диагностической эффективностью 71,1–92%.

## **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАГЕНТОВ, ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ УСТРОЙСТВ**

### *Средства измерений:*

- спектрофотометр;
- спектрофлуориметр;
- гематологический анализатор;
- биохимический анализатор;
- весы аналитические;
- пипетки.

### *Вспомогательные устройства:*

- центрифуга лабораторная;
- встряхиватель для пробирок;
- мешалка магнитная;
- баня водяная с контактным термометром в диапазоне измерений 0–100° С;
- холодильник бытовой с температурным режимом;
- шкаф сушильный электрический;

– лабораторная посуда (колбы, пробирки, стеклянные палочки, воронки);

– калькулятор.

*Реактивы:*

– тест-системы для биохимического анализа крови;

– трихлоруксусная кислота;

– тиобарбитуровая кислота;

– уксусная кислота;

– бутанол;

– спирт этиловый;

– гепарин;

– физиологический раствор;

– вода дистиллированная.

Контроль качества проводимых лабораторных исследований осуществляется методами исследования параллельных проб, случайных проб, повторных и смешанных проб (приказ МЗ РБ № 154 от 24 июня 1997 г. «О дальнейшем совершенствовании системы контроля качества клинических лабораторных исследований»).

### **Техника безопасности**

При выполнении исследований необходимо соблюдать меры безопасности, описанные в «Основных правилах безопасной работы в лаборатории» (приказы МЗ РБ № 66 от 12.06.1989 г., № 201 от 19.01.1998 г., № 351 от 16.12.1998 г.), Инструкции по охране труда для КДЛ № 92 (1999 г.), инструкциях по эксплуатации медицинских измерительных приборов.

## **ТЕХНОЛОГИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕДЛАГАЕМОГО СПОСОБА**

Разработанные комплексы прогностических критериев включают определение в крови больных:

– эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ общепринятыми стандартными гематологическими методами;

– подсчет лейкоцитарной формулы (эозинофилов, базофилов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов

и моноцитов) и вычисление интегральных индексов клеточной реактивности крови (ИЛСОЭ, ЛИИ, ИЛ, ИНЛ, ИНМ, ИЛГ, ОИ)<sup>1</sup>;

– концентрации АлАТ, АсАТ, общего белка, общего билирубина и его фракций, ферритина,  $\beta_2$ -микроглобулина, мочевины с помощью тест-систем для биохимических исследований;

– молекул средней массы спектрофотометрическим методом<sup>2</sup>.

Определение показателей прооксидантно-антиоксидантного баланса (ДК, Д, МДА, ШО, А, Е, СОД) производится при наличии соответствующего материально-технического обеспечения клинико-диагностических лабораторий по разработанному способу<sup>3</sup>.

Определение наборов разработанных комплексов тестов проводится у онкологических больных перед проведением хирургического лечения и на 3-и–5-е сутки после него для прогнозирования гнойно-воспалительных осложнений.

Основное назначение предлагаемых решающих правил — объективно выявить биохимические сдвиги у онкологических больных и провести коррекцию гомеостаза.

Следует отметить, что предлагаемые прогностические критерии являются, совместно с клинической оценкой состояния больного, одним из компонентов при многофакторном прогнозировании результатов лечения онкологических больных.

## **ВОЗМОЖНЫЕ ОШИБКИ**

Ошибочные результаты при исследовании гематологических и биохимических показателей крови могут быть получены в случае:

- использования реагентов с истекшим сроком годности;
- неточного пипетирования реагентов;

---

<sup>1</sup> Дронова Т.А., Дронов С.П., Скопин Д.Е. Клеточные тесты реактивности и интоксикации при опухолях и неопухолевых заболеваниях желудочно-кишечного тракта // Эфферентная терапия. — 2002. — Т. 8, № 3. — С. 51–56.

<sup>2</sup> см. метод Н.И. Габриэлян.

<sup>3</sup> см. инструкцию «Способ одновременного спектрофотометрического определения содержания конъюгированных диенов и диенкетонов в плазме крови» № 03/076-9212 (утверждена МЗ РБ 29.01.1993 г.) и патент РФ № 2056056 на изобретение «Способ оценки антиокислительного статуса крови у больных злокачественными заболеваниями» // Изобретения. — 1995. — № 4. — С. 74.

- неправильного забора и хранения образцов крови;
- неточного взятия исследуемого образца крови;
- нарушения технологии лабораторного тестирования (время инкубации, температурный режим и т. д.).

Следует учитывать, что исследования предлагаемых комплексов тестов необходимо проводить одним и тем же методом в одной лаборатории. На изучаемые показатели могут оказывать влияние различные клинические факторы. Для правильной клинической оценки необходимо непосредственное сотрудничество диагностического и клинического персонала.

Наличие в каждой лаборатории пула контрольных сывороток, которые включаются в число тестируемых образцов при каждой процедуре анализа, дает уверенность в надежности получаемого результата.

*Противопоказания к применению не выявлены.*