



УДК 616.155.194

**MECHANISMS OF ANEMIA FORMATION IN COLORECTAL CANCER,
ITS CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS****МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ АНЕМІЇ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНОМУ РАКУ І ЇЇ
КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА****Andriiaka A. / Андріяка А.О.***PhD Student/ аспірант*

ORCID: 0000-0003-4562-5680

*Shupik National Healthcare University of Ukraine,**Kyiv, Dorogozhitska, 9, 04112**Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика**Kiiv, Dorogozhitska, 9, 04112*

Анотація. В статті викладені клініко-гематологічні особливості проявів анемії при колоректальному раку. Обмірковуються механізми формування залізодефіцитної анемії і особливості метаболізму заліза у онкологічних пацієнтів. Колоректальний рак є надзвичайно актуальною проблемою сучасної медицини. Часто дане захворювання ускладнюється анемією, яка має специфічні патогенетичні механізми розвитку та формує синдром взаємного обтяження захворювань у онкологічних пацієнтів. Відомо, що анемічний синдром супроводжується розвитком гіпоксії тканин, що в свою чергу активує процеси оксидативного стресу та призводить до посиленого вивільнення біологічно активних сполук, зокрема, біогенних амінів. Однією із таких є серотонін. У помірних концентраціях серотонін викликає розширення артеріол, скорочення міозитів у стінках венул, що супроводжується венозним застоєм. У високих концентраціях серотонін викликає спазм артеріол, що посилює гіпоксію тканин.

Ключові слова: анемія, онкологічні захворювання, колоректальний рак.

Вступ

Щорічно у світі онкологічні захворювання діагностуються у понад 6 млн людей і більше як 4 млн людей помирають від означених захворювань, що становить приблизно 10% від загальної кількості випадків смертей. Щодо показника онкологічної захворюваності в Україні, то вона характеризується поступовим зростанням, число вперше виявлених пацієнтів становить 304-308 на 100 тис мешканців [1,3]. Як свідчать офіційні дані МОЗ України, уже при первинному зверненні у 25% пацієнтів виявляється IV стадія захворювання, що в більшості випадків є причиною відмови таким пацієнтам у спеціалізованій допомозі та переведення їх на симптоматичне лікування [2,4].

Накопичення гістаміну (ГС) є однією із перших ланок довгого ланцюга фізіологічних і біохімічних процесів, що супроводжують анемічну гіпоксію і метаболічну інтоксикацію у онкологічних пацієнтів. Гістамін – (бета-імідазолін-4(5)-етиламін) є біогенним фізіологічно активним гетероциклічним аміном. Наразі виявлено і ідентифіковано 12 похідних гістаміну в тканинах живих істот. Їх наявність пояснюють присутністю в молекулі гістаміну двох реакційно спроможних центрів: ядра аміногрупи (NH-) та бокового ланцюга аміногрупи (NH₂-), завдячуючи яким існує означений спектр похідних гістаміну. Встановлено існування певної залежності між конформацією молекули гістаміну і її біологічною активністю [9].



Серотонін як медіатор болю відіграє важливу роль при хронічному больовому синдромі в пацієнтів онкологічного профілю. Накопичення серотоніну є першою ланкою довгого ланцюга фізіологічних і біохімічних процесів, що супроводжують анемічну гіпоксію [5,6].

Серотонін є біологічно-активною сполукою, що вивільнюється опасистими клітинами у разі гіпоксичних станів. Згідно сучасних уявлень, серотонін здійснює свій вплив на функції різних органів і тканин шляхом взаємодії із специфічними серотонінергічними рецепторами, які відносять до числа хеморецепторів мембранного типу. Взаємодія серотоніну із специфічними рецепторами супроводжується активацією аденілатциклази, що призводить до посиленого утворення циклічного аденозинмонофосфату або гуанозинмонофосфату. СН надзвичайно поширений у природі: його виявляють у рослин, молюсків і інших безхребетних, комах, тканинах усіх хребетних. У людини значна кількість СН міститься в ентерохромафінних клітинах кишечника (0,9-8,6 мкг/г), у зв'язку з чим він отримав назву ентерамін [9]. Певні кількості СН містяться в тромбоцитах людини і теплокровних тварин (2,4±0,5 мкмоль/г білка). Концентрація СН в цільній крові, за даними різних авторів, коливається від 0,05 до 0,2 мг/л, або 0,28-1,14 мкмоль/л. Накопичується СН і в мастоцитах (опасистих клітинах) шкіри, тканинах легень, травного тракту, нирок, селезінки, центральній нервовій системі (ЦНС) [9,10].

Синтез гепарину (ГПН) в організмі людини, в основному, відбувається в цитоплазмі опасистих клітин, де він може знаходитися у вільному стані, або у вигляді комплексу – гепарин-цинк-гістамін. У периферичній крові депо ГПН є нейтрофільні лейкоцити. ГПН входить до складу сульфатованих полісахаридів тканин і його питома вага складає до 5%. У відповідь на різноманітні стимули, зокрема, гіпоксію – ГПН вивільняється із гранул-депо. При цьому одночасно вивільняються еозинофільний хемотаксичний фактор, гістамін, серотонін, дофамін, протеази (триптаза і хімаза) тощо [9]. Опасисті клітини здатні не тільки синтезувати, але і поглинати ГПН із кровообігу і включати до складу гранул, рівно як і глікоген, інулін, декстрин, карбоксиметилцелюлозу. Залежно від структурних характеристик полісахаридної частини молекули ГПН прояви взаємовідносин внутрішніх структур лаброцитів і полімерів, що до них проникли – є різною за допомогою нефракційного 35S-гепарину продемонстровано, що ГПН, який акумульовано опасистими клітинами сполучно клітинного типу при посиленні коагулянтного потенціалу крові вивільнюється із них в кровообіг і бере участь у реакціях забезпечення гемостазу [9].

Мета роботи – систематизувати і узагальнити дані стосовно ролі фізіологічно активних речовин в метаболічних процесах при анемії злоякісного новоутворення (АЗН) у хворих на колоректальний рак (КРР) з метою визначення перспективних напрямків лікування.

Матеріал і методи

Нами обстежено 56 пацієнтів (34 чоловіків і 22 жінок) хворих на КРР із АЗН. Наявність колоректального раку III-IV стадії за С.У. Dukes (1956) було визначено гістохімічно. Ступінь тяжкості перебігу анемії визначали за



критеріями запропонованими Національним інститутом раку (США) і виділяли: легкий ступінь анемії – гемоглобін 10 – 12 г/дл; середньо тяжкий – 8 – 10 г/дл; тяжкий – 6,5 – 8 г/дл; такий, що загрожує життю – нижче 6,5 г/дл. Пацієнти були розподілені на дві підгрупи залежно від призначення в комплекс лікування препарату з мембраностабілізуючою і антигіпоксичною дією (аргініну глутамат). ІА група пацієнтів - 20 осіб (12 чоловіків і 8 жінок) до супровідної терапії включити препарат аргініну глутамат. Інші пацієнти із КРР із АЗН (ІБ група) – 36 осіб (22 чоловіків і 14 жінок) не приймали аргініну глутамат в супровідній терапії під час лікування.

Усі дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Хельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р. з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Усі пацієнти при госпіталізації до стаціонару були обстежені із застосуванням клінічних, лабораторних, інструментальних та спеціальних методів досліджень, у разі необхідності консультувалися фахівцями суміжних спеціальностей. Обстеження й лікування хворих проводили відповідно до Хельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008), відповідних наказів МОЗ України (№ 281 від 01.11. 2000 р., № 355 від 25.09.2002 р., № 356 від 22.05.2009 р. в редакції наказу МОЗ України № 574 від 05.08.2009 р, № 1118 від 21.12. 2012 р).

Контрольну групу склали 50 здорових первинних донорів, які не мали в анамнезі вказівок на онкологічні чи хронічні запальні захворювання. Всі донори обстежені в ДУ «Дорожня станція переливання крові Південно-Західної залізниці» відповідно до вимог «Порядку медичного обстеження донорів крові та (або) її компонентів», затвердженого Наказом МОЗ України від 01.08.2005 р. за № 385 «Про інфекційну безпеку донорської крові та її компонентів».

Визначення вільних фракцій гістаміну та серотоніну в плазмі крові проводили флюорометричним методом за методикою Михайличенко Б. В., Видиборця С. В. (1999) [8], а вільного гепарину – за іншою методикою тих же авторів [7]. Автор і його науковий керівник щиро дякують зав. кафедри судової медицини і права Національного медичного університету імені О.О. Богомольця професора Б. В. Михайличенка за методичну допомогу при проведенні наукового пошуку. Результати досліджень опрацьовані методами варіаційної статистики із врахуванням t-критерія вірогідності Ст'юдента ($p < 0,05$).

Результати та обговорення

Серед пацієнтів хворих на КРР із АЗН, які спостерігалися нами було 56 пацієнтів (34 чоловіків і 22 жінок). Оскільки біохімічні показники, що нами вивчалися, були достовірно підвищеними до початку лікування пацієнтів і враховуючи дані літератури щодо позитивного досвіду застосування у супровідній терапії мембраностабілізаторів і антигіпоксантів, ми вирішили частині пацієнтів (ІА група пацієнтів) - 20 осіб (12 чоловіків і 8 жінок) до супровідної терапії включити препарат аргініну глутамат, що є добре відомий і



zareкомендував себе як гепатопротектор, що є позитивним у даній клінічній ситуації, і завдяки своєму складу, спричинює як антигіпоксичну, так і мембраностабілізуючу дію. Аргініну глутамат призначали на початку лікування хворих на КРР із АЗН по 0,25 г внутрішньо, тричі на день після прийому їжі, впродовж 14 днів. Інші пацієнти із КРР із АЗН (ІБ група) – 36 осіб (22 чоловіків і 14 жінок) не приймали аргініну глутамат в супровідній терапії під час лікування.

Біохімічні показники вмісту у сироватці крові вільних фракцій гепарину, гістаміну, серотоніну у плазмі крові до початку лікування хворих на КРР із АЗН наводимо в табл. 1

Таблиця 1

Вміст ВГН, ВГ, ВС та визначення коефіцієнтів їхнього співвідношення у плазмі крові хворих на КРР із АЗН (M±m)

Вивчений показник, од. виміру	Всього (n=56)	Чоловіки (n=34)	Жінки (n=22)	Достовірність різниці (p)
Вміст ВГН, (мкг/г)	27,83±0,51	28,17±0,61	27,69±0,41	p ₁ >0,1 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01
Вміст ВГ, (нмоль/г)	2,84±0,38	2,85±0,39	2,87±0,52	p ₁ >0,1 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01
Вміст ВС, (нмоль/г)	1,45±0,11	1,45±0,23	1,44±0,08	p ₁ >0,1 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05
Коефіцієнт ВГ:ВС	1,96±0,05	1,97±0,08	1,99±0,07	p ₁ >0,1 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05

Примітки: p₁ – достовірність різниці між показниками залежно від статі; p₂ – достовірність різниці між показниками порівняно із контрольною групою; p₃ – достовірність різниці між показниками порівняно із групою пацієнтів, які отримували лікування у період індукції ремісії.

Як видно із табл.1 до початку призначення лікування у пацієнтів із АЗН при КРР мало місце достовірне зростання показників вмісту ВГП, ВГ, ВС у плазмі крові (p<0,001), також порушувалося співвідношення ВГ:ВС порівняно із значеннями у групі контролю (p<0,05).

Результати дослідження ефективності застосування препарату аргініну глутамат у супровідній терапії пацієнтів із АЗН при КРР наводимо у табл. 2.

Як видно із табл.2, у пацієнтів ІА групи після включення до супровідної терапії аргініну глутамату, який призначали на початку лікування на етапі підтримки ремісії по 0,25 г внутрішньо, тричі на день після прийому їжі, впродовж 14 днів, через 2 тижні достовірно зменшувалися показники вмісту ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові (p<0,05), нормалізувалося співвідношення ВГ:ВС у плазмі крові (p<0,05), що було непрямим свідченням зменшення виразності інтоксикаційного синдрому у пацієнтів ІА групи.



Таблиця 2

**Вміст ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові хворих на АЗН при КРР після
проведеного лікування (M±m)**

Вивчений показник, од. виміру	Пацієнти ІА групи (n=20)	Пацієнти ІБ групи (n=36)	Достовірність різниці (p)
Вміст ВГН, (мкг/г)	23,54±0,51	27,83±0,51	p ₁ >0,1 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05
Вміст ВГ, (нмоль/г)	1,74±0,18	2,84±0,38	p ₁ >0,1 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01
Вміст ВС, (нмоль/г)	1,21±0,10	1,45±0,11	p ₁ >0,1 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05
Коефіцієнт ВГ:ВС	1,43±0,04	1,96±0,05	p ₁ >0,1 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05

Примітки: p₁ – достовірність різниці між показниками залежно від статі;
p₂ – достовірність різниці між показниками порівняно із контрольною групою;
p₃ – достовірність різниці між показниками ІА і ІБ груп пацієнтів.

Інтенсифікація курсів цитостатичної терапії при КРР вимагає системного підходу до оцінки тяжкості стану пацієнтів в процесі лікування. Визначення вмісту ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові може сприяти виявленню додаткових критеріїв ранньої діагностики поліорганної недостатності і обґрунтуванню необхідності медикаментозної корекції даних розладів.

Під час хіміотерапії усі хворі отримували стандартну підтримуючу терапію кристалоїдами щодобово об'ємом 2-3 л/м² поверхні тіла з включенням до складу гідрокарбонату натрію 1,5-2 ммоль/кг/добу та хлориду калію – 2-4 ммоль/кг/добу. Анемію коригували замісною терапією еритроцитвмістними середниками для підтримання гематокриту не нижче 25-30%, тромбоцитопенію – замісною терапією концентратом тромбоцитів до безпечного рівня. У разі виникнення розладів коагуляційного гемостазу призначали замісну терапію трансфузіями свіжозамороженої плазми. Корекція електролітних розладів в постінтоксикаційному періоді проводилась із застосуванням загальноприйнятих методик розрахунків. Добова доза хлориду калію в окремих випадках досягала 300 ммоль. При неможливості проведення харчування через рот внаслідок важкого мукозиту і ентеропатії призначали парентеральне живлення. У випадках дихальної недостатності проводились заходи респіраторної підтримки, починаючи від збільшення концентрації кисню у повітрі, що вдихалося, закінчуючи проведенням відповідних режимів штучної вентиляції легень. Тяжкість стану оцінювали за шкалою АРАСНЕ ІІ (Acute physiology and chronic disease evaluation ІІ), органні дисфункції за шкалою SOFA (Sequential organ failure assessment). Розрахунок балів шкали АРАСНЕ ІІ



проводили за клінічними і лабораторними критеріями. Клінічні фактори включали частоту серцевих скорочень, дихання, величини артеріального тиску, температури тіла, оцінку неврологічного статусу за шкалою Глазго. Із лабораторних параметрів оцінювали показники гематокриту, кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, концентрацію креатиніну і білірубину у сироватці крові, проводилось моніторування кислотно-лужної рівноваги та оксигенації крові.

Усі значення, які нами контролювалися і були необхідні для розрахунку балів за шкалами APACHE II і SOFA вивчали до призначення хіміотерапії та в динаміці лікування – на 3-5 добу після призначення хіміотерапії, в період очікуваного виникнення нейтропенії (10-19 доба від початку хіміотерапії) і в заключній стадії лікування. Паралельно проводили наявність або відсутність синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) за критеріями ACCP/SCCM, що були прийняті в 1992 році.

Закономірно, що показники вмісту ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові зростали, оскільки мав місце синдром взаємного обтяження за станів, які супроводжуються метаболічною ендogenous інтоксикацією організму – гіпоксія і розбалансування метаболічних процесів при АЗН і пухлинна інтоксикація при КРР, слід враховувати і інтоксикацію від проведення цитостатичного лікування. Показники вмісту ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові хворих на КРР є лабільним і змінюється в процесі лікування, а тому, на наш погляд, їх можна використовувати і для оцінки ступеню компенсації вторинних метаболічних порушень при АЗН у пацієнтів із КРР.

Таким чином, визначення вмісту ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові хворих на КРР має важливе діагностичне та прогностичне значення і може служити лабораторним критерієм як для оцінки ступеня вторинних порушень метаболізму при означеному захворюванні, так і ефективності комплексного лікування: інтенсивної хіміотерапії і інфузійно-трансфузійного забезпечення супроводу. У хворих на КРР в процесі і після проведення хіміотерапії відмічаються підвищення показника вмісту ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові, що свідчить про поглиблення явищ ендogenous інтоксикації. Найбільш виразні явища змін показника вмісту ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові спостерігаються в період нейтропенії. Існує пряма залежність між рівнем ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові, тяжкістю стану хворих на КРР оціненого за шкалою APACHE II і виразністю дисфункцій органів, що оцінювали за шкалою SOFA. Адекватне інфузійно-трансфузійне забезпечення у супроводі інтенсивної хіміотерапії сприяє позитивній динаміці показника вмісту ВГН, ВГ, ВС у плазмі крові.

Висновки

Анемія злоякісного новоутворення у пацієнтів із колоректальним раком супроводжується порушенням обміну вільного гепарину, гістаміну і серотоніну в плазмі крові, що є опосередкованим свідченням посилення вторинної метаболічної інтоксикації.

Включення до комплексного лікування препарату, що спричинює антигіпоксичну і мембраностабілізуючу дію достовірно сприяє нормалізації обміну вільного гепарину, гістаміну і серотоніну в плазмі крові.



References:

Available at: <http://www.esmo.org>

1. Fedorenko Z.P., Kolesnik O.O., Gulak I.O., Ryzhov A.Yu., Sumkina O.V. (2019) Kolorektalni rak v Ukraini: epidemiologichni ta organizatsijni aspekty problemy [Colorectal cancer in Ukraine: the epidemiological and organizational aspects of the problem]. *Prakticna onkologia. Practical oncology*, no. 2, pp. 9-16. DOI: 10.22141/2663-3272.2.2.2019.176026. (in Ukrainian).
2. World Cancer Research Fund International. Available at: <http://www.wcrf.org>
3. Linchevskii O.V., Kovaliov O.O., Kolesnyk O.O., Beznosenko A.P. (2019) Zlojakisni novoutvorennja v Ukraini (analytyko-statystychnyi dovidnyk) [Malignant neoplasms in Ukraine (analytical and statistical reference book)]. *Praktycna onkologia. Practical Oncology*, no. 2(2), pp.59-118. DOI: 10.22141/2663-3272.2.2.2019.176034 (in Ukrainian).
4. Andriiaka A. (2018) Anemiia zlokachestvennogo obrazovaniia: osobennosti vedenija pazientov [Anemia of malignant growth: features of patient management]. *Hematologija. Transfuziologija. Vostochnaja Evropa*. vol.4, no.2, pp.223-229. (in Russian).
5. Greer J.P., Arber D.A., Glader B. (eds.) (2014) *Wintrobe's clinical hematology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2278 p.
6. Mykhailychenko B., Vydyborets S. (2000) Metod kil'kysnogo vyznatshennia geparynu v biosubstratah [Method of quantative determination of heparin in biological specimens]. *Laboratorna diagnostika*, no.4, pp.53-56. (in Ukrainian).
7. Michailichenko, B. V. & Vydyborets, S. V. (1999). Metod odnochasnogo fluorymetrychnogo vyznachennja biogenykh aminiv v analizovanij probi biosubstratu [The metod of simultaneousfluorimetric assay of biogenic amines in biological specimens]. *Laboratornaja diagnostika – Laboratory Diagnostics*, 2, 58-61. [in Ukrainian].
8. Luniova G.G. (eds.) (2013) *Klinichna biochimiia [Clinical Biochemistry]: Handbook*. Kyiv: Atika, 1156 p. (in Ukrainian).
9. El-Merahbi, R., Loffer, M., Mayer, A. & Sumara, G. (2015). The roles of peripheral serotonin in methabolic homeostasis. *FEBS Letters*, 15, 1728-1734.

Abstract. *The clinical-hematological features of anemia in oncological diseases are described in the article. The mechanisms of anemia formation and features of iron metabolism at oncological patient are discussed. Colorectal cancer is an extremely urgent issue in modern medicine. This disease is often complicated by anemia, which has specific pathogenetic mechanisms of development and forms a mutual burden syndrome of diseases in cancer patients. The anemic syndrome is accompanied by the development of tissue hypoxia, which in turn activates the processes of oxidative stress and leads to increased release of biologically active compounds, in particular, biogenic amines. One of these is serotonin. Moderate concentrations of serotonin cause dilation of arterioles, reduction of myositis in venule walls, accompanied by venous stasis. Its high concentrations cause spasm of the arterioles, which exacerbates tissue hypoxia.*

Keywords: *anemia, oncological diseases, colorectal cancer.*

Article sent / Стаття відправлена: 22.05.2021

© Andriiaka A. / © Андріяка А.О.