

ВПЛИВ ПРОТЕФЛАЗІДУ НА РІВЕНЬ КОНЦЕНТРАЦІЇ ЕНДОГЕННОГО ЦЕРУЛОПЛАЗМІНУ Й ТРИВАЛІСТЬ БЕЗРЕЦИДИВНОГО ПЕРІОДУ У ХВОРИХ ІЗ РЕЦИДИВОМ РАКУ ГОРТАНІ

Євчев Ф.Д.

Одеський державний медичний університет

В Україні щороку реєструється близько 7,8 % ЛОР онкологічної патології. 3-поміж первинно виявлених хворих 35-50 % умирають протягом першого року, а п'ятирічна виживаність не перевищує 45 % хворих із III-IV стадією [1, 4]. На жаль, попри велику кількість сучасних діагностичних (РКТ, МРТ, УЗД, доплерографія) і лікувальних (комбінованих) технологій у хворих на рак гортані з Т3-4 кількість рецидивів не зменшується. Основною причиною запізнення раку гортані є несвоєчасне звернення хворих по допомогу. Як наслідок, пізня діагностика призводить до локально-регіонарних метастазів диференційованого раку гортані. У зв'язку з цим проблема лікування й підвищення виживаності хворих на рак гортані в цілому залишається актуальною.

Клінічні спостереження протягом п'яти років показали, що у хворих з Т3-4N1M0 порушені ендogenousні механізми регуляції й захисту організму. Відомо, що післяопераційний стрес, ендogenousна й екзогенна інтоксикації у хворих із III-IV стадією [3, 5, 6] призводять до порушення гепатобіліарної системи організму [2, 3], дихальної та серцево-судинної систем, тобто до поліорганної недостатності. Ендogenousна й екзогенні фактори підсилюють окисні реакції, порушується система антиоксидантного захисту організму, що не справляється з впливом агресивних окисних агентів, які утворилися.

На жаль, в онкології немає єдиної думки про якісну перевагу певних препаратів, які використовуються у супроводженні основного лікування і які застосовують для специфічної хіміопрофілактики [3, 5, 7]. Лікувальні заходи, що проводяться з метою боротьби з надмірним окисненням, поліпшують якість підготовки й проведення етапів спеціального лікування. Ці заходи спрямовані на підтримку діяльності антиоксидантної системи та збільшення тривалості безрецидивного періоду.

У клініці протягом 5 років вивчається вплив різних біологічно активних речовин рослинного походження: інгібуюча дія церулоплазміну, енгістолу, протефлазиду й анаболічного гормону метандростенолону на ріст пухлинних клітин. Особливу увагу привертають групи флавоноїдів, які характеризуються низькою токсичністю і мають вибірково, специфічну фармакологічну дію на організм. Флавоноїди, або флавонові вітаміни, — група біологічно активних фенольних сполук, основу молекули яких становить флавоновий кисеньвмісний гетероцикл. Біологічна активність флавоноїдів здійснюється завдяки їх глікозидам, що беруть участь в окисно-відновних процесах. Специфічні властивості протефлазиду характеризуються тим, що в умовах організму в результаті біохімічних перетворень

протеплазид утворює високоактивні проміжні продукти — радикали. Виявлено, що всі природні фенольні сполуки в організмі згоряють повністю або інактивуються. Широке застосування флавоноїдів у всьому світі доводить перспективність і надійність цих біологічно активних речовин. Відомо, що деякі біофлавоноїди можуть служити природним агентом хіміопрофілактики ракових захворювань.

Результати клінічного спостереження показали, що тривалість безрецидивного періоду перебуває у прямій залежності від ступеня виразності гомотоксикозу, а також від ефективності проведеної терапії та механізму формування компенсаторної гіпофункції печінки. Рак гортані Т3-4 супроводжується структурно-функціональним ураженням печінки у вигляді цитолітичного синдрому (підвищення активності трансфераз, дегідрогеназ), холестатичного синдрому (підвищення білірубіну). Більш серйозні порушення відбуваються при зниженні білково-синтетичної функції печінки (зменшення кількості альбуміну, факторів згортання крові, диспротеїнемії, аргінази, орнітиндекарбоксілази й підвищення активності церулоплазміну). Реєструються також ознаки системних порушень у вигляді церебральних уражень й астеновегетативного синдрому (слабкість, емоційна нестійкість, збудливість, порушення формули сну).

Мета дослідження — вивчення вмісту ендogenous церулоплазміну та вплив протеплазиду на антиоксидантну систему у хворих із рецидивом раку гортані на етапах спостереження.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні брали участь 30 хворих із рецидивом раку й 20 осіб (контрольна група) з первинним раком гортані віком 40-70 років. Вивчалися: активність білкових ферментів (антиоксидантної системи), показники згортальної, системи крові у хворих до, після лікування й протягом безрецидивного періоду. Як субстрат використовували сироватку крові й слину. Аналізи брали вранці натще. Дослідження проводилося за методикою Ревіна (модифікація С.В. Бестужева). Вірогідність показників оцінювали за критерієм Стьюдента. Вірогідною вважали різницю при рівні значущості $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Виявлено, що показники гомотоксикозу в обох групах дослідження істотно не відрізнялися. Концентрація церулоплазміну (ЦП) у сироватці крові хворих з рецидивом і з Т3-4N1M0 дорівнювала $(342,05 \pm 7,21)$ і $(350,47 \pm 4,15)$ мг/л, концентрація ЦП в слині — відповідно $(112,72 \pm 6,17)$ і $(112,72 \pm 6,17)$. Інші показники крові, що свідчать про стан антиоксидантної системи, мали незначне відхилення від норми. Так, вміст бета-глобуліну становив 12,4-13,2% (норма 7,3-12,5 %), альфа-глобуліну — 16,0-7,6 % (норма 3,5-6,0). Слід зазначити, що рівні альфа-2 глобуліну і фібриногену А були вірогідно підвищені, їх вміст відповідно становив 11,4-16,2 % (норма 9,6-10,5 %) і близько 6,0 г/л (норма 2,0-4,0 г/л).

З таблиці видно, що у хворих із рецидивом раку гортані та з III-IV стадією захворювання знижена дезінтоксикаційна функція печінки,

порушена функція знешкодження токсичних речовин в орнітиновому циклі, про що свідчить низька активність аргінази. Зниження активності ферменту орнітиндекарбоксилази в 2,5 разу свідчить про порушення синтетичної функції гепатоцитів. Цей показник є індикатором інтоксикації хворих із рецидивом та з III—IV стадією раку. Усе вищевикладене доводить необхідність проведення супровідної терапії з метою детоксикації на всіх етапах спостереження хворих.

У хворих із рецидивними пухлинами раку гортані під час лікування та після нього застосовували протекфлазід з метою впливу на антиоксидантну систему, а також для профілактики рецидивування пухлинного процесу.

Препарат призначали за схемою (згідно з інструкцією) з першого дня спеціального лікування, через 3 міс після хірургічного, променевого та комбінованого лікування і через 6 міс, один і два роки. Протекфлазід застосовували тричі на день після їжі на шматочку цукру.

Проведено порівняльний аналіз результатів досліджень на різних етапах спостереження.

Так, у групі хворих (n=30) із рецидивом раку рівень інтоксикації істотно знизився, наблизився до показників у здорових осіб і утримувався протягом усього дослідження. Лікування проходило без ускладнень, ознаки астеновегетативного синдрому поступово зникали. Спостереження протягом 2 років показали відсутність пухлинного росту у 100 % хворих, але зареєстровано рецидив злоякісного процесу в 4 хворих через 19 міс. Показники інтоксикації й ознаки астеновегетативного синдрому в них були виражені.

У хворих з первинним раком гортані (n=20) променеве лікування проводилося за стандартною методикою, без застосування церулоплазміну. Показники інтоксикації у цих осіб трохи погіршилися, мабуть, за рахунок впливу променевої терапії та відсутності терапії супроводження. У 4 пацієнтів зареєстрований триваючий ріст пухлини, у 9 хворих рецидив через 9 і 14 міс. У цих осіб збереглися й трохи підсилилися ознаки астеновегетативного синдрому.

Клініко-лабораторна оцінка динаміки інтоксикації підтверджує вірогідне зниження активності ЦП у групі хворих, яким застосовували протекфлазід.

Цілком слушною є думка, що флавоноїди інгібують активність ферментів — як клітинних, так і вірусних. Це, очевидно, і є одним із механізмів їх антивірусної й антипроліферативної дії на доповнення до вже відомих антиоксидантних ефектів.

Отже, ми дійшли висновку, що методика супроводження спеціального лікування протекфлазідом за схемою має перевагу й може використовуватися як комплексна підготовка хворих на лікувальному етапі, після проведення лікування й під час спостереження (безрецидивний період). Протекфлазід виявляє антиоксидантний вплив на плазму крові, мобілізує організм на боротьбу з надмірним окисненням й істотно підвищує фактори природного захисту,

Таблиця

Динаміка вмісту церулоплазміну у сироватці крові та слині у хворих на рак гортані під впливом протефлазиду

Група	До лікування	Через рік після лікування	Через два роки після лікування
Здорові, n=30	$\frac{190,78 \pm 7,96}{96,38 \pm 3,07}$		
Рецидив раку гортані, n=30	$\frac{352,50 \pm 5,21}{104,18 \pm 8,36}$	$\frac{222,35 \pm 8,01}{108,71 \pm 3,22}$	$\frac{201,21 \pm 9,34}{99,07 \pm 7,24}$
T3-4N1M0, n=20	$\frac{350,47 \pm 4,15}{117,72 \pm 6,17}$	$\frac{332,37 \pm 5,08}{109,88 \pm 2,78}$	$\frac{311,24 \pm 6,06}{106,17 \pm 3,01}$

Примітка. У чисельнику — ЦП сироватки; у знаменнику — ЦП слини.

Висновки

1. У хворих із рецидивом раку гортані та з T3-4N1M0 порушена діяльність антиоксидантної системи, про що свідчить: підвищений вміст церулоплазміну в сироватці крові й слині.
2. Завдяки застосуванню протефлазиду, у хворих із рецидивом раку гортані удалося провести лікування за радикальною програмою без ускладнень.
3. Спостереження протягом 2 років показало, що безрецидивний період тривав 24 міс у 75 % хворих, які одержували протефлазид.
4. Рівень ендogenous церулоплазміну у хворих, що одержували протефлазид, наблизився до показників у здорових осіб.

ЛІТЕРАТУРА

1. Абизов Р.А. Онколарингологія: Лекції.— К.: Книга плюс, 2001.—276 с.
2. Руководство по клинической лабораторной диагностике.— 2-е изд., перераб. и доп. / М.А. Базарова, З.П. Гетте и др. — К.: Вища шк., 1990, —319 с.: ил.
3. Євчев Ф.Д., Пухлик С.М., Гасвський В.В. Медикаментозна корекція гомеостазу у хворих на рак гортані // Одес. мед. журнал.— 2004.— № 2.— С. 100-102.
4. Заболотний Д.І., Новоутворення гортані: клініка, діагностика, лікування (аналітично-синтетичний огляд авторефератів дисертацій) //ЖВНГХ.—1997, — №5. —С. 1-24.
5. Лукач Э.В. Проблемы и перспективы современной лор-онкологии в Украине // Онкология. — 2000. — Т. 2, № 1-2. — С. 51-53.
6. Direct evidence of ceruloplasmin antioxidant properties / R.I. Atanasi, D. Stea, M.A. Mateescu et al.// Mol. Cell Bioch. — 1998.— Vol. 189. — P. 127-135.
7. Satoh K., Kadofuku T., Sakagami H. Coopet, but not iron, enhances apoptosis-inducing activity of antioxidants // Anticancer Res. — 1997. — Vol. 17, № 4 A. — P. 2487-2490.

Одеський медичний журнал № 6 (92) 2005 стр. 35-37