

Клініко-біохімічна оцінка ефективності Протефлазиду у комплексі імунореабілітації хворих на рак тіла матки

С.В. Антіпова

Луганський державний медичний університет, відділ екологічної генетики та імунології Українського наукового центру медичної генетики АМН України

Проведені протягом низки років клініко-лабораторні дослідження дозволили заключити, що у значній кількості хворих на рак тіла матки (РТМ) на тлі і після променевої терапії виявляється схильність до аутоімунних реакцій (за даними імунологічного моніторингу), зниження функціональної активності печінки, загострення супутньої хронічної патології гепатобіліарної системи, збереження на певному патологічному рівні «середніх молекул» (СМ), показників перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та імунних порушень [2, 6]. Виходячи з актуальності питання реабілітації даного контингенту хворих, раніше нами вже було патогенетично обґрунтовано такий засіб з використанням інтерферонів та їх індукторів, гепатопротекторів, антиоксидантів та ентеросорбентів [1]. При цьому було встановлено, що у більшості пацієнок це сприяло більш ефективному зменшенню вираженості синдрому імуноксикозу та метаболічної інтоксикації, а в клінічному плані поєднувалося із значно меншою частотою віддалених наслідків і ускладнень променевої терапії, стабільністю задовільного стану пацієнок та зниженням частоти рецидивів раку.

Сьогодні нашу увагу привернув новий вітчизняний препарат рослинного походження протефлазид, який має досить широкий спектр фармакологічної дії і може використовуватися в якості імунокоригуючого, антиоксидантного та мембраностабілізуючого засобу [8]. Протефлазид - це препарат рослинного походження з вираженими імунокоригуючими і антиоксидантними властивостями; є індуктором синтезу ендogenous альфа-, гама-інтерферону; володіє апоптозомодуючою активністю [8]. В експерименті встановлено, що біокоригуюча дія препарату пов'язується з покращенням окисно-відновлювальних процесів в організмі, метаболізму в центральній нервовій системі, осмотичної резистентності еритроцитів. Основна частина флавоноїдів розподіляється по органах і тканинах, проникаючи в інфіковані вірусом клітини та клітини з порушеним метаболізмом [8]. При імунореабілітації хворих на РТМ протефлазид раніше не використовувався, чим і викликана зацікавленість до даного дослідження.

Метою даної роботи було вивчення впливу протефлазиду на динаміку клінічних та біохімічних показників у комплексі імунореабілітації хворих на РТМ.

Матеріали та методи

Нами було вивчено ефективність протефлазиду в комплексі реабілітаційних заходів протягом першого року після оперативного втручання у 78 хворих на рак тіла матки (основна група). До групи співставлення увійшли 65 жінок, яким протефлазид не призначався. Обидві групи виявилися співставними за віком і тяжкістю перебігу хвороби. Вік хворих склав від 45 до 65 років. В основній групі I клінічна стадія РТМ була діагностована у 32 (41,0%) жінок, II - у 30 (38,5%), III - у решти 16 (20,5%) хворих; в групі співставлення у 28 (43,1%), 25 (38,5%) та 12 (18,4%). Всі хворі основної групи та групи співставлення одержали хірургічне лікування, яке відповідало ступеню вираженості патологічного процесу; надалі 65 (83,3%) пацієнок основної та 55 (84,6%) групи співставлення були підвернені променевій терапії, адекватній клінічній стадії раку. В обох групах переважали хворі з першим варіантом РТМ (88,4%).

Активність ПОЛ оцінювали за вмістом в крові гідроперекисей - малонового діальдегіду (МДА) - кінцевого метаболіту пероксидації ліпідів [4] та дієнових кон'югатів (ДК) - проміжних продуктів [7]. Стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ) вивчали шляхом визначення активності супероксиддисмутази (СОД) у крові та каталази в еритроцитах спектрофотометрично [9]. Розраховували при цьому інтегральний індекс Ф, що відбиває стан системи АОЗ на інтенсифікацію ПОЛ, за формулою $СОД \cdot КТ/МДА$ [9]. Вивчали також вміст циклічних нуклеотидів (ЦН) - цАМФ і цГМФ з використанням стандартних комерційних наборів "Cyclic AMP RIA KIT" та "Cyclic GMP RIA KIT" ("Amersham", Великобританія), а також рівень простагландинів (ПГ) класів E_2 і $F_{2\alpha}$ за допомогою наборів виробництва Інституту ізотопів Угорської Академії Наук. Для характеристики стану енергетичного метаболізму вивчалась загальна активність ЛДГ та її ізоферментний спектр (ЛДГ₁₋₅) електрофоретичним засобом. Обчислювали рівень анодних «аеробних» фракцій ізоферментів ЛДГ₁₊₂, проміжної (ЛДГ₃) та катодних «анаеробних» фракцій ЛДГ₄₊₅ [3]. Оцінка енергетичного метаболізму проведена за рівнем макроергічних сполук в гемолізаті відмитой суспензії еритроцитів хворих методом тонкошарової хроматографії [5], при цьому визначали вміст АТФ, АДФ і АМФ в мкмоль/л; з одночасним обчисленням енергетичного заряду еритроциту (ЕЗЕ) як співвідношення $АТФ/(АДФ+АМФ)$. Біохімічні тести здійснювалися до початку променевої терапії і до хірургічного втручання, оскільки вони здатні негативно впливати на метаболічні процеси в організмі хворої. Враховувалася також наявність супутніх захворювань, особливо таких, які власно здатні чинити чітко виражені розлади метаболізму (цукровий діабет, ожиріння та ін.). Біохімічні показники, що прийняті за норму, отримані при обстеженні 73 здорових жінок, які постійно мешкали в регіоні Донбасу.

Отримані результати та їх обговорення

В результаті проведених досліджень встановлено, що вихідні біохімічні показники у жінок основної групи та групи співставлення (тобто до початку імунореабілітації з використанням протефлазиду) були аналогічними і вірогідно між собою не відрізнялися (таблиця). Це було необхідною умовою для оцінки клініко-лабораторної ефективності протефлазиду. Вихідні імунологічні показники (напочатку імунореабілітації) в обох групах у більшості випадків відрізняються від норми. Це вказує на збереження або розвиток в організмі жінок під час отримання променевої терапії (або після оперативного лікування) певних метаболічних порушень, зокрема, підвищеного рівня ПОЛ на тлі суттєвого пригнічення активності АОЗ, превалювання процесів анаеробного гліколізу, різнобічних зсувів в системі ейкозаноїдів.

Застосування протефлазиду в комплексі реабілітаційних заходів в післяопераційному періоді та під час комбінованого лікування хворих на РТМ приводило до більш швидкого покращення вивчених біохімічних показників у них у порівнянні з

хворими групи співставлення. Так, якщо напочатку застосування протекфлазиду середній рівень СМ у сировотці крові хворих основної групи склав $1,45 \pm 0,22$ г/л, то після отримання курсу імунореабілітації із застосуванням даного препарату - $0,59 \pm 0,08$ г/л, тобто мало місце чітке його зниження у 2,46 разів ($P < 0,001$). При цьому у 23 хворих основної групи (29,5%) це було у межах норми (при нормі $0,53 \pm 0,02$ г/л). Поряд з цим у групі співставлення кратність зниження рівня СМ після проведення загальноприйнятих реабілітаційних заходів під час комбінованого лікування РТМ склала лише 1,5 разів (з $1,49 \pm 0,18$ г/л до $0,99 \pm 0,02$ г/л; $P < 0,05$). При цьому у 46 (70,8%) даний показник вірогідно відрізнявся від норми ($P < 0,05$). Аналогічна динаміка відмічалася і при порівнянні вираженості активності ПОЛ у хворих жінок основної групи та групи співставлення. З наведених в таблиці даних витікає, що при показнику МДА до застосування протекфлазиду у жінок основної групи $7,3 \pm 0,3$ ммоль/л, після завершення запропонованої імунореабілітації він склав у середньому $4,8 \pm 0,5$ ммоль/л (при нормі $3,70 \pm 0,3$ ммоль/л; $P < 0,01$), тобто знижувався в 1,52 рази, чітко наближаючися до норми. В той же час у групі співставлення кратність різниці даних показників склала у середньому 1,36 рази ($P > 0,1$). Кратність різниці показника ДК в основній групі та групі співставлення від норми на час закінчення реабілітації під час комбінованого лікування РТМ склала 2,2 та 1,6 рази відповідно.

Таблиця

Вплив протекфлазиду на деякі біохімічні показники у хворих на РТМ ($M \pm m$)

Показники	Норма	Основна група, (n=78)	Група співставлення (n=65)	P1	P2
СМ, г/л	$0,53 \pm 0,02$	$1,45 \pm 0,22$ $0,59 \pm 0,08$	$1,49 \pm 0,18$ $0,99 \pm 0,02$	$> 0,1$	$< 0,001$
МДА, ммоль/л	$3,70 \pm 0,30$	$7,3 \pm 0,3$ $4,8 \pm 0,5$	$7,5 \pm 0,5$ $10,2 \pm 0,4$	$> 0,01$	$< 0,01$
Індекс Ф	2947 ± 33	1250 ± 12 1878 ± 15	1252 ± 11 1262 ± 11	$< 0,05$	$< 0,05$
АТФ, ммоль/л	$645,1 \pm 8,5$	436 ± 9 590 ± 12	439 ± 7 522 ± 8	$> 0,1$	$< 0,05$
ЕЗЕ	$2,30 \pm 0,12$	$1,87 \pm 0,5$ $2,1 \pm 0,2$	$1,88 \pm 0,4$ $1,6 \pm 0,4$	$> 0,1$	$< 0,01$
ЛДГ _{загал.} , ммоль/год·л	$2,07 \pm 0,12$	$3,24 \pm 0,4$ $2,4 \pm 0,3$	$3,28 \pm 0,2$ $3,2 \pm 0,1$	$< 0,05$	$< 0,01$
ЛДГ ₄₊₅ , %	$6,1 \pm 0,2$	$8,8 \pm 0,2$ $7,2 \pm 0,6$	$8,9 \pm 0,3$ $10,4 \pm 0,2$	$< 0,05$	$< 0,05$
цАМФ, нмоль/л	$14,5 \pm 0,4$	$23,4 \pm 0,4$ $19,2 \pm 0,1$	$24,8 \pm 0,8$ $24,4 \pm 0,5$	$< 0,05$	$< 0,05$
ПГ F2a, нг/мл	$0,90 \pm 0,07$	$1,82 \pm 0,02$ $1,06 \pm 0,03$	$1,83 \pm 0,04$ $1,4 \pm 0,02$	$< 0,05$	$< 0,001$

Примітка: у численнику - показник напочатку імунореабілітації, у знаменнику - після її завершення; P1 - вірогідність різниці показника основної групи після завершення імунореабілітації від норми; P2 - вірогідність різниці показників основної групи та групи співставлення між собою після імунореабілітації

Щодо динаміки показників системи АОЗ у обстежених жінок, то включення до курсу імунореабілітації хворих на РТМ протекфлазиду дозволило в основній групі відмітити більш значне зростання під його впливом вихідно пригніченої активності каталази (з 256 ± 11 МО мг/Нб до 314 ± 92 МО мг/Нб при нормі 345 ± 12 МО мг/Нб; $P < 0,05$), тоді як у групі співставлення даний показник на час закінчення медичної реабілітації склав у середньому лише 287 ± 9 МО мг/Нб (при вихідному значенні 247 ± 18 МО мг/Нб; $P > 0,05$). Аналогічна тенденція відмічена і відносно динаміки показника СОД. Внаслідок цього значення індексу Ф, який сумарно відбиває стан антиоксидантного захисту в організмі, у жінок групи співставлення складало 1262 ± 11 (при початковому 1252 ± 11 ; $P > 0,1$), тоді як в основній групі збільшувалося у середньому в 1,5 рази (до 1878 ± 15 при нормі 2947 ± 33 ; $P < 0,05$).

Включення до реабілітації хворих на РТМ під час його комбінованого лікування сприяло також більш чітким позитивним змінам з боку показників енергетичного метаболізму. При цьому якщо у групі співставлення при вихідній активності ключого ферменту анаеробного гліколізу ЛДГ $3,28 \pm 0,2$ ммоль/год·л, після проведення реабілітаційних заходів даний показник склав $3,2 \pm 0,1$ ммоль/год·л ($P > 0,1$), то в основній групі - $2,4 \pm 0,3$ ммоль/год·л, тобто кратність різниці дорівнювала 1,3 рази (при номі $2,07 \pm 0,12$ ммоль/год·л; $P < 0,05$). У 25 з 78 (32,1%) жінок основної групи це було як раз у межах норми. Більш чітка тенденція до відновлення активності ЛДГ у хворих основної групи супроводжувалася також більш значним зниженням частки анаеробних фракцій ЛДГ, відсоток якої у жінок даної групи на час закінчення імунореабілітації з включенням протекфлазиду склав $7,2 \pm 0,6\%$ (при нормі $6,1 \pm 0,2\%$; $P < 0,05$), тоді як у більшості пацієнток групи співставлення, незважаючи на проведену реабілітацію, відмічалася подальше зростання активності ЛДГ₄₊₅ (в 1,2 рази; $P < 0,05$).

Щодо рівня макроергічних сполук, то у більшості пацієнток основної групи в динаміці імунореабілітації з включенням протекфлазиду мало місце суттєве зростання вмісту АТФ (при нормі $645,1 \pm 8,5$ ммоль/л і вихідному значенні даного показника в цій групі 436 ± 9 ммоль/л він збільшувався у середньому до 590 ± 12 ммоль/л, тобто в 1,35 рази; $P < 0,01$). Поряд з цим у групі співставлення кратність різниці була невірогідною, а вміст АТФ після реабілітаційних заходів дорівнював лише 522 ± 8 ммоль/л ($P > 0,05$). Внаслідок цього сумарне значення ЕЗЕ в основній групі складало $2,1 \pm 0,2$ (при нормі $2,30 \pm 0,12$; $P < 0,05$), тоді як у групі співставлення, навпаки, незважаючи на закінчення загальноприйнятих реабілітаційних заходів під час комбінованого лікування РТМ, даний показник продовжував знижуватися (складаючи у середньому $1,6 \pm 0,4$) (таблиця). Лише у 11 (16,9%) хворих групи співставлення після закінчення реабілітаційних заходів відмічалася чітка тенденція до відновлення вмісту АТФ та зниження активності ЛДГ, що свідчило про перехід анаеробного глікозу на шлях аеробного - більш ефективного для організму, а в клінічному плані поєднувалося з відновленням доброго самопочуття та зменшенням кількості післяпроменевих ускладнень.

Застосування протепфлазиду у комплексі імунореабілітації хворих на РТМ сприяло нормалізації в системі ейкозаноїдів. Зокрема, відмічалось зниження рівня цАМФ до $19,2 \pm 0,1$ нмоль/л (при вихідному його значенні в основній групі $23,4 \pm 0,4$ нмоль/л; тобто в 1,22 рази; $P > 0,1$), тоді як у групі співставлення даний показник залишався, фактично, на вихідному рівні (складаючи $24,4 \pm 0,5$ нмоль/л при нормі $14,5 \pm 0,4$ нмоль/л; $P < 0,01$). Кратність різниці показника ПГ F2a від норми в основній групі складала 1,7 рази (при вихідному значенні $1,82 \pm 0,02$ нг/мл; $P < 0,01$) та у групі співставлення - 1,3 рази ($P < 0,05$) при нормі $0,90 \pm 0,07$ нг/мл.

Протягом наступних 2-5 років диспансерного нагляду у 55 (70,5%) пацієнток, які в комплексі реабілітаційних заходів використовували протепфлазид, мало місце подальше покращання, а в низці випадків (12 - 15,4%) – і відновлення біохімічних показників. Це супроводжувалося більш значущою позитивною динамікою клінічних показників саме у пацієнток основної групи, що проявлялося утворенням більш сприятливого фону для продовження променевої терапії, зниженням числа післяпроменених ускладнень, більш скорішим відновленням загального стану хворої і бажанням приступити до звичайного життя у суспільстві. Проведення аналізу виживання на підставі даних Луганського лікарняного канцер реєстру за допомогою автоматизованої системи з урахуванням міжнародного стандарту показав, що запропонований спосіб імунореабілітації може дати підвищення загального та безрецидивного п'ятирічного виживання хворих на РТМ, які отримали хірургічне та комбіноване лікування.

Л і т е р а т у р а

1. Антіпова С.В. Рак тіла матки (епідеміологія, патогенез, клініка, лікування, реабілітація). - Харків; Луганськ, 2001. - 505 с.
2. Бохман Я.В., Ливишці М.А., Винокуров В.Л. Новые подходы к лечению гинекологического рака. СПб.: Гиппократ. – 1993. – 225 с.
3. Гааль Э., Медьеші Г., Верецкей Л. Электрофорез в разделении биологических макромолекул: Пер. с англ. - М.: Мир, 1982. - 448 с.
4. Гаврилова В.Б., Мишкоруудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лаборат. дело. - 1983. - №3. - С. 33-36.
5. Захарова Н.Б., Рубин В.И. Тонкослойная хроматография адениловых нуклеотидов эритроцитов на пластинках Силуфол // Лаборат. дело. - 1980. - № 12. - С. 735-738.
6. Козаченко В.П., Баринов В.Р. Рак эндометрия - диагностика и лечение // Онкология 2000: Тезисы II съезда онкологов стран СНГ. - Киев, 2000. - П. 1021.
7. Коробейникова Э.Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой // Лаборат. дело. - 1989. - № 7. - С. 8-10.
8. Протепфлазид: Информационные материалы по свойствам и методикам применения. - Киев, 2002. - 69 с.
9. Чевари С., Андял Т., Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение // Лаборат. дело. - 1991. - № 10. - С.9-13.