

А.І. Дацун

Івано-Франківський  
державний медичний  
університет, Івано-  
Франківськ, Україна

**Ключові слова:** *резектабельний рак прямої кишки, передопераційна крупно-фракційна променева терапія, синглетно-киснева терапія, ентеросорбенти, результати лікування.*

## РОЛЬ СОРБЦІЙНО-ДЕТОКСИКАЦІЙНОЇ ТА СИНГЛЕТНО-КИСНЕВОЇ ТЕРАПІЇ В ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РЕЗЕКТАБЕЛЬНИЙ РАК ПРЯМОЇ КИШКИ

**Резюме.** *Наведені безпосередні та віддалені результати клінічного рандомізованого дослідження, в яке включено 136 хворих на резектабельний рак прямої кишки. 68 з них (контрольна група) проводили стандартну передопераційну крупнофракційну гамма-терапію, іншим 68 (основна група) таку терапію проводили на фоні попередньої інгаляції та інтраректального введення синглетно-кисневої суміші, а також застосування ентеросорбції. Встановлено, що при застосуванні розробленої лікувальної технології досягнуто зниження частоти негативних реакцій організму з 7,4 до 2,9% при підвищенні загальної п'ятирічної виживаності з 66,1 до 79,3% порівняно з результатами при стандартному комбінованому лікуванні.*

### ВСТУП

Аналіз джерел науково-медичної інформації свідчить, що комбіноване лікування хворих на резектабельний рак прямої кишки (РПК) на сучасному етапі розвитку клінічної онкології стало стандартним методом [5]. У той же час у ряді публікацій відзначено, що застосування передопераційної крупно-фракціонованої променевої терапії (ПТ) супроводжується утворенням значної кількості токсичних метаболітів, а також знижує репаративні можливості оточуючих тканин та органів, що призводить до зростання числа перед- та післяопераційних ускладнень [7, 14, 15]. Тому для більш ефективного вирішення цієї актуальної проблеми необхідна розробка нових технологій, де лікувальні зусилля повинні бути одночасно спрямовані як на максимальну девіталізацію злоякісних клітин, так і на попередження негативних наслідків протипухлинної терапії. З цією метою з успіхом може бути застосована ентеросорбція та синглетно-киснева терапія (СКТ) [7, 8]. Проте у комплексі лікувальних заходів при резектабельних формах РПК ці методи водночас не застосовували.

Мета дослідження — оцінка можливостей підвищення ефективності лікування хворих на резектабельний РПК шляхом включення до лікувальних програм цих інноваційних неспецифічних допоміжних засобів.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У протокол клінічного рандомізованого дослідження включені 136 пацієнтів з резектабельними (T2-3N0-2M0) новоутвореннями прямої кишки, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в Івано-Франківському обласному клінічному онкологіч-

ному диспансері протягом 1997–2003 рр. Контрольну групу становили 68 хворих, у яких застосовували стандартну передопераційну крупно-фракціоновану ПТ (5 сеансів по 5 Гр до СВД 25 Гр) з наступним хірургічним лікуванням. В основну групу увійшли також 68 хворих, яким перед кожним сеансом опромінення проводили інгаляцію синглетно-кисневої суміші протягом 3–7 хв, а також інтраректальне введення 0,5–0,7 л цієї суміші. У ці дні зранку, безпосередньо після проведення сеансу опромінення та ввечері хворі приймали по 4 болюси (1,8 г) ентеросорбенту «Белосорб П» виробництва Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України. Опромінення хворих проводили на гамма-терапевтичному апараті АГАТ Р<sub>1</sub>, а сеанси СКТ — за допомогою апарата фірми «Valkion» (Швеція).

За основними прогностичними факторами: статеві-віковим складом, розподілом хворих за локалізацією, гістологічною структурою новоутворень та обсягом виконаних оперативних втручань суттєвих відмінностей у порівнюваних групах не відзначали.

Для оцінки об'єктивного статусу хворих та безпосередніх результатів лікування застосовували стандартні фізикальні, клініко-лабораторні та інструментальні дослідження. Для оцінки функціонального стану печінки визначали активність ключового ферменту циклу сечовиноутворення — аргінази (АРГ) та найбільш чутливого ферменту, що відображає білково-синтезуючу функцію органу, псевдохолінестерази (ПХЕ). Рівень ендотоксемії оцінювали за вмістом середньо-молекулярних пептидів [2, 11]. Для оцінки інтенсивності процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) визначали рівень

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

дієнових кон'югатів (ДК) та малонового діальдегіду (МДА). Стан системи антиоксидантного захисту (САОЗ) оцінювали шляхом визначення активності каталази (АК), церулоплазміну (ЦП) та насиченості трансферином (ТР) сироватки крові [6]. Вивчення лікувального патоморфозу виконано за допомогою комплексу морфологічних методів, що включають гістологічні та електронно-мікроскопічні дослідження; при цьому кількісна оцінка проведена згідно з методикою [3]. Розрахунок виживаності хворих станом на 01.01.2005 р. проводили інтервальним методом побудови таблиць доживання, а оцінку їх достовірності — за критерієм Фішера [1]. Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням програми Microsoft Excel 2002.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати спостережень свідчать (табл. 1), що застосування сорбційної детоксикації при проведенні крупно-фракціонованої ПТ на фоні СКТ сприяло зниженню частоти розвитку негативних реакцій організму на дію іонізуючого гамма-опромінення (2,9 проти 7,4% при стандартній інтенсивній ПТ), а також зростанню частки сфінктерзберігаючих операцій (75,0 проти 71,1% відповідно). Аналізуючи особливості перебігу післяопераційного періоду, слід відзначити, що застосування розробленої методики дозволило знизити у 1,8 раза частоту розвитку ускладнень гнійно-запального характеру (5,9 проти 10,9% при стандартній ПТ). Це важливе значення, оскільки саме зростання частоти даного виду ускладнень стримує застосування ПТ при первинно-резектабельних формах РПК.

Таблиця 1  
Безпосередні результати лікування хворих на РПК

Критерії ефективності	Групи	
	Контрольна	Основна
Частота розвитку негативних реакцій при проведенні протипухлинної терапії, %	7,4	2,9
Частка сфінктерзберігаючих операцій, %	71,1	75,0
Частота післяопераційних ускладнень, %	32,4	23,5
Частота гнійно-запальних ускладнень, %	10,9	5,9
Післяопераційна смертність, %	5,2	2,3

В обґрунтуванні переваг розробленої методики неoad'ювантної терапії важливу роль відіграли і результати біохімічних досліджень. Зокрема встановлено (рис. 1), що використання крупно-фракціонованої ПТ зумовлює суттєве посилення катаболізму білків, про що свідчить зростання в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) активності АРГ ( $0,433 \pm 0,023$  проти  $0,371 \pm 0,020$  мкмоль/0,1 мл крові на початку лікування) та зниження в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) активності ПХЕ ( $75,32 \pm 2,31$ ,  $90,95 \pm 2,50$  мккат/л). У той же час при проведенні неoad'ювантної протипухлинної терапії за розробленою нами методикою суттєвих змін активності досліджуваних ферментів у сироватці крові не відзначали.

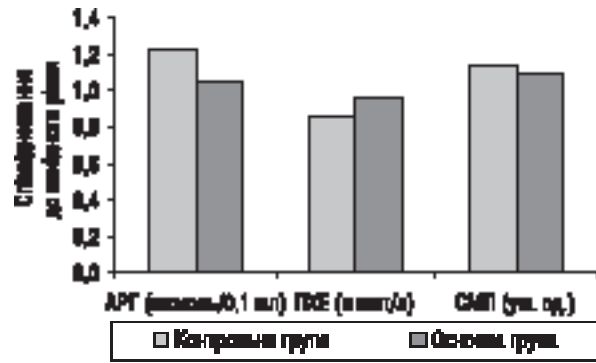


Рис. 1. Активність печінкових ферментів та вміст токсичних метаболітів по закінченні доопераційної протипухлинної терапії у хворих на РПК

Основним механізмом канцеростатичної дії ПТ, як відомо, є ініціація вільно-радикальних процесів, у той же час, оскільки ці речовини здатні пошкоджувати біомембрани не тільки злоякісних клітин, але й клітин здорових тканин та органів, даному аспекту приділили особливу увагу. Результати досліджень свідчать (рис. 2), що у хворих, яким проводили традиційну передопераційну крупно-фракціоновану ПТ, відзначали підвищення вмісту первинних (ДК) та кінцевих продуктів ПОЛ (МДА), а також значну перенапругу САОЗ. У хворих основної групи, де передопераційне гамма-опромінення проводили на фоні СКТ та сорбційної ентеральної детоксикації, суттєво підвищився вміст тільки первинних продуктів ПОЛ. Рівень ДК зріс з  $0,52 \pm 0,05$  до  $0,69 \pm 0,03$  ум. од., а вміст МДА підвищився незначно ( $4,86 \pm 0,23$  проти  $4,42 \pm 0,32$  мкмоль/л на початку лікування). Зміни досліджуваних компонентів САОЗ носили характер компенсаторної перенапруги.

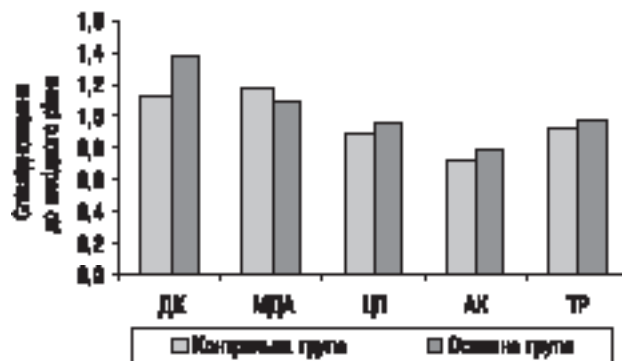


Рис. 2. Зміни вмісту продуктів ПОЛ та активності компонентів антиоксидантної системи після завершення протипухлинної терапії у хворих на РПК

Ці дані свідчать, що застосування СКТ посилює інтенсивність процесів ПОЛ, однак найбільш токсичні кінцеві продукти метаболізму поглинаються активними поверхнями ентеросорбенту, що запобігає їх масивному надходженню у портальний кровообіг та дозволяє зберегти основні функціональні можливості найбільш важливого органу фізіологічної детоксикації — печінки і таким чином розірвати одне із основних хибних кіл поглиблення синдрому ендогенної інтоксикації [10].

При проведенні комбінованого лікування об'єктивна оцінка його ефективності неможлива без детального вивчення морфологічного субстрату захворювання, оскільки це дає змогу не тільки виявити переваги того чи іншого методу передопераційної протипухлинної терапії, але й розширити наші уявлення про основні механізми реалізації її ефекту. Певні відмінності відмічені вже при аналізі гістологічних препаратів новоутворень, який показав, що при проведенні стандартної інтенсивної ПТ ознаки пошкодження пухлинних клітин виявляють головним чином у зрізах, виготовлених з периферійної зони, а в їх центральних ділянках патоморфологічна картина суттєво не відрізняється від відповідної при відсутності застосування ПТ. На противагу цьому при проведенні опромінення на фоні СКТ з застосуванням сорбційної детоксикації патоморфологічні перебудови відзначають як у периферійних, так і у центральних ділянках новоутворень.

Значно доповнювало результати патогістологічних досліджень вивчення ультраструктури видалених новоутворень. Зокрема при електронно-мікроскопічному дослідженні ультратонких зрізів пухлинної тканини після проведення опромінення на фоні СКТ з застосуванням сорбційної детоксикації (рис. 3) у цитоплазмі ракових клітин відзначали велику кількість різних за розмірами вакуолей з залишками мембран, що вказувало на їх мітохондріальне походження, а у окремих, відносно збережених мітохондріях, кристи вкорочені або звивисті. Виявлені глибокі порушення структури мітохондріального апарату пухлинних клітин при застосуванні розробленої нами методики антибластомної терапії є вкрай важливими, оскільки саме вони ключові у процесах гальмування їх проліферативної активності, яка не може здійснюватися без адекватного забезпечення реакцій біосинтезу. З метою об'єктивізації ефекту застосованих методик протипухлинної терапії нами проведена кількісна оцінка ступеня девіталізації паренхіматозного компоненту новоутворень (рис. 4). Як бачимо, у контрольній групі, де застосовували стандартну інтенсивну ПТ, основну частку (32,4%) становили випадки другого ступеня лікувального патоморфозу, коли репродуктивну здатність зберігали від 50 до 70% пухлинних клітин. У основній групі, де опромінення проводилося на фоні СКТ з застосуванням сорбційної детоксикації, переважали ( $p < 0,05$ ) випадки третього ступеня лікувального патоморфозу (42,6%), коли за даними комплексних патоморфологічних досліджень ознаки життєздатності зберігали не більше 50% злоякісно-трансформованих клітин.

Найбільш важливим фактом є те, що достатньо високу ефективність запропонованої методики підтверджують віддалені наслідки лікування (рис. 5). Її використання дозволило у радикально оперованих пацієнтів покращити показники загальної п'ятирічної виживаності на 13,2% порівняно до даних при стандартному комбінованому лікуванні (79,3 проти 66,1% при  $F = 3,9$ ;  $p < 0,05$ ).

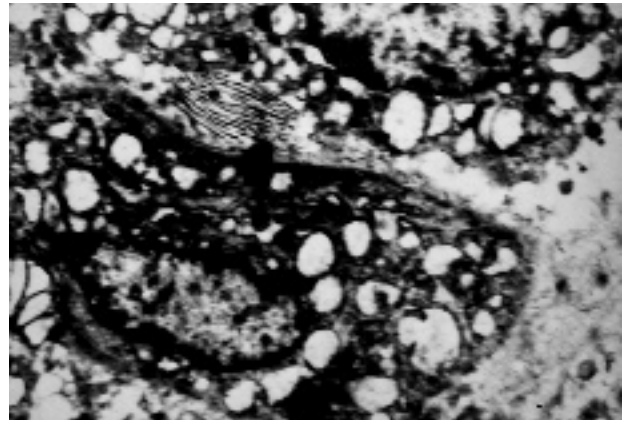


Рис. 3. Ультраструктура пухлинної тканини після проведення інтенсивної ГТ у дозі 25 Гр на фоні СКТ із застосуванням ентросорбції у хворих на РПК.

В обох поряд розташованих ракових клітинах ядра неправильної форми, хроматин сконденсований в окремі грудочки і нерівномірно розподілений в нуклеоплазмі з переважною концентрацією біля каріолеми, у цитоплазмі значна кількість різних за розмірами вакуолей, зовнішні клітинні мембрани чітко не візуалізуються, міжклітинні проміжки розширені. Електронна мікрофотографія. Зб.: x9600

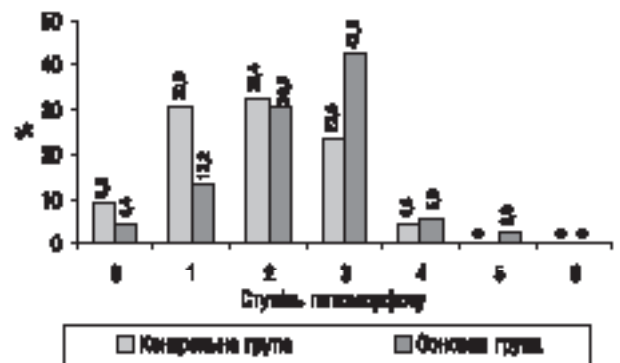


Рис. 4. Вплив нових лікувальних технологій на вираженість девіталізації паренхіматозного компоненту новоутворень прямої кишки

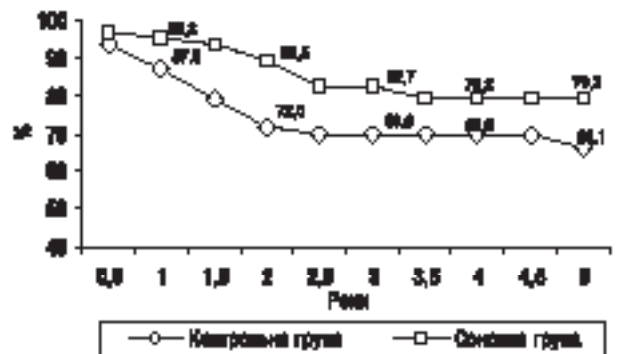


Рис. 5. Показники спостережуваної виживаності хворих на РПК при радикальному лікуванні

Таким чином, отримані безпосередні та віддалені результати свідчать про високу ефективність розробленої технології лікування хворих на резектабельній РПК та дають можливість рекомендувати її як методику вибору у спеціалізованих лікувальних закладах.

Подальші перспективи покращання результатів слід шукати у оптимізації схем ад'ювантної терапії, які будуть ґрунтуватися на використанні вітчизняних інноваційних засобів сорбційної детоксикації та корекції основних ланок порушеного гомеостазу, а також методів біотерапії [4, 12, 13]. У зв'язку з чим виникла необхідність організації багаточентрових досліджень.

## ВИСНОВКИ

1. Застосування сорбційної детоксикації при проведенні крупно-фракціонованої ПТ на фоні СКТ сприяло зниженню частоти розвитку негативних реакцій організму на дію іонізуючого опромінення (2,9 проти 7,4%), а також не супроводжувалося прогресуванням біохімічних ознак синдрому ендогенної інтоксикації.

2. Встановлено, що при проведенні крупно-фракціонованої ПТ на фоні СКТ ключовими механізмами у процесах гальмування проліферативної активності пухлинних клітин є порушення структури їх мітохондріального апарата.

3. Застосування розробленої методики неоад'ювантної протипухлинної терапії дозволило на 13,2% покращити у порівнянні з стандартним комбінованим лікуванням загальну п'ятирічну виживаність (79,3 проти 66,1%,  $F = 3,9$ ;  $p < 0,05$ ).

4. Отримані безпосередні та віддалені результати свідчать про високу ефективність розробленої технології лікування хворих на резектабельний РПК та можливість рекомендації її застосування як методики вибору у спеціалізованих лікувальних закладах нашої країни.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Березкин ДП. Изучение выживаемости и индивидуальный прогноз при злокачественных опухолях. В: Общая онкология. Ленинград: Медицина, 1989: 608–32.
2. Габриэлян НИ, Дмитриев АА, Кулаков ГП. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях. Клиническая медицина 1981; 10: 38–42.
3. Галахин КА, Курик ЕГ. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей пищеварительного тракта. К.: Книга плюс, 2000. 176 с.
4. Гунина ЛМ, Литвиненко АА. Детоксикационный эффект энтеросгеля при полихимиотерапии больных с распространенными опухолями брюшной полости. В: Биосорбционные методы и препараты в профилактической та лікувальній практиці. К.: ЛОГОС, 1997: 31–3.
5. Кикоть В, Колесник Е, Сорокин Б, Кондрацкий Ю. Приоритетные направления в лечении больных раком прямой кишки. Экспериментальная онкология 2000; 22 (Suppl 1): A 737.

6. Клименко АО, Тігов П, Волошинський ОВ. Інтенсивність перекисного окислення ліпідів у хворих із синдромом гострого легеневого пошкодження в процесі традиційної інтенсивної терапії. Галікарський вісник 2002; 9 (1): 55–7.

7. Николаев В, Сахно Л. Углеродные сорбенты в онкологии. Доктор 2003; 4: 38–41.

8. Орел ВЕ. Синглетно-кислородная терапия. Клиническая хирургия 1997; 1: 47–8.

9. Сенютович РВ, Гонца АО, Штерк П та ін. Комбінована і комплексна терапія раку прямої кишки. Чернівці: Місто, 2002. 226 с.

10. Уманский МА, Пинчук ЛБ, Пинчук ВГ. Синдром эндогенной интоксикации. К.: Наукова думка, 1979. 204 с.

11. Храмов ВА, Островский ОВ, Храмова ВВ, Негода ВВ. Усовершенствованный метод определения аргиназы в сыворотке крови. Вопросы медицинской химии 1984; 30 (3): 135–7.

12. Чехун ВФ, Кулик ГІ, Триндяк ВП, Годор ІМ. Молекулярно-біологічні аспекти структурно-функціонального стану клітинної поверхні як основа розвитку нової стратегії терапії раку. Онкологія 2002; 4 (1): 4–8.

13. Чехун ВФ, Шинкаренко ЛН, Заболотный ДИ и др. Новая группа биологических препаратов на основе *Lactobacillus Delbrueckii*. Онкология 2004; 6 (Приложение): 28–9.

14. Dahlberg M, Stenborg A, Pahlman L, Glimelius B. Cost-effectiveness of preoperative radiotherapy in rectal cancer: results from the Swedish Rectal Cancer Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54 (3): 654–60.

15. Marijnen CA, Kapiteijn E, van de Velde CJ, et al. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. J Clin Oncol 2002; 20 (3): 817–25.

## SORPTION/DETOXIFICATION AND SINGLET OXYGEN THERAPY AS A MEANS TO OPTIMIZE TREATMENT SCHEDULES IN RESECTABLE RECTAL CANCER

A.I. Datsun

**Summary.** Immediate and remote outcomes of a randomized study are presented that included 136 patients with resectable rectal cancer. Out of this number, a standard pre-surgery large-fractional gamma-therapy was applied in 68 patients (control group), and the same therapy in the remaining 68 patients (main group) was preceded by inhalation and intra-rectal application of a singlet oxygen mixture as well as enterosorption. This new treatment technology was found to decrease the rate of adverse responses from 7.4 to 2.9%. At the same time, it increases the five-year survival rate from 66.1 to 79.3% compared to a standard combined treatment.

**Key Words:** resectable rectal cancer, pre-surgery large-fractional radiation therapy, singlet oxygen therapy, enterosorbents, treatment outcomes.