

С.В. Антіпова

Луганський державний
медичний університет,
Український науковий центр
АМН України, Луганськ,
Україна

Ключові слова: рак тіла матки,
комбіноване лікування,
інтерферон альфа-2b, ербісол.

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ПРИ КОМБІНОВАНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА РАК ТІЛА МАТКИ

Резюме. Вивчено ефективність застосування інтерферону альфа-2b та ербісолу у комбінованому лікуванні хворих на рак тіла матки (РТМ) з урахуванням динаміки показників перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та системи антиоксидантного захисту (АОЗ). Встановлено, що допоміжне лікування із застосуванням цих препаратів сприяє нормалізації процесів ПОЛ і системи АОЗ, зменшенню кількості ускладнень лікування та підвищенню загальної і безрецидивної п'ятирічної виживаності хворих.

Як свідчить клінічний досвід, важливим принципом у виборі методу лікування хворих на рак тіла матки (РТМ) є індивідуалізація, заснована на об'єктивних клінічних, морфологічних і рентгенологічних даних. Основними у виборі методу лікування є дані про локалізацію пухлини, її гістологічну структуру і ступінь диференціювання, вірогідність розвитку регіонарних метастазів. Але різні клінічні ситуації, які змінюються під час лікування, не завжди вкладаються у певні схеми. Основним методом лікування раку ендометрія залишається пангістеректомія або поширена екстирпація матки з придатками [5]. Променева терапія, як правило, проводять перед і після операції хворим з високим ризиком розвитку рецидиву [5, 9], як самостійний метод — лише за наявності абсолютних протипоказань до хірургічного втручання, що частіше зумовлене тяжкими, некомпенсованими супутніми захворюваннями або поширенням пухлини на параметральну клітковину і вагіну.

Нерідко операційна травма безпосередньо стає причиною погіршення стану хворої, а необхідна в подальшому променева терапія може ще більше ускладнити клінічну ситуацію. Нами раніше було встановлено, що у хворих на РТМ ще до операції виявляють суттєві порушення імунологічних та біохімічних показників, які майже в 47–50% випадків посилюються у ранній післяопераційний період та під час променевої терапії [1, 3, 4]. Викладене обґрунтовує доцільність використання в комбінованому лікуванні хворих на РТМ препаратів, що можуть зменшити вираженість таких порушень.

Раніше виявлено певну ефективність рекомбінантного інтерферону альфа-2b у лікуванні хворих онкологічного профілю, що проявлялось зниженням загальнотоксичних та підсиленням протипухлинних ефектів специфічної терапії, подовженням безрецидивного періоду і тривалості життя хворих на рак яєчників або молочної залози, зляккісну меланому шкіри,

рак нирок, сечового міхура [6]. Іншим препаратом, що привернув нашу увагу, був ербісол, який має значну імуномодулювальну та гепатопротекторну дію, стимулює регенерацію ушкоджених тканин завдяки активації синтезу білка та нуклеїнових кислот; позитивно впливає на показники обміну речовин та виявляє радіопротекторний ефект [8, 12]. Застосування цього препарату вважається нам доцільним для захисту печінкової паренхіми у хворих онкологічного профілю, які приймають багато ліків та яким проводять променеву терапію [2, 3]. Ми також брали до уваги отримані в експерименті дані щодо високої ефективності поєднаного застосування цих препаратів.

Метою роботи було вивчення ефективності комбінації інтерферону альфа-2b та ербісолу у комбінованому лікуванні хворих на РТМ з урахуванням динаміки показників перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та системи антиоксидантного захисту (АОЗ).

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під нашим спостереженням були 94 пацієнтки віком від 45 до 65 років з клінічним, підтвердженим морфологічно, діагнозом РТМ (основна група): I клінічної стадії — 42 (44,7%), II стадії — 39 (41,5%), III стадії — 13 (13,8%). Пацієнткам основної групи як додатковий метод лікування в післяопераційний період призначали комбінацію інтерферону альфа-2b (по 1 000 000–2 000 000 МО на добу протягом 10–14 днів) та ербісолу (по 2 мл 1–2 рази на добу протягом 15–20 діб залежно від тяжкості перебігу захворювання і стану хворої). До групи порівняння ввійшли 63 хворих на РТМ, яким не проводили комбінованого лікування: РТМ I клінічної стадії діагностовано у 29 (46,0%), II стадії — у 27 (42,9%), III стадії — у 7 (11,1%). Виявлено супутню патологію: у 55,8% пацієнток — ожиріння II–III ступеня, у 38,1% — артеріальну гіпертензію, у 15,9% — цукровий діабет. Основна та група порівняння були рандомізовані за віком

хворих, клінічною стадією РТМ. Всім хворим проведено хірургічне лікування відповідно до стадії РТМ, надалі 76 (80,8%) пацієнткам основної та 45 (71,4%) групи порівняння — променевою терапією за загальноприйнятими схемами.

Активність ПОЛ оцінювали за вмістом у крові маломолекулового діальдегіду (МДА) — кінцевого метаболіту ПОЛ [7] та дієнових кон'югатів (ДК) — проміжних продуктів ПОЛ [10]. Стан системи АОЗ оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД) у крові та каталази (КТ) в еритроцитах, яку визначали спектрофотометрично [11]. Розраховували інтегральний індекс Φ , що відбиває стан системи АОЗ та інтенсивність ПОЛ, за формулою $\text{СОД} \cdot \text{КТ} / \text{МДА}$ [11]. Аналізуючи результати біохімічних тестів, враховували наявність супутніх захворювань, особливо таких, які здатні спричинити виражені розлади метаболізму (цукровий діабет, ожиріння та ін.). Біохімічні показники у межах норми отримані під час обстеження 105 здорових жінок, які постійно мешкали в Донбаському регіоні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих на РТМ ще до початку лікування встановлене істотне підвищення вмісту ДК і МДА в сироватці крові. Так, у 134 хворих (85,4% загального числа обстежених) рівень ДК зростав у середньому в 2,8 разу — до $28,3 \pm 2,1$ ммоль/л (у нормі $10,1 \pm 0,4$ ммоль/л; $p < 0,01$); у решти 23 (14,6%) пацієнток він змінювався менш значно і, як правило, не виходив за межі норми. Середнє значення даного показника складало $27,1 \pm 1,3$ ммоль/л ($p < 0,01$). Відзначено також зростання концентрації МДА у сироватці крові — у порівнянні з нормою ($3,7 \pm 0,3$ ммоль/л) в середньому у 2,5 разу ($p < 0,001$). У 15,9% із загального числа обстежених підвищення концентрації МДА було незначним; в середньому вона становила $4,12 \pm 0,2$ ммоль/л ($p > 0,05$). Переважно це були хворі на РТМ I клінічної стадії без супутньої патології. У 20,4% хворих (переважно на РТМ II стадії) рівень МДА зростав у 3,2 разу — до $10,9 \pm 1,2$ ммоль/л ($p < 0,001$). Максимальне підвищення концентрації метаболітів ПОЛ відзначено у хворих на РТМ III клінічної стадії. В низці таких спостережень рівень ДК порівняно з нормою підвищився у 4,4 разу ($p < 0,001$), а МДА — майже у 6 разів ($p < 0,001$). Як правило, таку високу активність ПОЛ відзначали за наявності супутнього цукрового діабету та хронічної патології гепатобіліарної системи.

Суттєві зміни активності антиоксидантної ємності крові виявили у 142 (90,4%) пацієнток. У 138 (87,9%) із них спрямованість змін активності СОД і КТ була

паралельною, як правило, в бік зменшення — $19,4 \pm 0,8$ мг/Нб (у нормі — $28,7 \pm 1,1$ МО мг/Нб; $p < 0,01$) та 288 ± 14 МО мг/Нб (у нормі — 380 ± 22 МО мг/Нб; $p < 0,05$). У 8,3% пацієнток, навпроти, відзначалося чітко виражене підвищення активності як КТ, так і СОД (в середньому в 1,6 і 1,4 разу відповідно); здебільшого це були хворі на РТМ I клінічної стадії. Ймовірно, зростання активності ферментів системи АОЗ можна розцінити як мобілізацію компенсаторних реакцій у відповідь на посилення процесів ПОЛ. У 3,8% жінок виявлено різноспрямовані зміни активності цих ферментів. При цьому активність каталази, як правило, дещо зростала ($399,2 \pm 0,6$ МО мг/Нб, $p > 0,05$) порівняно з нормою, а показник СОД мав тенденцію до зниження. Індекс Φ , незважаючи на різний ступінь змін активності ферментів системи АОЗ, у всіх обстежених жінок був вірогідно зниженим ($p < 0,001$ порівняно з нормою); у 2 хворих, які померли (група порівняння), — знижений до 100 (у нормі — 2974 ± 33).

Під час комбінованого лікування з застосуванням традиційних засобів (група порівняння) стан хворих поступово поліпшувався, у 42 (66,7%) із них показники ПОЛ та активність ферментів системи АОЗ мали тенденцію до покращання, але з початком променевої терапії у 35 (55,6%) — знову посилювалися процеси ПОЛ та знижувалася активність СОД і КТ (таблиця), що може свідчити про зрив компенсаторних реакцій організму та подальше ураження клітинних біомембран. Ретроспективний аналіз виявив наявність більш частого рецидивування захворювання саме серед таких жінок. В основній групі на час закінчення лікування відзначалася більш позитивна динаміка показників. Так, середнє значення вмісту МДА становило $4,5 \pm 0,4$ ммоль/л, що в 1,9 разу нижче, ніж у групі порівняння, а ДК — $7,6 \pm 0,3$ ммоль/л, тобто в 1,4 разу нижче (див. таблицю). У групі порівняння рівень метаболітів ПОЛ після лікування знизився в 1,7 разу, в основній групі — у 2,5 разу ($p < 0,01$).

В основній групі також відбувалося більш виражене покращання стану системи АОЗ. Зокрема, на час закінчення лікування із застосуванням комбінації інтерферону альфа-2b та ербісолу достовірно зросла активність як КТ, так і СОД. У групі порівняння вірогідної відмінності цих показників до та після лікування не виявлено.

У групі порівняння подальше зростання вмісту метаболітів ПОЛ в ранній післяопераційний період поєднувалося з більш тривалим загальним нездужанням, головним болем, підвищенням температури тіла та слабкістю, сповільненням загоєння рани, а також із

Таблиця

Динаміка показників ПОЛ і АОЗ ($M \pm m$) у хворих на РТМ

| Показник | Основна група (n = 94) | | Група порівняння (n = 63) | | p ¹ |
|---------------|------------------------|-------------------------|---------------------------|-----------------------|----------------|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування | |
| МДА, ммоль/л | $10,6 \pm 0,5$ | $4,5 \pm 0,4^{***}$ | $10,8 \pm 0,5$ | $6,8 \pm 0,4^*$ | $< 0,05$ |
| ДК, ммоль/л | $18,8 \pm 0,9$ | $7,6 \pm 0,3^{***}$ | $18,5 \pm 0,8$ | $10,9 \pm 0,5^{**}$ | $< 0,01$ |
| КТ, МО мг/Нб | $285,0 \pm 16,0$ | $322,0 \pm 11,0^*$ | $279,0 \pm 14,0$ | $296 \pm 12,0$ | $< 0,05$ |
| СОД, МО мг/Нб | $15,6 \pm 1,5$ | $25,8 \pm 2,2^{**}$ | $14,9 \pm 1,6$ | $19,5 \pm 1,5$ | $< 0,05$ |
| Φ | $419,0 \pm 12,0$ | $1846,0 \pm 19,0^{***}$ | $385,0 \pm 12,0$ | $849,0 \pm 13,2^{**}$ | $< 0,05$ |

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ у порівнянні показників у групі до та після лікування;

¹ p — достовірність відмінностей між показником після лікування в основній групі та в групі порівняння.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

розвитком гнійно-запальних ускладнень. В основній групі кількість ускладнень у ранній післяопераційний період та під час променевої терапії була в 2,7 разу меншою, а післяопераційний ліжко-день скоротився в середньому на $12,6 \pm 0,3$ доби. Знизилася частота віддалених наслідків і ускладнень променевої терапії, які відзначали лише у 3 (3,2%) пацієнток основної групи, тоді як у групі порівняння — у 12 (19,1%). Результати аналізу виживаності за даними Луганського лікарняного канцер-реєстру за допомогою автоматизованої системи з урахуванням міжнародного стандарту свідчать, що застосування запропонованого способу допоміжного лікування може підвищити показник загальної та безрецидивної 5-річної виживаності хворих на РТМ після хірургічного та комбінованого лікування. На нашу думку, наведені дані доцільно враховувати у розробленні лікувально-реабілітаційних заходів у жінок, хворих на РТМ.

ВИСНОВОК

1. У більшості хворих на РТМ I–III стадії підвищується активність ПОЛ та знижується антиоксидантний потенціал крові; в 55,6% випадків зазначені біохімічні порушення посилюються в ранній післяопераційний період та під час променевої терапії.

2. Введення до схем післяопераційного лікування хворих інтерферону альфа-2b та ербісолу достовірно коригує біохімічні показники, покращує перебіг післяопераційного періоду, зменшує кількість ускладнень, та сприяє покращанню віддалених результатів лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антіпова СВ. Імунокоригуюча дія циклоферону та тимогену у хворих на рак тіла матки. Лік справа 2000; (7–8): 100–4.
2. Антіпова СВ. Застосування нового українського препарату ербісолу в корекції імунних та метаболічних порушень у хворих на рак тіла матки. Реєстр галузевих нововведень. Київ: 2000; (12–13): № 174/13/00 94.
3. Антіпова СВ. Патогенетична значущість ендогенної інтоксикації, порушень енергетичного метаболізму та мікрогемодинаміки у хворих на рак тіла матки та їх корекція ербісолом та ентеросорбентами. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб наук праць. Київ, Луганськ, Харків, 2000; 3 (29): 117–21.
4. Антіпова СВ. Рак тіла матки (епідеміологія, патогенез, клініка, лікування, реабілітація). Харків, Луганськ, 2001. 505 с.
5. Бохман ЯВ, Лившиц МА, Винокуров ВЛ. Новые подходы к лечению гинекологического рака. СПб.: Гиппократ 1993. 225 с.

6. Воронцова АЛ. Вспомогательная терапия при онкопатологии: опыт применения отечественного рекомбинантного интерферона — лаферона. Онкология 2000. Тез II съезда онкологов стран СНГ. Киев, 2000. 223.

7. Гаврилова ВБ, Мишкорудная МИ. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. Лаб дело 1983; (3): 33–6.

8. Ковешніков ОВ. Вплив ербісолу на клінічні та деякі імунологічні показники у хворих на жовчнокам'яну хворобу з фоновою патологією печінки. Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб наук праць. Київ, Луганськ, Харків, 2000; 1 (27): 210–20.

9. Козаченко ВП, Баринів ВР. Рак эндометрия — диагностика и лечение. Онкология 2000: Тез II съезда онкологов стран СНГ. Киев, 2000. 1021.

10. Коробейникова ЭН. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой. Лаб дело 1989; (7): 8–10.

11. Чевари С, Андял Т, Штрэнгер Я. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение. Лаб дело 1991; (10): 9–13.

12. Шипулин ВП, Николаенко АН, Фомина АА. Оценка эффективности нового отечественного препарата «Эрбисол» у больных хроническим гепатитом. Врачеб дело 1995; (1–2): 55–9.

CORRECTION OF LIPID PEROXIDE OXIDATION AND ANTI-OXIDANT PROTECTION DETERIORATIONS IN COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH UTERINE CARCINOMA

S. V. Antipova

Summary. *The efficacy of interferon alpha-2b and erbisol administration in a combined treatment of patients with uterine carcinoma (UC) is studied with account for the changes in the indicators of lipid peroxide oxidation (LPO) and anti-oxidant protection (AOP). It is shown that the auxiliary treatment with the application of LPO and AOP reduced the number of complications and may increase the overall and relapse-free five-year survival rate.*

Key Words: uterine carcinoma, combined treatment, interferon alpha-2b, erbisol.

Адреса для листування:

Антіпова С.В.

91045, м. Луганськ, кв. 50-річчя Оборони Луганська, 1

Луганський державний медичний університет, відділ екологічної генетики і клінічної імунології УНЦ АМН України