

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ИНТОКСИКАЦИОННОМ СИНДРОМЕ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ III–IV СТАДИИ НА ФОНЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

В.А. Лебедева

*Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава
630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, e-mail: Smeh1961@yandex.ru*

Показано, что для направленной регуляции активности свободнорадикальных и аутоиммунных реакций у больных раком яичников III–IV стадии в процессе полихимиотерапии патогенетически обоснованным является использование препаратов, обладающих антиоксидантным и энтеросорбционным действием.

Ключевые слова: рак яичников, антиоксиданты, сорбенты, полихимиотерапия.

SUBSTITUTION THERAPY FOR STAGE III-IV OVARIAN CARCINOMA PATIENTS
WITH POLYCHEMOTHERAPY- INDUCED INTOXICATION SYNDROME

V.A. Lebedeva

Novosibirsk State Medical University

The use of drugs having antioxidant and enterosorption effects is pathogenetically justified for directed regulation of free radical and autoimmune reactions in patients with stage III-IV ovarian carcinoma.

Key words: ovarian cancer, antioxidant, sorbent, polychemotherapy.

Актуальной проблемой современной гинекологии является увеличение частоты злокачественных опухолей яичников, на долю которых приходится до 25 % новообразований женских половых органов. Стандартизованная заболеваемость в России в 2005 г. составляла 10,5 случая на 100 000 населения, смертность – 6,8 случая на 100 000 населения. В связи с бессимптомностью течения процесса в 70–80 % случаев выявляют распространенные (III–IV стадия) злокачественные опухоли яичников [1, 9].

Рак яичников (РЯ) является достаточно чувствительной опухолью к лечебному действию цитостатических препаратов. Однако возможности специфической терапии ограничены в связи с токсическими осложнениями и выраженными нарушениями метаболических функций на уровне целостного организма. При полихимиотерапии злокачественных новообразований отмечается активация реакций перекисного окисления липидов. Действие перекисных продуктов в этих условиях проявляется в увеличении ионной проницаемости мембран, разобщении окислительного фосфорилирования, нарушении структуры и функции митохондрий, рибосом, снижении активности мембраносвязанных ферментов, а также в активации аутоиммунных и аутолитических процессов, усилении клеточной пролиферации и т.д. [3, 4, 8]. Такие изменения, происходящие в организме больных

РЯ III–IV стадии, потенцируют возникновение побочных токсических эффектов и осложнений проводимой полихимиотерапии (ПХТ). Поэтому возникает необходимость разработки новых научно-обоснованных подходов для ПХТ рака яичников, основанных на использовании в схеме комплексного лечения препаратов, обладающих антиоксидантными и энтеросорбционными свойствами [2, 5, 6].

Цель исследования

Разработать и обосновать подходы к направленной регуляции перекисного окисления липидов у больных раком яичников III–IV стадии в динамике полихимиотерапии с использованием препаратов, обладающих антиоксидантными (аевит, убинон, аскорбиновая кислота) и сорбционными (энтеросгель) свойствами.

Материал и методы

Материалом для исследования послужила кровь 82 пациенток, страдавших раком яичников III–IV стадии. Возраст больных колебался от 18 до 75 лет (средний возраст $58,5 \pm 1,15$ года), проживающих в Новосибирской области и г. Новосибирске. Всем больным проведено клиническое обследование, выполнены общие анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови (общий белок, альбумины, холестерин, триглицериды, мочевины, АСТ, АЛТ, электролиты

Na и K). Клинический диагноз у обследуемых больных верифицировался при комплексном клиническом обследовании, с использованием дополнительных методов исследования (УЗИ и компьютерная томография органов малого таза и брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки, ректовагинальное исследование). Окончательно диагноз устанавливался после гистологического подтверждения злокачественного процесса. В исследуемой группе больных у 4 пациенток гистологически подтверждена гранулёзноклеточная опухоль, в остальных случаях – диагностирована аденокарцинома. Курсы полихимиотерапии проводились по следующим схемам: СР (циклофосфамид – 750 мг/м² в/в 1 день; цисплатин – 75 мг/м² в/в 1 день); САР (циклофосфамид – 600 мг/м² в/в 1 день; цисплатин – 75 мг/м² в/в 1 день; доксорубин – 50 мг/м² в/в 1 день).

В комплекс лечебных мероприятий у больных раком яичников III–IV стадии с целью уменьшения токсических и прооксидантных эффектов цитостатических препаратов одновременно с началом курсов полихимиотерапии включили следующие препараты:

а) Аевит (суточная доза 600 mg per os), Убинон (суточная доза 300 mg per os.) и аскорбиновая кислота (витамин С) водный 5 % раствор – 5,0 мл в/м ежедневно в течение 14 дней;

б) гидрогель метилкремниевой кислоты – «Энтеросгель» (суточная доза 45 g per os) ежедневно в течение 14 дней.

Состояние реакций ПОЛ в крови оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови. Исследование показателей антиоксидантной защиты в крови включало:

- определение содержания жирорастворимых антиоксидантов (β-каротина, ретинола и α-токоферола) с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии в сыворотке крови.

- определение концентраций хелаторов ионов переменной валентности лактоферрина и церулоплазмينا проводилось на тест-системах «Лактоферрин - стрип D-4156» производства Вектор-Бест и по методу Н.А. Ravin в модификации С.В. Бестужевой, В.Г. Колб (1982) в сыворотке крови.

Анализ состояния гуморального звена иммунитета и аутоиммунных процессов оценивали

по содержанию циркулирующих иммунных комплексов методом жидкостной преципитации 4 % ПЭГ-600 (Константинова Н.А. и др., 1986), аутоантител к антигенам нативной и денатурированной ядерной ДНК (тест-система «ДНК-ТЕСТ»).

Исследование вышеперечисленных показателей проводили до и после проведения заместительной терапии. В работе использовались методы непараметрической статистики. Значимость различий вариационных рядов в связанных попарно выборках оценивалась с помощью U-критерия Вилкоксона–Манна–Уитни, корреляция показателей вычислялась по методу Спирмена. Анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ Statgrafics. Достоверным считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Современным методом регуляции активности окислительного стресса в организме у человека при различных заболеваниях внутренних органов воспалительной и невоспалительной природы считается заместительная антиоксидантная терапия [5–7, 9]. Поэтому нами для направленного регулирования активности окислительного стресса у больных раком яичников III–IV стадии дополнительно при проведении курсов ПХТ были использованы лекарственные препараты, обладающие выраженным антиоксидантным действием.

Больные раком яичников III–IV стадии, включенные в исследование, методом парного контроля были разделены на две группы. В первой группе больным во время проведения ПХТ дополнительно назначался Аевит и аскорбиновая кислота в указанных выше дозировках. Во второй группе пациентки дополнительно получали Убинон (6-Декапренил-2,3-диметокси-5-метил-1,4-бензохинон) или Ubequinon, Coenzym-Q). Продолжительность курса антиоксидантной терапии составила 14 дней.

При анализе полученных результатов показано, что у больных раком яичников III–IV стадии при приеме антиоксидантов, получаемых организмом как из природных источников (ретинол, токоферол и аскорбиновая кислота),

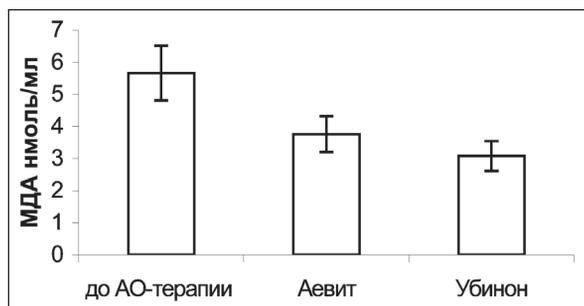


Рис. 1. Содержание МДА в сыворотке крови у больных раком яичников III–IV стадии при приеме антиоксидантов

так и эндогенного происхождения (убихинон), отмечается значительное снижение активности реакций ПОЛ в крови (рис. 1). Так, если исходный уровень МДА в сыворотке составлял $5,67 \pm 0,48$ нмоль/мл, то после приема Аевита и витамина С он достоверно ($p < 0,05$) снизился до $3,76 \pm 0,23$ нмоль/мл, а после приема Убинона – до $3,08 \pm 0,33$ нмоль/мл ($p < 0,05$).

При оценке влияния изучаемых препаратов на состояние жирорастворимого звена антиоксидантной системы (табл. 1) было обнаружено, что при назначении больным РЯ III–IV стадии в комплексной терапии Аевита и аскорбиновой кислоты отмечается достоверное ($p < 0,05$) увеличение в сыворотке крови β -каротина в 1,6

раза, ретинола и α -токоферола соответственно в 1,3 и 1,8 раза. В то же время прием Убинона сопровождается достоверным ($p < 0,05$) ростом в крови уровня α -токоферола в 1,7 раза, что, в свою очередь, может быть обусловлено способностью убихинона выступать в роли восстановителя и синергиста токоферола при регулировании гомеостатических процессов в организме.

При оценке другого звена антиоксидантной системы было установлено, что 14-дневный прием больными раком яичников III–IV стадии при ПХТ Аевита, аскорбиновой кислоты и Убинона не вызывает достоверных изменений уровня активности церулоплазмينا и лактоферрина в сыворотке крови. Однако при анализе степени влияния антиоксидантной терапии на активность иммунологических реакций было обнаружено (табл. 2), что у больных раком яичников III–IV стадии при использовании как Аевита, так и Убинона происходит достоверное ($p < 0,05$) снижение уровней аутоантител к нативной и денатурированной ядерной ДНК. В первом случае соответственно на 37,3 % и 45,3 %, во втором – на 53,6 % и 46,1 %.

Следовательно, дополнительное использование препаратов, обладающих антиоксидантными

Таблица 1

Содержание β -каротина, ретинола, α -токоферола в сыворотке крови у больных ($n = 18$) раком яичников III–IV стадии при ПХТ с дополнительным приемом антиоксидантов ($M \pm m$)

Показатели	До лечения	После лечения	
		Аевит	Убинон
β -каротин, мкг%	$20,2 \pm 2,48$	$32,5 \pm 2,55^*$	$22,7 \pm 2,89$
Ретинол, мкг%	$45,3 \pm 4,59$	$59,6 \pm 3,21^*$	$56,5 \pm 5,91$
α -токоферол, мг%	$0,83 \pm 0,06$	$1,49 \pm 0,10^*$	$1,41 \pm 0,18^*$

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с исходными показателями до АО терапии ($p < 0,05$).

Таблица 2

Содержание ЦИК, аутоантител к нативной и денатурированной ядерной ДНК в сыворотке крови у больных ($n = 18$) раком яичников III – IV стадии при приеме антиоксидантов ($M \pm m$)

Показатели	До лечения	После лечения	
		Аевит	Убинон
ЦИК, усл. ед.	$125,5 \pm 13,6$	$147,7 \pm 9,2$	$141,6 \pm 17,1$
ААТ к н-ДНК	$4,03 \pm 0,49$	$2,53 \pm 0,29^*$	$1,87 \pm 0,35^*$
ААТ к д-ДНК	$3,76 \pm 0,64$	$2,06 \pm 0,21^*$	$2,03 \pm 0,43^*$

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с исходными показателями до АО терапии ($p < 0,05$).

Таблица 3

Содержание β -каротина, ретинола, α -токоферола в сыворотке крови у больных ($n = 14$) раком яичников III–IV стадии до и после приема сорбента Энтеросгеля ($M \pm m$)

Показатели	До приема сорбента	После приема сорбента
β -каротин, мкг %	$28,0 \pm 3,53$	$25,7 \pm 1,58$
Ретинол, мкг %	$42,1 \pm 2,10$	$48,0 \pm 1,88^*$
α -токоферол, мг %	$0,94 \pm 0,07$	$1,11 \pm 0,06$

Примечание: * - различия статистически значимы по сравнению с исходными показателями до приема сорбента Энтеросгеля ($P < 0.05$).

Таблица 4

Содержание ЦИК, аутоантител к нативной и денатурированной ядерной ДНК в сыворотке крови у больных ($n = 14$) раком яичников III–IV стадии при приеме антиоксидантов ($M \pm m$)

Показатели	До приема сорбента	После приема сорбента
ЦИК, усл. ед.	$147,7 \pm 12,44$	$117,4 \pm 13,58$
ААТ к н-ДНК	$2,22 \pm 0,27$	$2,07 \pm 0,25$
ААТ к д-ДНК	$2,44 \pm 0,32$	$2,59 \pm 0,21$

ми свойствами, при проведении ПХТ у больных раком яичников III–IV стадии способствует не только регулированию активности окислительного стресса, но и оказывает существенное влияние на течение аутоиммунных реакций. Однако следует учитывать тот факт, что проведение многократных курсов химиотерапии ведет к резкому нарастанию степени эндогенной интоксикации за счет усиления процесса распада опухолевых клеток. У онкологических больных эндогенная интоксикация может быть обусловлена также нарушениями обмена белков, липидов, усилением катаболических процессов на фоне нарушения функции экскреторно-эвакуаторных систем, особенно при поражении печени. Поэтому в последнее время в лечебных мероприятиях по детоксикации и не только у онкологических больных стали широко использоваться энтеросорбенты: СУМС, СИАЛ-С, Энтеросгель и др. [2, 7]. Исходя из вышеизложенного, нами при проведении курсов ПХТ у больных раком яичников в схему лечения был дополнительно включен Энтеросгель, представляющий собой кремнийсодержащий энтеросорбент со встроенными в силоксановую матрицу металлами.

При оценке влияния Энтеросгеля на изучаемые параметры было установлено (рис. 2), что дополнительный прием энтеросорбента у больных раком яичников III–IV стадии на

фоне курса ПХТ сопровождается достоверным ($p < 0,05$) снижением активности реакций ПОЛ в крови. Так, если исходный уровень МДА в сыворотке составлял $4,95 \pm 0,62$ нмоль/мл, то после 14-дневного приема Энтеросгеля он стал равен $3,43 \pm 0,24$ нмоль/мл.

При анализе влияния Энтеросгеля на состояние жирорастворимого звена антиоксидантной системы (табл. 3) было обнаружено, что при использовании больными раком яичников III–IV стадии в комплексной терапии энтеросорбента отмечается достоверное ($p < 0,05$) увеличение в сыворотке крови ретинола.

При оценке другого звена антиоксидантной системы было установлено, что 14-дневный дополнительный прием больными раком яичников III – IV стадии при ПХТ Энтеросгеля не вызывает достоверный рост уровня активности лактоферрина в сыворотке крови.

При оценке влияния Энтеросгеля на активность иммунологических реакций (табл. 4) было установлено, что дополнительный прием больными раком яичников III–IV стадии при ПХТ энтеросорбента не вызывает достоверных изменений уровня ЦИК, аутоантител к нативной и денатурированной ядерной ДНК в сыворотке крови. Однако следует отметить, что величина аутоантител к нативной ядерной ДНК при использовании Энтеросгеля остается на исходном уровне, в то время как при ПХТ без приема энтеросорбента происходит ее достоверный рост.

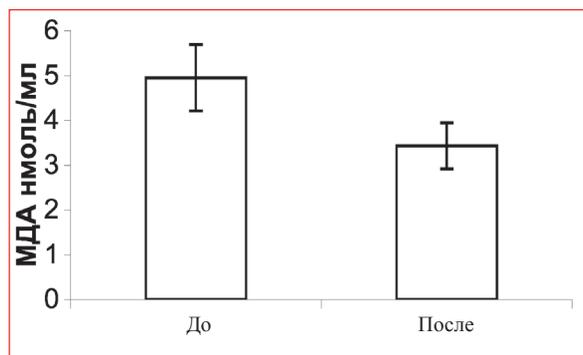


Рис. 2. Содержание МДА в сыворотке крови у больных раком яичников III–IV стадии до и после приема Энтеросгеля

Таким образом, используя энтеросорбент Энтеросгель у больных раком яичников III–IV стадии на фоне цитостатической терапии, удалось получить снижение активности реакции ПОЛ и стабилизацию состояния антиоксидантной системы крови, что, по нашему мнению, может свидетельствовать об уменьшении степени эндогенной интоксикации в организме онкологических больных при ПХТ.

Анализируя полученные данные, можно заключить, что ключевым вопросом в понимании регуляции уровня ПОЛ в организме больных раком яичников III–IV стадии является его соотношение с активностью компонентов антиоксидантной защиты. Основываясь на литературных и собственных данных, подтверждающих существование замкнутого контура регуляции интенсивности реакций ПОЛ системой антиоксидантов по принципу отрицательной обратной связи, когда для определенного стационарного состояния живого организма отношение

эндогенного количества антиоксидантов к концентрации перекисных радикалов является физиологической константой, мы предполагаем, что она отражает не только состояние внутрисистемных механизмов регуляции ПОЛ, но и обменных, анаболических и катаболических процессов во всем организме. Это, в свою очередь, определяет в конечном итоге и активность как пролиферативных, так и деструктивных клеточных процессов в органах и тканях при злокачественном опухолевом росте. Следовательно, для направленной регуляции активности свободнорадикальных и аутоиммунных реакций у больных раком яичников III–IV стадии в динамике полихимиотерапии патогенетически обоснованным является использование препаратов, обладающих антиоксидантным и энтеросорбционным действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Казаченко В.П., Ушакова Т.И. Статистика злокачественных опухолей яичников. М., 2001. 147 с.
2. Бородин Ю.И., Асташова Т.А., Астахов В.В. и др. Методы лимфосанации в клинической и оздоровительной медицине // Бюллетень СО РАМН. 2000. № 2. С. 99–102.
3. Бохман Я.В. Лекции по онкогинекологии. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. 304 с.
4. Горбунова В.А. Современные экспериментальные и клинические подходы к диагностике и рациональному лечению рака яичников. М., 2001. 176 с.
5. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты. М.: Наука, 2001. 343 с.
6. Касчиато Д. Зарубежные практические руководства по медицине. № 12. Онкология / Пер. с англ. М., 2008. 1039 с.
7. Поспелова Т.И., Мишенина А.В., Фурман А.П. Синдром эндотоксикоза в гематологии и онкологии. Методы коррекции. Новосибирск, 1999. 22 с.
8. Чиссов В.И., Дарьянова С.Л. Онкология. М., 2007. 559 с.
9. Шелестюк П.И. Клиническая онкология: Учеб. пособие. Новосибирск: Сибмедииздат НГМУ, 2006. 430 с.

Поступила 17.03.08