

В.В. Опришко, В.А. Кубишкін, С.М. Бобров,
О.І. Крадінов, О.О. Савін, С.В. Серебрякова,
О.П. Прокопенко

Кримський медичний університет
ім. С.І. Георгієвського, Сімферополь

Безпосередні і віддалені результати променевої терапії раку гортані із застосуванням фізичних засобів радіомодифікації та їх оцінка з використанням показників системи протеолізу

Immediate and long-term results of radiation therapy for laryngeal cancer with the use of physical methods of radiomodification and their assessment using the parameters of proteolysis system

Summary. The purpose of the work was to investigate the influence of physical methods of radiomodification on the immediate and long-term results of radiation therapy (RT) in patients with local laryngeal cancer as well as the possibility of their assessment using the parameters of proteolysis system

Key words: laryngeal cancer, radiation therapy, physical modification, proteinases, proteinase inhibitors.

Резюме. Целью работы было изучение влияния физических средств радиомодификации на показатели непосредственных и отдаленных результатов лучевой терапии (ЛТ) больных с местнораспространенными формами рака гортани и возможности их оценки с применением показателей системы протеолиза.

Использование предлагаемой схемы радиомодификации при ЛТ рака гортани значительно повышает эффективность проводимого лечения.

Ключевые слова: рак гортани, лучевая терапия, физическая модификация, протеиназы, ингибиторы протеиназ.

Ключові слова: рак гортані, променева терапія, фізична модифікація, протеїнази, інгібітори протеїназ.

Рак гортані (РГ) складає 1–7 % усіх злоякісних пухлин людини, а за приростом смертності він вийшов на одне з перших місць. Понад 60 % випадків РГ виявляють у III–IV стадії пухлинного процесу [1].

У зв'язку з цим актуальною є розробка і впровадження у практику нових методів лікування, які підвищують радіочутливість пухлини і дозволяють збільшити загальну і безрецидивну виживаність, а також скоротити кількість постпроменевих ускладнень.

Для подальшого удосконалення методів променевої терапії (ПТ) РГ, особливо його місцево-поширених форм, розробляються нові варіанти радіомодифікації, спрямовані на підсилення протипухлинного ефекту на фоні зниження радіоуражованості нормальних тканин, що межують з пухлиною [2, 3].

Метою нашого дослідження стало підвищення ефективності ПТ місцево-поширеного РГ III–IV стадії разом з поєднаним лазерним випромінюванням і постійним магнітним полем під контролем комп'ютерної томографії (КТ) та його оцінка з використанням вивчення стану ферментів протеолізу та їх інгібіторів.

У роботі представлені результати рандомізованих досліджень, проведених у 402 хворих на РГ Т3-4N0-1M0 стадії, які отримували ПТ, з терміном спостереження 1–5 років. У всіх хворих діагноз було

гістологічно верифіковано. Діагноз онкозахворювання, поширеність пухлини і її точна локалізація були встановлені на основі ЛОР-обстеження, даних КТ, звичайного рентгенологічного і рентгенотомографічного досліджень. Рентгенологічне дослідження, виконане всім хворим до і після ПТ, полягало у проведенні прямої томографії з функціональними пробами. Комп'ютерну томографію на апараті Somatom АРТ фірми Siemens зроблено 84 хворим, з яких у 28 — у динаміці, після проведеного променевого лікування. Повторне дослідження ділянки гортані проводили з фонацією хворим звуку «і». До зони обстеження входила гортань, а також ділянка підщелепних і надключичних лімфатичних вузлів. Детальний денситометричний аналіз патологічної ділянки навколишніх тканин проводили в усіх випадках.

Щоб визначити наявність і топографію шийних лімфовузлів, оцінити ступінь їх регресії на фоні лікування, використовували метод УЗД.

Інтранодулярне введення радіомодифікувального розчину проводили під контролем УЗД. Контрольні дослідження виконували після 1-го етапу розщепленого курсу ПТ (СОД–40 Гр) і через 3–4 тижні після лікування.

Для терапії хворих застосовували схеми з традиційним фракціонуванням дози ($n = 56$), «умовно-динамічного» фракціонування дози ($n = 62$) за радикальною програмою (СОД–64 Гр) на фоні радіомодифікації. Контрольна група — хворі, які отримували зазначені методи ПТ без радіомодифікації ($n = 238$ і $n = 46$ відповідно). З метою радіомодифікації перед кожним сеансом опромінювання проводили обмагнічування пухлини і зон регіонарного метастазування протягом 30 хв постійним магнітним полем (800 мТл). За 12 хв до і протягом усього сеансу ПТ використовували внутрішнє лазерне опромінювання крові (ВЛОК) $\lambda = 0,633$ мкм — 10–15 процедур на курс. Радіомодифікувальну дію низькоінтенсивного інфрачервоного випромінювання ($\lambda = 0,89$ мкм) проводили на проекцію пухлини і регіонарних лімфовузлів на шкірну методом сканування за 10 хв до ПТ у кількості 10–15 сеансів. Інтра трахеально до і під час ПТ на проекцію пухлини за допомогою спеціального світловоду впливали низькоінтенсивним інфрачервоним випромінюванням ($\lambda = 0,89$ мкм) протягом 12–15 хв. На шкірні покриви, що потрапляли в зону опромінювання під час проведення ПТ, місцево застосовували низькоінтенсивний червоний скануючий лазер $\lambda = 0,632$ мкм потужністю 5 мВт. Місцево використовували мазі Wobe-Mucos (фірма Mucos-Farma), бальзам 911 або 10 %-ву метилурацилову.

У сироватці крові 37 хворих з ПТ без радіомодифікації і 28 хворих із застосуванням ПТ з радіомодифікацією визначали компоненти протеїназінгібіторної системи. Трипсиноподібну активність (ТПА) визначали спектрофотометричним методом, що ґрунтується на вимірюванні швидкості відщеплення N-бензоїл-L-аргініну (ВА) від синтетичного субстрату етилового ефіру N- α -бензоїл-L-аргініну (ВАЕЕ) [4]. Ви-

мірювання еластазоподібної активності (ЕПА) проводили за гідролізом синтетичного субстрату N-т-бок-аланіл-п-нітрофінілового ефіру (BANPE) [5]. Визначення α_1 -інгібітора протеїназ (α_1 -ІП) здійснювали з використанням методу, заснованого на гальмуванні розщеплення трипсином низькомолекулярного субстрату етилового ефіру N- α -бензоїл-L-аргініну (BAEE) [6]. Для визначення кислотостабільних інгібіторів (КСІ) у досліджуваних секретах проби попередньо обробляли для осадження кислотолабільних білків і виділення КСІ з комплексів із протеїназами. Подальше визначення проводили на основі принципу, описаного для α_1 -ІП [6].

Вивчалися безпосередні й віддалені результати, а також місцеві променеві реакції і ушкодження. Якість життя хворих оцінювали за шкалою Карновського [7].

При статистичному опрацюванні біохімічних даних використовували методи варіаційної статистики. Як критерій оцінки вірогідності спостережуваних змін застосовували t-критерій Стьюдента і парний критерій Вілкоксона.

Статистично безпосередні і віддалені результати опрацьовували з використанням критерію logrank. Вірогідність результатів перевіряли за допомогою показника χ^2 .

Таким чином, тривалість лікування при проведенні ПТ традиційним фракціонуванням дози складала в середньому 45 ліжок/днів, при «умовно-динамічному» фракціонуванні дози — 30–32 ліжок/дні. Переносність хворими ПТ на фоні радіомодифікації була задовільною, індекс Карновського — не нижче 70. Вираженість ранніх місцевих променевих реакцій після 1-го етапу розщепленого курсу ПТ на фоні радіомодифікації і в контрольній групі була без вірогідної статистичної різниці. Відзначалася велика частість ($p < 0,05$) ексудативного і ерозивного епітелітів після ПТ на фоні радіомодифікації.

У контрольній групі хворих пізні променеві ушкодження, які проявлялися атрофічним дерматитом, індуративним набряком і променевим фіброзом шкіри та підшкірної основи, відзначалися в 29 % випадків. Проявів пізніх променевих ушкоджень у пацієнтів з радіомодифікацією не відзначено ($p < 0,001$).

У пацієнтів на фоні радіомодифікації з різною поширеністю захворювання Т3, Т4, а також з регіонарними метастазами збільшувалися рівні показників загальної 5-річної виживаності. В осіб із поширеністю РГ Т4N1-3 1-річна виживаність вірогідно вища, ніж у контролі, а в іншій термін спостереження простежується тенденція до збільшення значень показників виживаності. Впродовж 1–2 років з використанням радіомодифікації живі відповідно: $71,4 \pm 13,4$ %, $37,5 \pm 12,3$ % пацієнтів. У контрольній групі в ті ж періоди живі відповідно: $27,4 \pm 14,2$ % ($p < 0,05$); $8,9 \pm 6,3$ % ($p > 0,05$) хворих; 5-річна виживаність складала $23,4 \pm 6,6$ % (у контролі — $8,2 \pm 6,8$ % ($p > 0,05$)).

Результати досліджень стану протеїназ-інгібіторної системи (див. таблицю) показали, що в 1–2-й групах спостерігається тенденція до зниження трипсиноподібної активності (ТПА). Але якщо в групі без радіомодифікації ТПА знизилася на 10 % ($p < 0,05$), то в групі із застосуванням лазеромагнітної терапії — на 35 % ($p < 0,001$) і цей показник втрачав вірогідність відмінності від контролю. У групі з радіомодифікацією мало місце підвищення еластазоподібної активності ($p < 0,05$).

У 2-й групі характерні зміни відзначено і в стані інгібіторів протеїназ. Кислотостабільні інгібітори практично не реагували на ПТ з радіомодифікацією, а в стані α_1 -ІП відмічено тенденцію до зниження рівня після ПТ. У групі без радіомодифікації зниження α_1 -ІП складало 16 % ($p < 0,05$), а в групі з радіомодифікацією було більш вираженим — вже 40 % ($p < 0,001$). Рівень цього інгібітора втрачав вірогідну відмінність відносно контролю.

Повторне КТ-дослідження виконували за 2 тижні після закінчення ПТ. У 2-й групі хворих ознаки регресії пухлини, виявлені при контрольному КТ-дослідженні, були більш виражені, ніж у 1-й групі і проявлялися зменшенням новоутвору в розмірах, структура пухлини ставала одноріднішою (31–38 од. НУ). При контрольному КТ-дослідженні розмір стовщених в об'ємі складок зменшувався, а також зникала їх ригідність. Збільшення просвіту гортані, часткове зменшення деформації морганієвих шлуночків і грушоподібних синусів було об'єктивною ознакою позитивного ефекту променевого лікування.

Зміни протеїназ-інгібіторної системи сироватки крові хворих з пухлинами при променевій терапії з радіомодифікацією, $M \pm m$

Група хворих	Показник				
	ТПА (мкмоль/мл · хв)	ЕПА (нмоль/мл · хв)	α_1 -ІП	КСІ	
			ІО/мл		
Контроль, n = 24	$0,234 \pm 0,017$	$184,6 \pm 5,2$	$28,7 \pm 0,7$	$7,83 \pm 0,26$	
ПТ без радіомодифікації, n = 37	до ПТ	$* 0,723 \pm 0,077$	$203,6 \pm 7,1$	$* 47,1 \pm 2,5$	$* 10,06 \pm 0,26$
	після ПТ	$* 0,632 \pm 0,034$	$193,3 \pm 12,3$	$*,*** 40,3 \pm 1,5$	$9,62 \pm 0,38$
ПТ з радіомодифікацією, n = 28	до ПТ	$* 0,671 \pm 0,042$	$178,4 \pm 7,1$	$* 49,4 \pm 2,7$	$8,82 \pm 0,26$
	після ПТ	$**,*** 0,411 \pm 0,046$	$*** 199,1 \pm 4,3$	$**,*** 34,8 \pm 2,2$	$8,65 \pm 0,17$

Примітка. Зірочками позначено вірогідність відмінностей: ($p < 0,05$) відносно: * — контролю; ** — до і після променевої терапії (критерій Стьюдента); *** — до і після променевої терапії (парний критерій Вілкоксона).

Отже, отримані результати засвідчують, що використання гамма-лазероманітної терапії за пропонуваною схемою приводить до більшого зниження активності трипсиноподібних протеїназ і зниження рівня α_1 -ІІІ у сироватці крові хворих. Нормалізацію рівнів основних показників протеїназ-інгібіторної системи можна розцінювати як позитивний чинник, який свідчить про ефективність виконуваної терапії.

Подальше вивчення ролі окремих компонентів протеїназ-інгібіторної системи у процесі протипухлинної терапії дозволить обґрунтувати можливість використання їх визначення для оцінки ефективності здійснюваного лікування.

Діагностична інформація, яку отримують при контрольному КТ-дослідженні, дозволяє об'єктивно оцінити результати променевого лікування в цього важкого контингенту хворих.

Використання пропонованої схеми радіомодифікації при ПТ РГ значно підвищує ефективність виконуваного лікування за показниками як безпосередніх, так і віддалених результатів, перешкоджає розвитку пізніх променевих уражень, істотно скорочує терміни перебування хворих у стаціонарі, поліпшує якість життя.

Література

1. Киселева Е.С., Голдобенко Г.В., Канаев С.В. и др. Лучевая терапия злокачественных опухолей / Под ред. Е.С.Киселевой. — М.: Медицина, 1996. — С. 116–129.
2. Андреев В.Г., Мардынский Ю.С. Лучевое и комбинированное лечение рака гортани. — М.: Медицина, 1998. — 116 с.
3. Панкратов В.А., Андреев В.Г., Рожнов В.А и соавт. // Сибир. онкол. журн. — 2007. — № 1. — С.18–22.
4. Кринская А.В., Пасхина Т.С. Количественное определение калликрейна и калликрейногена в сыворотке (плазме) крови человека // Совр. метод. биохим. — М.: Медицина, 1977. — С. 163–170.
5. Оглоблина О.Г., Платонова Л.В., Мясникова Л.В., Лившиц М.Б., Пасхина Т.С. // Вопр. мед. химии. — 1980. — № 3. — С. 387–392.
6. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. // Там же. — 1979. — № 4. — С. 494–499.
7. Переводчикова Н.И // Тер. архив. — 1996. — № 10. — С. 37–41.

В.Ф. Почерняєва, А.В. Чорнобай, Л.О. Лимар

ДП «Державний фармакологічний центр МОЗ України», Київ,

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава,

Полтавський обласний клінічний онкологічний диспансер

Гепатопротектори в терапії супроводу онкологічних хворих

Hepatoprotectors in accompanying therapy of cancer patients

Summary. The authors analyze the mechanisms of liver lesion at chemoradiation therapy. Clinical manifestations of liver lesions with the drug were determined. The criteria of its assessment and diagnosis principles are described. It is recommended to administer hepatoprotectors at chemoradiation therapy.

Key words: chemoradiation therapy, liver, lesions, diagnosis, treatment.

Резюме. В работе анализируются механизмы повреждения печени при проведении химиолучевой терапии. Определены

клинические проявления лекарственного повреждения печени, даны критерии его оценки и принципы диагностики. Даны рекомендации назначения гепатопротекторов при проведении химиолучевой терапии.

Ключевые слова: химиолучевая терапия, печень, поражения, диагностика, лечение.

Ключові слова: хемопроменева терапія, печінка, ушкодження, діагностика, лікування.

Подальше підвищення ефективності хемопроменевої терапії обмежене токсичністю її дії. З огляду на це розробка і клінічне використання лікарських засобів, які зменшують токсичність цитостатиків та ушкоджувальної дії іонізуючого випромінювання (ІВ) на організм без зниження їх протипухлинного ефекту, є актуальною проблемою сучасної онкології.

У розробці подібних препаратів необхідно виділити спільні для цитостатиків та ІВ ефекти, визначальні для механізму цитотоксичної дії променевої і хемотерапії.

На модельних системах було показано, що іонізувальна радіація сприяє утворенню радикалів ненасичених жирних кислот, які з киснем дають перекисні радикали, що реагують з негативними жирними кислотами і утворюють гідроперекиси, тобто ініціюється ланцюгова реакція окиснення у присутності кисню. Взаємодія радикалів може сприяти утворенню полімерів ліпідів, білок-ліпідних «зшивок», призводячи до порушення ліпідів біомембран. Спричинене опроміненням підвищення концентрації у тканинах вільних радикалів (ВР) та ініціація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) призводять до ушкодження клітинних мембран і гальмування синтезу ДНК, через що, вочевидь, пригнічується проліферація [1].

Експериментальні дослідження механізмів токсичної дії хемопрепаратів на організм дозволили встановити, що спільним механізмом ушкоджувальної дії цитостатиків (даунамідин, адриаміцин, циклофосфан, мітомідин, цисплатин та ін.) також є ініціація вільнорадикального окиснення і ПОЛ з наступним ушкодженням клітинних мембран та ДНК.

Основний удар завдається печінці, як основній ланці біотрансформації ксенобіотиків та метаболізму радіо-токсинів. За даними офіційної медичної статистики, приблизно 2–3 % гострих захворювань печінки пов'язані з впливом хемічних сполук.

Цитостатики належать до отрут прямої дозозалежної гепатотоксичної дії III класу токсичності. Більшість протипухлинних засобів блокують поділи клітин у всіх локусах організму, особливо в тих, де відбувається активна проліферація: в пухлині, червоному кістковому мозку, ростовому шарі шкіри та в епітелії кишечника, у периферичних гепатоцитах. Цей процес знижує кількість нових гепатоцитів і ослаблює функції печінки. Головна мішень гепатотоксичності на клітинному рівні — це мітохондріальний апарат, дисфункція якого визнана визначальною в реалізації гепатотоксичності; відбувається порушення енергоутворення, руйнування цитоскелета і виведення кальцію. Безпосередньою причиною некрозу є окиснювальний стрес, посилення процесів ВР ПОЛ з ушкодженням мембран і формуванням велетенських мітохондрій. Альдегіди — продукти ПОЛ — здатні активувати