

ЗАСТОСУВАННЯ ЦЕРУЛОПЛАЗМІНУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ УСКЛАДНЕНЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ ОНКОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ

О.О. Литвиненко¹, О.П. Кабан¹, Л.М. Гуніна¹, Б.В. Сорокін¹, І.В. Єгоров¹,
Ю.О. Жуков¹, Л.А. Лещук², О.О. Литвиненко (мол.)²

¹Інститут онкології, Київ

²ЗАТ "Біофарма", Київ

Резюме. Результати проведеного дослідження свідчать, що включення церулоплазміну, як препарату супроводу, в комплексну терапію онкологічних хворих, не тільки зменшує вираженість проявів синдрому ендогенної інтоксикації та анемії, але й призводить до покращання безпосередніх результатів лікування.

Ключові слова: рак печінки, рак прямої кишки, хіміотерапія, операція, ендогенна інтоксикація, перекисне окислення ліпідів, анемія, церулоплазмін.

ПРИМЕНЕНИЕ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

А.А. Литвиненко, А.П. Кабан, Л.М. Гунина,
Б.В. Сорокин, И.В. Егоров, Ю.А. Жуков,
Л.А. Лещук, А.А. Литвиненко (мл.)

Резюме. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что включение церулоплазмина, как препарата сопровождения, в комплексную терапию онкологических больных, не только уменьшает выраженность проявлений синдрома эндогенной интоксикации и анемии, но и приводит к улучшению непосредственных результатов лечения.

Ключевые слова: рак печени, рак прямой кишки, химиотерапия, операция, эндогенная интоксикация, перекисное окисление липидов, анемия, церулоплазмин.

CERULOPLASMIN IN PROPHYLAXIS OF ADVERSE EVENTS PROVOCATED BY COMPLEX TREATMENT IN ONCOLOGICAL PATIENTS

A.A. Litvinenko, A.P. Kaban, L.M. Gunina,
B.V. Sorokina, I.V. Egorova, Yu.A. Zhukova,
L.A. Leshuk, A.A. Litvinenko jun.

Summary. Results of conducted study shows, that including of ceruloplasmin as accompaniment medication in a complex therapy of oncologic patients lead to reduction of endogenous intoxication and anemia, as well as the improvement of direct results of treatment.

Key words: liver carcinoma, rectal cancer, chemotherapy, operation, endogenous intoxication, lipid peroxidation, anemia, ceruloplasmin.

Адреса для листування:

Гуніна Лариса Михайлівна
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Інститут онкології АМН України
Відділ анестезіології та інтенсивної терапії
E-mail: gunina-onco@yandex.ru

ВСТУП

Синдром ендогенної інтоксикації (СЕІ), як один з паранеопластичних синдромів, супроводжує хворих онкологічного профілю протягом усього життя. Прояви СЕІ викликані наявністю злоякісної пухлини в організмі, в першу чергу пов'язані із виділенням у кровеносне русло патологічних і/або нормальних продуктів метаболізму в надмірній кількості [1, 2].

Наявність СЕІ є одним з чинників погіршення наслідків комплексного лікування хворих онкологічного профілю. Встановлено, що накопичення в організмі ендотоксинів веде до порушень гемодинаміки, проникності мікросудин, функції дихальних ферментів, а також до метаболічного ацидозу на фоні структурних ушкоджень органів, тканин, клітин та клітинних органел з виходом лізосомальних ензимів [3, 4]. Становище ще більш

погіршується у зв'язку з порушенням структурно-функціональних властивостей клітинних мембран, причому, в основі більшості первинних метаболічних змін, за наявності злоякісних новоутворень, лежать процеси пероксидації [5, 6], тому в теперішній час доцільність та обґрунтованість антиоксидантної терапії хворих онкологічного профілю не викликає сумніву [7].

Особливості перебігу пухлинного процесу та вплив на гомеостаз жорстких терапевтичних заходів і хірургічного втручання примушують дослідників шукати нові, крім традиційної медикаментозно-інфузійної та екстракорпоральної детоксикаційної терапії, заходи боротьби із СЕІ [1, 8, 9], особливо при виконанні комбінованих травматичних операцій, оскільки в цьому випадку наведені вище гомеостатичні зміни можуть зумовити

розвиток гнійно-септичних ускладнень, анемії та поліорганної недостатності [10, 11].

За даними різних авторів, частота розвитку гнійно-септичних післяопераційних ускладнень сягає 28,1–39% у хворих на рак товстої кишки залежно від об'єму операції і віку пацієнтів [12, 13, 14]. Гнійно-септичні ускладнення є основними (у 50–93% випадків) несприятливими наслідками хірургічного етапу лікування хворих онкологічного профілю [15, 16, 17]. До того ж, оскільки лікування часто здійснюють на фоні зменшення вмісту гемоглобіну, анемія стає додатковим несприятливим прогностичним чинником [18, 19].

Тому застосування методів корекції різноманітних гомеостатичних зрушень у хворих онкологічного профілю із застосуванням антиоксидантів ще до початку та під час проведення лікування повинно бути необхідною складовою комплексної терапії хворих із злоякісними пухлинами.

У зв'язку з вищевикладеним, для гальмування процесів пероксидації та пов'язаних з нею подальших метаболічних змін у хворих онкологічного профілю нами був обраний церулоплазмін, що є найпотужнішим природним антиоксидантом плазми крові людини [8]. Крім того, останнім часом результатами спільних досліджень, які проведені співробітниками Інституту онкології АМН України та Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, доведений детоксикаційний та виражений антианемічний вплив церулоплазміну при лікуванні хворих онкологічного профілю, який зумовлений не тільки стимуляцією червоного ростка крові, але й феноменом мембранопротекції [20, 21].

Мета роботи — вивчити вплив церулоплазміну на інтенсивність проявів СЕІ, анемії та надлишкової пероксидації і частоту виникнення гнійно-септичних ускладнень при лікуванні хворих онкологічного профілю.

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ефективність використання церулоплазміну визначали на різних етапах комплексного лікування онкологічних хворих: в процесі монохіміотерапії за допомогою ліпосомальної форми доксорубіцину (ЛФД) у хворих зі злоякісними новоутвореннями печінки (1-ша група) та до проведення оперативного втручання у хворих на рак прямої кишки (РПК) (2-га група).

До складу 1-ї групи дослідження включили 24 хворих (чоловіків — 16, жінок — 8) зі злоякісними новоутвореннями печінки (у 7 — первинний рак печінки, у 17 — метастази в печінку раку інших локалізацій), яким призначали ЛФД у курсовій дозі 80 мг. В основну підгрупу (підгрупа 1.1) увійшли 13 хворих (4 пацієнта з первинним пухлинним процесом, 9 — з метастатичним), яким у якості препарату супроводу призначили церулоплазмін внутрішньовенно крапельно у дозі

0,1–0,4 г на добу (курсова доза від 0,5 до 1,2 г). Перед введенням дозу церулоплазміну розчинювали 200–400 мл ізотонічного розчину натрію хлориду і вводили зі швидкістю не більш ніж 30 крапель за 1 хв. Десяти хворим контрольної підгрупи (підгрупа 1.2) при проведенні цитостатичної терапії препарат супроводу не призначали. Середній вік хворих підгрупи 1.1 та 1.2 становив 44,4±5,9 та 46,1±6,5 року, відповідно, ($p>0,05$), за статевим складом ці підгрупи також не відрізнялись.

Другу групу склали 27 хворих (чоловіків — 16, жінок — 9) із стадією захворювання Т3–4 N1–2M0, яким провели оперативне втручання з приводу РПК (операцію Кеню — 12, черевно-анальну резекцію — 11, операцію Гартмана — 4) причому, у 16 випадках — по закінченню хіміопроменевого лікування, яке включало променевою терапію в сумарній вогнищевій дозі 30 Гр та 1 курс неoad'ювантної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії за схемою FLAP (курсіві дози препаратів: флуороурацила — 2,4 г/м², кальцію фолінат — 160–200 мг/м², доксорубіцин — 45 мг/м², цисплатин — 70 мг/м²). Чотирнадцяти пацієнтам основної підгрупи (підгрупа 2.1) (9 — після проведення хіміопроменевої терапії), окрім підготовки до оперативного втручання за схемою (дивись нижче), протягом 4–5 днів щоденно призначали церулоплазмін у курсовій дозі 0,4–2 г (залежно від вираженості проявів СЕІ та вмісту гемоглобіну) внутрішньовенно крапельно: разову дозу 0,1–0,4 г на добу розчинювали у 200–400 мл ізотонічного розчину натрію хлориду і вводили зі швидкістю не більш ніж 30 крапель за 1 хв. До складу контрольної підгрупи (підгрупа 2.2) увійшли 13 хворих (серед них 7 — після хіміопроменевої терапії), яким у передопераційному періоді проводили медикаментозно-інфузійну підготовку тільки за схемою, розробленою у відділі анестезіології та інтенсивної терапії Інституту онкології АМН України: 2 мл 0,5% розчину дипіридамолу, який розчинювали у 200 мл 5% розчину глюкози, вводили внутрішньовенно крапельно 2 рази на добу, 2 мл 2,5% тіотриазоліну розчинювали у 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду і вводили внутрішньовенно крапельно 2 рази на добу, 40–60 тис. МО апротиніну розчинювали у 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду і вводили внутрішньовенно крапельно 1 раз на добу.

Для профілактики гнійно-септичних ускладнень хворим 2-ї групи призначали цефтриаксон у дозі 1 г 1 раз внутрішньом'язово. Безпосередньо в операційній до початку втручання хворим внутрішньовенно крапельно вводили 100 мл 0,5% розчину метронідазолу. Середній вік хворих підгрупи 2.1 та 2.2 становив, відповідно 57,7±4,3 та 59,2±5,1 року ($p>0,05$). За статевим складом, видом виконаних оперативних втручань, об'ємом інтраопераційної крововтрати (не більше, ніж 5 г/кг маси пацієнта) обидві підгрупи хворих були співставними.

Біохімічні дослідження хворим 1-ї групи проводили до початку та по закінченні курсу хіміотерапії із використанням ЛФД, пацієнтам 2-ї — до початку лікування, безпосередньо перед та на 7 добу після операції.

В сироватці крові усіх пацієнтів визначали вміст середньомолекулярних пептидів (СМП) як маркерів вираженості СЕІ [22]. Інтенсивність перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) досліджували за змінами рівня у мембранах еритроцитів одного з кінцевих продуктів — малонового діальдегіду (МДА) [23]. Вміст гемоглобіну (Hb) в крові та насиченість еритроциту гемоглобіном (Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH)) визначали за допомогою автоматичного аналізатора «Systex-K 1000» (Японія).

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою прикладного пакету програм «Statgraf», достовірність різниці даних між групами хворих оцінювали за критерієм Ст'юдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати аналізу отриманих даних свідчать, що проведення курсу хіміотерапії за допомогою ЛФД призвело до підвищення вмісту СМП, як

маркерів ендogenous інтоксикації, збільшення активності процесів ПОЛ в мембранах еритроцитів, а також до зниження вмісту Hb та насиченості ім еритроциту у хворих 1-ї групи зі злоякісними новоутвореннями печінки (табл. 1).

Призначення церулоплазміну у пацієнтів підгрупи 1.1 як препарату супроводу позитивно вплинуло на вираженість СЕІ, що підтверджується меншим, порівняно з даними хворих підгрупи 1.2, вмістом СМП у сироватці крові та нижчим рівнем МДА у мембранах еритроцитів. При застосуванні препарату під час хіміотерапії не спостерігали виникнення у хворих токсичної анемії (табл. 1).

Таким чином, церулоплазмін має здатність попереджувати посилення проявів СЕІ та зниження вмісту гемоглобіну у разі застосування хіміотерапії, що зумовлено, в першу чергу, гальмуванням процесів ПОЛ та поліпшенням структурно-функціональних властивостей плазматичних мембран [20].

У хворих 2-ї групи оперативне втручання призвело до збільшення рівня токсичних метаболітів, активації ПОЛ та зниження вмісту гемоглобіну (табл. 2).

Таблиця 1

Динаміка біохімічних показників та вмісту гемоглобіну при застосуванні ЛФД у хворих 1-ї групи

Термін спостереження	Показник			
	СМП (ум. од.)	МДА (нмоль 10 ⁶ ер.)	Hb (г/л)	MCH (пг)
Підгрупа 1.1 (основна)				
до початку лікування	0,310±0,008	5,71±0,16	121,3±4,6	21,8±0,6
після лікування	0,322±0,009 [#]	5,91±0,14 [#]	116,7±3,7 [#]	19,8±0,7 [#]
Підгрупа 1.2 (контрольна)				
до початку лікування	0,308±0,017	5,69±0,20	118,4±3,2	21,3±1,1
після лікування	0,366±0,009 [*]	7,16±0,13 [*]	99,7±3,5 [*]	16,6±0,9 [*]

Примітки:

* — p<0,05 порівняно з таким до лікування;

— p<0,05 порівняно з аналогічним показником у хворих контрольної підгрупи.

Таблиця 2

Динаміка рівня біохімічних показників та вмісту гемоглобіну у хворих 2-ї групи

Термін спостереження	Показники, що досліджувались			
	СМП (ум. од.)	МДА (нмоль 10 ⁶ ер.)	Hb (г/л)	MCH (пг)
Підгрупа 2.1 (основна)				
до початку лікування	0,282 0,009	4,58±0,11	114,6±2,9	21,9±1,3
перед операцією	0,225 0,010 [*]	4,01 0,08 [#]	124,7±2,1 [#]	23,6±1,3 [#]
на 7 добу після операції	0,288 0,006 [*]	5,03 0,07 [*]	121,5±2,8 [*]	22,7±1,5 [*]
Підгрупа 2.2 (контрольна)				
до початку лікування	0,286 0,011	4,61±0,15	112,6±3,8	22,3±1,2
перед операцією	0,291±0,014	4,76±0,18	114,9±2,5	21,8±1,4
на 7 добу після операції	0,337 0,012 [#]	7,21 0,12 [#]	98,6±3,4 [#]	16,5±0,9 [#]

Примітки:

* — p<0,05 порівняно з таким до лікування;

— p<0,05 порівняно з аналогічним показником у хворих контрольної підгрупи.

Передопераційна підготовка хворих підгрупи 2.1 із застосуванням церулоплазміну позитивно вплинула на рівень показників, що відображують вираженість проявів СЕІ та активність ПОЛ після хірургічного втручання (див. табл. 2). Про гальмування процесів ПОЛ під дією церулоплазміну свідчить практично незмінний вміст МДА в мембрані еритроцитів на 7 добу після хірургічного втручання. У хворих підгрупи 2.2, навпаки, значно збільшився рівень цього показника. Цілком логічно, що відсутність надлишкової пероксидації, яка пов'язана із застосуванням церулоплазміну перед оперативним втручанням, не супроводжується зростанням проявів СЕІ після нього, що відображує практично незмінний вміст СМП у сироватці крові хворих підгрупи 2.1. Звертає на себе увагу також відсутність зниження рівня Нб і МСН у хворих цієї підгрупи, в той же час у хворих підгрупи 2.2 відбулося хоча і не дуже значне, але достовірне їх зниження.

Таким чином, отримані дані свідчать, що передопераційна медикаментозна підготовка хворих на РПК із використанням церулоплазміну позитивно впливає на динаміку рівня біохімічних показників гомеостазу та вміст гемоглобіну, попереджуючи виникнення СЕІ та анемії. Побічних ефектів при лікуванні хворих церулоплазміном, за умов дотримання правил його введення, в нашому дослідженні ми не спостерігали.

Аналіз безпосередніх результатів лікування хворих 2-ї групи показав, що лише у 3 пацієнтів підгрупи 2.2 виникли нагноєння післяопераційної рани. Від гнійно-септичних ускладнень померло 2 хворих: 1 пацієнтка, 39 років, після черевно-анальної резекції на фоні неoad'ювантної поліхіміотерапії з розвитком в післяопераційному періоді поліорганної недостатності та синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та 1 пацієнт, 64 років, на 11 добу після комбінованої розширеної черевно-анальної резекції прямої кишки з резекцією тонкої кишки і апендектомією помер внаслідок поширеного гнійного перитоніту.

В підгрупі 2.1 внаслідок розвитку гострого трансмурального інфаркту міокарда на 8 добу після хірургічного втручання помер 1 хворий з місцевопоширеним раком прямої кишки.

Таким чином, наведені результати свідчать про доцільність застосування церулоплазміну для профілактики виникнення надлишкової пероксидації, ендотоксикозу та анемії і сприяння поліпшенню безпосередніх наслідків комплексного лікування хворих онкологічного профілю.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Фецич Т.Г.* (1998) Детоксикаційна терапія в комплексному лікуванні онкологічних хворих. Вертикаль, Львів, 261 с.
2. *Березницький А.С., Бондаренко Н.М., Бондаренко І.М.* (1996) Новые подходы к лечению послеоперационного панкреатита и необходимости кишечника. Клин. хирургия, 2–3: 8–11.
3. *Коробко В.Б., Гунина Л.М., Федоренко Е.А.* (1995) Особенности клинко-биохимического статуса больных раком желудка, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Врач. дело, 5–6: 19–22.
4. *Koivunen E., Ristimäki A., Ikonen O. et al.* (2001) Tumor-associated trypsin participates in cancer cell-mediated degradation on extracellular matrix. Cancer Res., 61(8): 2107–2112.
5. *Федевич Ю.М., Стадник В.В., Фартушок Н.В.* (2003) Рівень нітрит-аніону (NO₂⁻) у хворих на рак. Укр. мед. вісті, 5(63): 172–173.
6. *De S., Chakborty R.N., Ghosh S. et al.* (2004) Comparative evaluation of cancer chemopreventive efficacy of α-tocopherol and quercetin in a murine model. J. Exp. Clin. Cancer Res., 23(2): 251–258.
7. *Николаев В.Г., Захараш М.П.* (1998) Современные методы сорбционной терапии в клинической практике, Київ, 51 с.
8. *Эделева Н.В., Сергеева Т.В., Немцова Е.Р. и др.* (2001) Антиоксиданты церулоплазмин и лактоферрин в профилактике и лечении послеоперационных осложнений у онкологических больных. Анестезиология и реаниматология, 5: 61–64.
9. *Кабан О.П., Шалімов С.О., Гунина Л.М. та ін.* (2004) Детоксикаційна терапія в комплексному лікуванні хворих на місцево-поширений рак органів черевної порожнини. Методичні рекомендації, Київ, 21 с.
10. *Эделева Н.В., Осипова Н.А., Немцова Е.Р. и др.* (1997) Новые возможности профилактики и коррекции послеоперационных гнойно-септических осложнений и полиорганной недостаточности в онкохирургии. Анестезиология и реаниматология, 3: 36–43.
11. *Пасечник И.Н.* (2004) Окислительный стресс и критические состояния у хирургических больных. Вестник интенсивной терапии, 3: 27–31.
12. *Євтушенко О.І., Сорокін Б.В., Колеснік О.О.* (2000) Хірургічне лікування раку ободової кишки у хворих молодого віку. Клінічна хірургія, 11: 57–59.
13. *Ладур А.И.* (2001) Пути повышения эффективности хирургического лечения рака пищеварительного канала. Матер. X з'їзду онкологів України, Київ, 117 с.
14. *Herberer G., Teichmann R.K., Krumling H.J. et al.* (1990) Results of gastric resection for carcinoma of the stomach. Curr. Surg., 47(1): 64–65.
15. *Яринич В.Л., Чалий О.С.* (2001) Досвід лікування раку прямої кишки за 15 років в Кіровоградському обласному онкологічному диспансері. Матер. X з'їзду онкологів України, Київ, с. 143–144.
16. *Яремчук А.Я., Кравченко А.В.* (2001) Ранняя диагностика и лечение интраабдоминальных послеоперационных осложнений у больных, перенесших хирургическое лечение по поводу злокачественных опухолей брюшной полости. Там же, с. 289.
17. *Кабан О.П., Воробійова Л.І.* (1997) Ефективність місцевого застосування імосенту для запобігання та лікування післяопераційних гнійно-запальних ускладнень у хворих на рак жіночих статевих органів. Біосорбційні методи та препарати в профілактичній та лікувальній практиці. Київ, с. 129–132.
18. *Гайдукова С.О., Видиборець С.В.* (2004) Анемія у лікарській практиці. Ліки України, 6: 21–27.
19. *Glimelius B., Linne T., Hoffvan K. et al.* (1998) Epoetin beta in the treatment of anemia in patients with advanced gastrointestinal cancer. J. Clin. Oncol., 16(2): 434–440.
20. *Гунина Л.М., Кабан О.П., Бердинських Н.К. та ін.* (2001) Антианемічна активність церулоплазміну при хіміотерапії хворих на рак шлунка та прямої кишки. Укр. хіміотерапевт. журнал, 1: 55–57.
21. *Півнюк В.М., Касьяненко І.В., Олійніченко Г.П. та ін.* (2004) Новий препарат церулоплазмін в лікуванні хворих онкологічного профілю з анемією. Онкологія, 6(1): 63–65.
22. *Габриелян Н.И., Липатова В.И.* (1984) Опыт использования показателя средних молекул для диагностики нефрологических заболеваний у детей. Лаб. дело, 3: 138–140.
23. *Банкова В.В., Прищепова Н.Ф., Авратинский О.И.* (1987) Способ оценки патологических изменений плазматической мембраны у детей при различных заболеваниях. Патол. физиол. и эксперим. терапия, 3: 78–81.