

4. Пономарева Н.А. Прогностические критерии развития плацентарной недостаточности в I триместре беременности / Н.А. Пономарева // Матер. 7-го Росс. Форума «Мать и дитя», Москва, 11-14 октября 2005 г. - М., 2005. - С.208-209.

УДК 618.11-006.6-085 : 546.92]- 008

ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМИ САНОГЕНЕЗА У ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ, ЩО РЕЗИСТЕНТНІ ДО ХІМІОТЕРАПІЇ ПРЕПАРАТАМИ ПЛАТИНИ

РИБІН А.І., ЛИСЕНКО М.А., РИСІНА А.І.

м.Одеса

Проблема діагностики та лікування раку яєчників є одним з найскладніших розділів гінекологічної онкології. У більшості хворих на рак яєчників захворювання виявляється на пізніх стадіях, а результати лікування залишаються невтішними [1; 2; 4; 6]. За даними Міжнародного агентства по вивченню раку щорічно у світі реєструється більше 165 000 нових випадків РЯ, і більше 100 тис. жінок гинуть від злоякісних новоутворень яєчників. За показниками смертності рак яєчників випереджає рак шийки і тіла матки, займаючи 5е місце серед причин смерті від всіх пухлин у жінок. Летальність хворих на рак яєчників протягом першого року після встановлення діагнозу становить 35%. За зведеними даними популяційних онкорєєстрів країн Європи, однорічна виживаність хворих на РЯ становить 63%, трирічна - 41%, п'ятирічна - 35%. Протягом останнього десятиріччя, відзначене в Європі збільшення п'ятирічної виживаності хворих на злоякісні пухлини яєчників до 3% (з 32% до 35%) а в США - на 4% (з 36 до 39%) пояснюється не так поліпшенням діагностики, як ефективним використанням платинової хіміотерапії при лікуванні поширених форм раку яєчників та герміногенних пухлин. Такі невтішні дані мають певне пояснення [1; 3; 6; 7; 9]

На сьогодні «золотим стандартом» лікування раку яєчників є оперативне втручання з подальшим курсом післяопераційної хіміотерапії. При цьому, препаратом вибору на теперішній час (а на думку більшості вчених, - і в найближчі 30-40 років) є препарати платини.

Проте, приблизно в 20-30% випадків у хворих на рак яєчників відзначається первинна резистентність до препаратів платини, а в 38-50% випадків реєструється вторинна резистентність [7; 9; 10].

Згідно теорії дизрегуляційної патології Г.А. Крижановського [8], процес виникнення і розвитку пухлинної патології (онкогенез) слід розглядати як хворобу дизрегуляції, тобто патологію, що виникає внаслідок порушення регуляції діяльності і функцій живих систем. При дизрегуляційній патології порушення регуляції діяльності органів і їх функцій є причиною та ендогенним патогенетичним механізмом або подальшого розвитку цього процесу, або виникнення нових патологічних процесів. Розглядаючи проблему РЯ у світлі теорії дизрегуляційної патології, можна припустити, що поетапний розвиток новоутворень яєчників від нормального яєчника через доброякісну і пограничну пухлину до злоякісного захворювання може супроводжуватися змінами обміну багатьох з керівних молекул.

Метою нашої роботи є порівняльний аналіз чутливості аденокарциноми яєчників стадії ІС-ІІІС до ад'ювантної хіміотерапії препаратами платини залежно від вмісту в крові пацієнток катехоламінів, сечової кислоти і нітриту, що є маркерами дизрегуляційної патології і стану саногенеза в організмі.

Матеріали і методи дослідження

З 2009 року на базі хірургічного відділення Центру реконструктивної та відновної медицини Одеського національного медичного університету був проведений порівняльний

аналіз 54 клінічних випадків раку яєчників стадії ІС-ІІІС, яким була виконана циторедуктивна операція в об'ємі пангістеректомії, оментектомії з подальшою ад'ювантною хіміотерапією препаратами платини. У всіх випадках гістологічним варіантом раку яєчників була аденокарцинома. Відбір хворих для дослідження здійснювався за принципом «випадок-контроль». До початку спеціального лікування всім пацієнткам було проведено анкетування з метою визначення клініко-анамнестичних характеристик захворювання, а також оцінку стану системи оксиду азоту. За критерій поділу пацієнток на групи було обрано чутливість раку яєчників до препаратів платини. Першу групу склали 32 пацієнтки з рецидивом раку яєчників протягом трьох років спостереження. Другу групу склали 22 пацієнтки з відсутністю рецидиву захворювання протягом трьох років спостереження. Дослідження проводилося за схемою «випадок-контроль». Критерієм резистентності до препаратів платини була реєстрація рецидиву раку яєчників шляхом виконання комп'ютерної томографії органів малого тазу і визначення рівнів СА-125 в крові протягом 3 років спостереження.

Стан системи оксиду азоту оцінювали за величинами його основного метаболіту - NO₂ - в плазмі крові та сечі. Визначення проводили за методикою, в основу якої покладено спосіб визначення кінцевого стабільного продукту неферментативного окислення NO, нітрит-аніона [NO₂⁻], який утворюється в результаті взаємодії NO з водою, що дає можливість оцінки якості утвореного оксиду азоту. Для виявлення [NO₂⁻] використали реактив Гріса. Отримані результати співвідносили із стандартною калібрувальною кривою, отриманою на основі серійних розведень розчинів нітриту натрію в діапазоні концентрацій від 10 до 1000 мкмоль.

В усіх жінок за 1 годину до планового оперативного втручання були забрані мазки венозної крові, в яких за методом М.Ю. Коломійцева визначали вміст сумарних катехоламінів. Для цього в препаратах, після проведення відповідної реакції, здійснювали візуальний підрахунок гранул срібла в 150 еритроцитах при збільшенні 1x750. Оцінку вмісту сумарних катехоламінів проводили таким чином:

- 0 гранул - катехоламіни відсутні;
 - 1-2 гранули - малий вміст катехоламінів;
 - 3-5 гранул - помірний вміст катехоламінів;
 - 6-9 гранул - високий вміст катехоламінів;
 - більше 10 гранул - дуже високий вміст катехоламінів.
- Отримані результати статистично обробили.

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік пацієнток склав 53±8,1 років і достовірно не відрізнявся між групами.

Порівняльний аналіз розподілу РЯ по стадіях в обох групах показав відсутність достовірних відмінностей між досліджуваними групами.

Аналіз клініко-анамнестичних характеристик пацієнток обох груп показав достовірну відсутність відмінностей за усіма досліджуваними показниками.

Таким чином, отримані дані дозволяють говорити про те, що досліджувані групи були сформовані рандомізовано і можуть бути порівняні.

Порівняльний аналіз стану системи оксиду азоту в організмі хворих РЯ, резистентних і чутливих до хіміотерапії препаратами платини показав наступне (таблиця 1).

Таблиця 1

Вміст нітритів в плазмі крові і сечі (M±m)

Досліджуване середовище	I група (n=32)	II група (n=22)	Достовірність P
Плазма крові	6,1±1,5 мкмоль/л	10,3±1,2 мкмоль/л	p<0,05
Сеча	3,9±0,6 мкмоль/л	4,1±0,4 мкмоль/л	p>0,05

При аналізі активності оксиду азоту в крові пацієнток першої групи було виявлено, що середня концентрація нітриту в плазмі крові хворих РЯ з резистентністю пухлини до

хіміотерапії препаратами платини склала $6,1 \pm 1,5$ мкмоль/л, тоді як в групі хворих без виявленого рецидиву пухлини (чутливих до препаратів платини) - $10,3 \pm 1,2$ мкмоль/л, тобто спостережувана відмінність статистично достовірна. Більше того, порівняння активності оксиду азоту в сечі пацієнток обох груп не виявило достовірної відмінності цих показників. Вміст нітриту в сечі жінок першої групи склав $3,9 \pm 0,6$ мкмоль/л, тоді як концентрація цього метаболіту оксиду азоту в сечі хворих РЯ, чутливих до платинової хіміотерапії, дорівнювала $4,1 \pm 0,4$ мкмоль/л. Ця обставина дозволяє говорити про те, що різна активність оксиду азоту в плазмі крові пацієнток обох груп не є результатом посилення екскреції метаболітів цієї речовини сечовидільною системою, або відмінностей в змісті прекурсорів NO в раціонах харчування.

Отримані результати дослідження рівнів катехоламінів показали, що в групі хворих з платинорезистентним РЯ зміст сумарних катехоламінів склав $4,87 \pm 0,43$ гранул/еритроцит. В той же час в групі жінок з платиночутливим РЯ аналогічний показник склав $3,15 \pm 0,52$ гранул/еритроцит, що достовірно нижче аналогічного показника в основній групі. Отже, розвиток резистентності аденокарциноми яєчників до препаратів платини супроводжується зростанням змісту сумарних катехоламінів. При цьому відзначається достовірна кореляція рівня катехоламінів з рівнем нітриту в плазмі крові (по мірі зниження активності оксиду азоту відзначається збільшення змісту сумарних катехоламінів в крові).

Приймаючи в уваги біологічне значення катехоламінів (адреналін, норадреналін) як гормональних регуляторів скорочення судин, інтенсивності глікогенолізу, а також аеробного гліколізу, можна припустити що зростання сумарної кількості катехоламінів є компонентом саногенеза, як реакції організму на пухлинне зростання або на токсичну дію платинових препаратів. Передусім, вазоконстрикцію, на нашу думку, слід розглядати як компонент захисту від гематогенного метастазування пухлини. Крім того, стимуляція аеробного гліколізу ускладнює життєдіяльність пухлинних клітин, які, як відомо, більше схильні до анаеробного гліколізу.

Порівняльний аналіз рівнів сечової кислоти в крові пацієнток досліджуваних груп показав достовірно більш високий вміст досліджуваного з'єднання в першій групі (платинорезистентні хворі) в порівнянні з групою платиночутливих хворих РЯ ($7,78 \pm 0,45$ і $4,39 \pm 0,25$ відповідно). Оскільки сечова кислота стимулює чутливість клітинних рецепторів до катехоламінів, а збільшення індексу використання сечової кислоти корелює зі збільшенням катехоламінів в еритроцитах, можна вважати, що ми спостерігали так звану адаптаційну реакцію, спрямовану на збереження управління і керованості.

Як відомо, дизрегуляційні порушення можуть бути первинними, якщо вони виникають внаслідок первинних патологічних змін в апараті регуляції, або вторинними, якщо вони обумовлені первинним патологічним процесом в структурі-мішені, але набувають внаслідок ряду умов значення провідного патогенетичного механізму. В цілому, на сьогодні вважається, що дизрегуляція - це загальнобіологічна категорія: вона може виникати в усіх живих системах і на усіх структурно-функціональних рівнях складного організму, охоплювати різні процеси, органи і системи. У важких випадках, як наприклад, при онкологічних захворюваннях, дизрегуляційна патологія може набути значення хвороби регуляції. Природа і механізми саногенетичних процесів залежать від патогенетичної структури патологічних процесів, тобто від того, які органи і системи охоплені патологічним процесом. Вважається, що саногенез індукується патогенезом і починається з моменту дії патологічного чинника на організм. У нормальних умовах саногенетичні процеси не проявляються, їх роль виконують захисні адаптаційні механізми. Якщо ж останні виявляються недостатніми, виникає патологічний процес, який активує спочатку закладені, але не активні саногенетичні процеси і індукує виникнення нових саногенетичних механізмів відповідно до особливостей патологічного процесу, що розвивається. Так само як і патологічний процес, саногенетичні механізми можуть бути локальними і загальними. Стосовно пухлинної патології яєчників, ми вважаємо цікавішими для дослідження місцеві саногенетичні механізми, що відбуваються в тканині яєчників при виникненні і розвитку в ньому пухлинної патології. Згідно із загальноприйнятою думкою, сьогодні загальним недоліком багатьох досліджень є те, що вони визначають кількісну сторону змін (підвищення або зниження вмісту тих або інших біологічно активних речовин, кількості рецепторів, рівня гормонів),

але не визначає біологічне значення цих показників. Аналіз будь-якого процесу, особливо пухлинного, в плані дизрегуляційної патології вимагає розуміння біологічної значущості виявлених змін - чи є вони патогенетичними або саногенетичними. Багато експериментаторів і клініцистів мають справу по суті з дизрегуляційною патологією, іноді навіть не підозрюючи про це. Між тим знання дизрегуляційних механізмів і розуміння їх біологічного значення забезпечують правильний підхід до вивчення патологічних процесів і розробки їх патогенетичної терапії.

Висновки

1. У досліджуваних групах не було виявлено достовірної кореляції між стадією захворювання, клініко-анамнестичними характеристиками хворих на рак яєчників і чутливістю пухлини до препаратів платини.
2. Загальна активність оксиду азоту у хворих на аденокарциному яєчників, резистентних в платиновій хіміотерапії, достовірно нижче такої в групі пацієнток з раком яєчників, чутливим до терапії препаратами платини.
3. Вміст в крові сумарних катехоламінів і сечової кислоти у хворих з аденокарциномою яєчників, резистентною до платинової хіміотерапії, достовірно вище за таку в групі пацієнток з раком яєчників, чутливим до терапії препаратами платини.
4. Виявлене достовірне зниження активності системи оксиду азоту, а також підвищення рівнів сумарних катехоламінів і сечової кислоти у хворих на рак яєчників, резистентний до препаратів платини, є свідченням достовірно більш вираженої дизрегуляційної патології у цих хворих. Вираженість дизрегуляційної патології в організмі пацієнток з раком яєчників впливає на чутливість або резистентність пухлини до хіміотерапії препаратами платини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аксель М. А., Барінов В. В., Бокина Л. И. Лекции по онкогинекологии. - М.: МЕДпресс-информ, 2009. - 425 с.
2. Бохман Я. В. Лекции по онкогинекологии. - М.: МИА, 2007. - 304 с.
3. Важенин А. В., Жаров А. В., Шимоткина И. Г. Актуальные вопросы клинической онкогинекологии М. : СТРОМ, 2010. - 128 с.
4. Винокуров В. Л. Рак яичников : закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных. - СПб.: Фолиант, 2004. - 333с.
5. Генетика пухлин жіночих репродуктивних органів / За ред. В. М. Запорожана. - Одеса: ОДМУ, 2004. - 332 с.
6. Запорожан В. М., Цегельський М. Р., Рожковська Н. М. Акушерство і гінекологія. Підручник: У двох томах. - Одеса: Одес. Держ. Мед. ун-т, 2005. - 420 с.
7. Корман Д. Б. Основы противоопухолевой химиотерапии. - М.: Практическая медицина. - 2006. - 503с.
8. Крыжановский Г. Н. Дизрегуляционная патология. - М.: Медицина, 2002. - 630 с.
9. Переводчикова Н. И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. - М.: Мед. - 2005. - 698с.
10. Урманчеева А. Ф., Тюляндина С. А., Моисеенко В. М. Практическая онкогинекология : избранные лекции. - СПб.: «ТОММ», 2008. - 400 с.