
Евчев Ф.Д., Евчева А.Ф.
Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Yevchev F., Yevcheva A.
Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Обоснование применения гликопротеина $\alpha 2$ глобулиновой фракции для профилактики рецидива рака верхних дыхательных путей

Substantiation of the use of glycoprotein fraction $\alpha 2$ -Globulin for prevention of recurrence of cancer of the upper respiratory tract

Резюме

Введение: в Украине отмечается неуклонный рост заболеваемости и смертности от рака верхних дыхательных путей. Раковый процесс сопровождается нарушениями гомеостаза и гнойно-септическими послеоперационными осложнениями, связанными с выраженной раковой и химиолучевой интоксикацией, которая приводит к истощению антиоксидантной системы, удерживая и усиливая процесс неопластической иммортализации, то есть бесконечного деления раковой клетки.

При таких условиях защитные механизмы организма требуют активного применения высокоактивных антиоксидантов, которые могли бы обеспечить низкую концентрацию агрессивных свободных окислительных радикалов за счет их нейтрализации.

Цель исследования: оценить влияние антиоксиданта гликопротеина церулоплазмينا на показатели экзогенной и эндогенной интоксикации, а также на клиническую семиотику в послеоперационном и безрецидивном периодах.

Материалы и методы: обследовано и прооперировано 75 пациентов мужского пола с раком гортаноглотки в возрасте от 56 до 70 лет. По системе TNM пациенты были во II, III и IV стадиях заболевания и получали ранее полный курс лучевой терапии. Пациенты 1-й и 2-й группы получали терапию сопровождения биоцерулином на всех этапах лечения. В контрольной группе лечение проводилось без биоцерулина.

Результаты и обсуждение: приведенные результаты биохимического исследования сыворотки крови у пациентов с раком гортаноглотки подтверждали наличие разной степени интоксикации.

Выводы: исследования показали, что применение биоцерулина для детоксикации пациентов приводило к нейтрализации агрессивных свободных окислительных радикалов, что позволяло провести хирургическое лечение без осложнений и добиться улучшения качества жизни пациентов 1-й и 2-й групп в сравнении с контрольной группой. Безрецидивный период у пациентов 1-й и 2-й групп составил более 5 лет.

Ключевые слова: Биоцерулин (церулоплазмин), рак гортаноглотки, интоксикация, хирургическое лечение, безрецидивный период, качество жизни.

Abstract

Status of problem. In Ukraine, there has been a steady increase of morbidity and mortality caused by cancer of the upper respiratory tract. The cancer process is accompanied by the disorders of homeostasis and purulent-septic postoperative complications associated with severe cancer and chemoradiation intoxication, which leads to the depletion of the antioxidant system, retaining and enhancing the immortalization of the neoplastic process, that is, the endless division of the cancer cell.

In such conditions, the body's defense mechanisms require the use of highly active antioxidants, which could provide a low concentration of aggressive free oxidative radicals due to their neutralization.

The aim of the study was to evaluate the effect of the antioxidant glycoprotein ceruloplasmin on the parameters of exogenous and endogenous intoxication and clinical semiotics in the postoperative and disease-free periods.

Material and Methods. We examined and operated on 75 male patients with laryngeal cancer at the age from 56 to 70. According to the TNM system, patients were in the stages II, III and IV. They received the previous full course of radiation therapy. The patients of the 1st and 2nd groups received therapy with biocerulin at all stages of treatment. In the control group, the treatment was conducted without biocerulin.

The results and discussion. The results of biochemical study of blood serum in patients with laryngopharyngeal cancer confirmed the presence of different degrees of intoxication.

Conclusions. The studies showed that the use of biocerulin for detoxification of patients led to neutralization of aggressive free oxidative radicals, which let to conduct surgical treatment without complications and to improve the quality of life in patients of the 1st and 2nd groups in comparison with the patients of the control group. The recurrence period in patients of the 1st and 2nd groups was more than 5 years.

Keywords: biocerulin/ceruloplasmin, laryngopharyngeal cancer, intoxication, surgical treatment, disease-free period, quality of life.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в Украине отмечается неуклонный рост заболеваемости и смертности от рака верхних дыхательных путей [1, 4].

По данным канцер-регистра Украины, ежегодно заболевают раком гортаноглотки до 160 тыс. человек (0,32%) и умирают от рака около 100 тысяч (0,2%) [4]. Лор-онкозаболеваемость составляет примерно 7000 случаев (4,4%) от всей выявляемой онкопатологии. Удельный вес рака гортаноглотки составляет от 1% до 8% общей онкологической патологии и занимает первое место среди онкозаболеваемости лор-органов [1, 2, 4]. Рецидивы заболевания на первом году после проведенного лечения составляют свыше 50%, на втором году 22–25%. Пятилетняя выживаемость больных в Украине низка, она не превышает 36% от пролеченных пациентов.

Известно, что в условиях относительного здоровья, т.е. нормального функционирования организма, антиоксидантная система обеспечивает сбалансированное протекание окислительных и восстановительных процессов,

и поэтому применение экзогенных высокоактивных антиоксидантов нецелесообразно.

Клинические наблюдения показали, что у пациентов с раком верхних дыхательных путей в III–IV стадии, и особенно в нерезектабельных случаях, отмечаются выраженные явления гомотоксикоза (за счет метаболизма опухоли, нарушения окислительно-восстановительных процессов и несостоятельности операционной раны у облученных и ослабленных пациентов). К тому же у ослабленных пациентов химиолучевая терапия приводит к усилению симптомов и явлений эндогенной интоксикации (за счет лучевого эпителиита и самих химиопрепаратов). У части пациентов, пролеченных лучевым способом, проводимое хирургическое лечение на втором этапе сопровождается гнойно-септическими осложнениями с образованием глоточных или пищеводных свищей [3, 4].

Таким образом, наблюдаемые нарушения гомеостаза и послеоперационные осложнения, связанные с выраженной раковой и химиолучевой интоксикацией, приводят к истощению антиоксидантной системы, что удерживает и усиливает процесс неопластической иммортализации, то есть бесконечного деления раковой клетки [6–8].

При таких условиях защитные механизмы организма требуют применения высокоактивных антиоксидантов, которые могли бы обеспечить низкую концентрацию свободных окислительных радикалов за счет их нейтрализации. Антиоксиданты, обеспечивая нейтрализацию агрессивных окислительных радикалов, запускают механизм апоптоза, т.е. запрограммированной смерти раковой клетки, что проявляется увеличением безрецидивного периода [3–6].

В нашей клинике в течение 12 лет с целью нейтрализации накапливающихся агрессивных окислительных радикалов используется антиоксидант гликопротеин $\alpha 2$ глобулиновой фракции церулоплазмин (Биоцерулин) донорской крови в виде внутривенного капельного введения в качестве сопровождения лучевой терапии, ведения послеоперационного периода и, при необходимости, на этапе динамического наблюдения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние антиоксиданта гликопротеида церулоплазмينا на показатели экзогенной и эндогенной интоксикации, а также на клиническую семиотику в послеоперационном и в безрецидивном периодах.

В связи с этим были поставлены следующие задачи исследования: провести сравнительную клиническую и биохимическую оценку снижения явлений эндогенной интоксикации при использовании антиоксиданта Биоцерулина на всех этапах лечения пациентов с опухолями верхних дыхательных путей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением с 2010 по 2017 г. находилось 75 пациентов мужского пола с раком гортаноглотки, в возрасте от 56 до 70 лет. По системе TNM пациенты были в II, III и IV стадиях заболевания и получали ранее полный курс лучевой терапии. Лучевое лечение проводилось без антиоксидантной терапии в дозе 65 Гр, по 2,5 Гр в день.

Пациенты были распределены на три группы по 25 пациентов в зависимости от дифференцировки опухоли (G) и проводимой терапии сопровождения. Первая

группа – 25 пациентов, дифференцировка опухоли была G1, 2-я – также 25 при G2 и 3-я группа – 25 пациентов при G1 и G2. Все пациенты подвергались сходным операциям по объему хирургического вмешательства (варианты расширенной экстирпации гортани) в условиях лор-онкоотделения.

Пациенты 1-й и 2-й группы (при G1 и G2) получали Биоцерулин до операции, во время операции и в послеоперационном периоде. Биоцерулин вводили внутривенно, капельно по 0,2 г на 400,0 физиологического раствора в течение 5 дней до операции 1 раз в сутки и 5 дней после операции 2 раза в сутки. Доза Биоцерулина зависела от массы тела пациента и степени выраженности эндогенной интоксикации.

Пациентам контрольной группы (25 пациентов) в качестве подготовки в течение 3 дней до операции назначали внутривенно 5%-ю глюкозу 400,0 + 4 мл аскорбиновой кислоты, а также реосорбилакт 200,0 в последующие 5 дней после операции.

Нами учитывались следующие показатели гомеостаза: общий анализ крови (СОЭ), биохимический анализ крови (креатинин, активность аргиназы, орнитиндекарбоксилазы и эндогенного антиоксиданта церулоплазмينا сыворотки крови). Исследования проводили до операции и на 7-е сутки после операции с целью оценки состояния гомеостаза пациента и состоятельности операционной раны на момент снятия швов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Применение Биоцерулина (церулоплазмينا) у пациентов основной группы на дооперационном этапе позволило значительно уменьшить эндогенную интоксикацию и показатели гомеостаза в сравнении с контрольной группой. Пациенты, получавшие Биоцерулин, отмечали улучшение общего состояния, повышение аппетита, объективно отмечалось появление розового оттенка кожных покровов. У пациентов основной группы, получавших антиоксидант церулоплазмин, СОЭ снижалась до операции с 45–52 до 20–22 мм/ч и значительно снижалась на 7-е сутки после операции (15–18 мм/ч). У пациентов 1-й и 2-й группы отмечалось достоверное снижение содержания ЦП уже на момент операции и сохранялось на 7-е сутки после операции на том же уровне ($232,4 \pm 6,1^{**}$).

После предоперационной подготовки СОЭ в контрольной группе была 45–55 мм/ч и лишь несколько снижалась на 7-е сутки после операции (30–32 мм/ч). Уровень ЦП в сыворотке крови контрольной группы пациентов до подготовки к операции и после нее оставался на прежнем уровне ($357,47 \pm 4,2$ мг/л*), и отмечалась тенденция к повышению, очевидно, за счет операционного стресса (норма $190,8 \pm 7,96$ мг/л).

Активность аргиназы сыворотки крови (норма $1,33 \pm 0,08$ ммоль/л) у контрольной группы была значительно снижена, и снижение сохранялось на 7-е сутки после операции ($0,40 \pm 0,07^*$). У пациентов основной группы этот показатель достоверно повысился в 2 раза и составил $0,86 \pm 0,08^{**}$.

Активность орнитиндекарбоксилазы (норма $1,96 \pm 0,09$ н/кат/л) у пациентов контрольной группы была также снижена и сохранялась в послеоперационном периоде ($0,84 \pm 0,04^*$), а у пациентов основной группы достоверно повысилась и приблизилась к показателям здоровых лиц ($1,66 \pm 0,06^{**}$).

Креатинин (норма 44,0–117 мк ммоль/л) был несколько повышен в обеих группах и составил 137,0–162,1 мк ммоль/л. После проведения предоперационной подготовки у пациентов контрольной группы этот показатель не изменился, а у пациентов основной группы снизился и составил 51,2–122,0 мк ммоль/л.

Проведенный анализ клинических и биохимических показателей сыворотки крови у пациентов показывал выраженные явления интоксикации. Результаты сравнительного анализа предоперационной подготовки, проведенной в основной и контрольной группах пациентов, демонстрируют статистически достоверное снижение ЦП сыворотки крови и повышение активности аргиназы и орнитиндекарбоксилазы в основной группе. В этой группе ЦП нейтрализовал явления интоксикации, что позволило провести хирургическое вмешательство без осложнений. Дополнительно можно отметить удовлетворительное течение послеоперационного периода: удовлетворительное состояние пациентов, первичное заживление раны и отсутствие гнойно-септических осложнений.

Анализ клинического течения послеоперационного периода у пациентов контрольной группы показал, что у 6% наблюдалась несостоятельность послеоперационной раны с образованием свищей, сообщающихся с глоткой, т.е. послеоперационный период сопровождался гнойно-септическими осложнениями.

Вышеизложенное показывает, что многофункциональный фермент церулоплазмин, содержащий медь, гликопротеид $\alpha 2$ глобулиновой фракции донорской крови, используемый на этапах лечения пациентов со злокачественными опухолями верхних дыхательных путей, оказывал выраженное антиоксидантное, детоксикационное и стимулирующее гемопоэз действие.

Мы полагаем, что научный поиск в данном направлении является перспективным и требует дальнейших исследований по применению церулоплазмينا в лор-онкологии.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с раком гортаноглотки нарушена антиоксидантная система и выражены явления интоксикации: повышена активность эндогенного ЦП и уровень креатинина, а активность аргиназы и орнитиндекарбоксилазы сыворотки крови снижена.
2. Применение Биоцерулина (церулоплазмينا) у пациентов с раком гортаноглотки способствовало:
 - нейтрализации агрессивных окислительных радикалов, восстанавливая дисбаланс между окислительно-восстановительными процессами на дооперационном этапе;
 - торможению процессов иммортализации и усилению индукции апоптоза (отсутствию рецидива в основной группе);
 - улучшению репаративных возможностей тканей в послеоперационной ране (отсутствию гнойно-септических осложнений).

ЛИТЕРАТУРА

1. Abizov R. (2004) *Loronkologiya* [LOR-oncology]. SPb.: Dialog. 255 p.
2. Evchev F. (2004) Ispol'zovanie tseruloplazmina v lor-onkologii. Soobschenie 1 [Use of ceruloplasmin in LOR-oncology. Message 1]. *ZHVN i GH*, 1, pp. 16–18.
3. Zabolotnii D., Evchev F. (2005) Vliyanie tseruloplazmina na techenie lecheniya i dlitel'nost' bezretsidivnogo perioda u bol'nih s retsidivom raka gortani [Influence of ceruloplasmin on the course of treatment and duration of disease-free period in patients with recurrence of laryngeal cancer]. *ZHVN i GH*, 3, pp. 50–54.

4. Lukach E. (2000) Problemi i perspektivi sovremennoi LOR-onkologii v Ukraine [Problems and prospects of modern LOR-oncology in Ukraine]. *Onkologiya*, vol. 2, no 1–2, pp. 51–53.
5. Lushnikov E., Abrosimov A. (2001) *Gibel' kletki (apoptoz)* [Cell death (apoptosis)]. M.: Meditsina, 192 p.
6. Polyak-Blazhi M. (2002) Rol' zheleza v kantserogeneze. Antikantserogennii effekt soedinenii zheleza u mlekopitayuschih. Protivoopuholevoe deistvie soedinenii zheleza [Role of iron in carcinogenesis. Anticarcinogenic effect of iron compounds in mammals. Antitumor effect of iron compounds]. *Mikroelementi v meditsine*, 3, pp. 2–11.
7. Frank G. (2006) Retsidiv zlokachestvennoi opuholi: ponyatie, suschnost', terminologiya [Recurrence of malignant tumor: the concept, essence, terminology]. *Ros. Onkol. zhurn.*, 3, pp. 50–54.
8. Frof'kis V. (1999) Starenie i rak: ekspozitsionno-regulyatornie svyazi [Aging and cancer: exposure-regulatory relations]. *AMN*, 3, pp. 470–484.

Поступила/Received: 14.11.2017

Контакты/Contacts: officeprofidom@ukr.net