

Ф.Д. ЕВЧЕВ, А.Ф. ЕВЧЕВА

СПОСОБ СИСТЕМНОЙ НЕЙТРАЛИЗАЦИИ АГРЕССИВНЫХ ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ РАДИКАЛОВ У БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ДНА ПОЛОСТИ РТА И РОТОВОЙ ЧАСТИ ГЛОТКИ

Одес. нац. мед. ун-т (ректор – акад. НАМН Украины В.Н. Запорожан)

Онкозаболеваемость в Украине в последние годы составляет 160 000 случаев в год. Ежегодно от рака, по данным канцерреестра, в Украине умирает 100 тысяч человек. Несмотря на активные научные и практические разработки методов лечения злокачественных опухолей, проблема роста этой патологии в мировой практике не решена. Осложнения рака и его рецидивы являются сегодня основной причиной смерти онкологических больных.

Эффективность любого вида радикального лечения, проведенного больным раком ЛОР-органов, оценивают не только по продолжительности безрецидивного периода, но и по качеству жизни. Пролонгация опухолевого процесса и возникновение ранних рецидивов, очевидно, свидетельствует о неудачах проведенного лечения. Следует указать, что невысокая эффективность проводимого лечения и низкое качество жизни пациентов зависят от стадии заболевания, степени злокачественности опухоли, своевременной диагностики и состояния гомеостаза организма.

Поздняя диагностика в настоящее время связана с низкой культурой населения и недостаточной онкологической настороженностью врачей всех специальностей. До сегодняшнего дня практически отсутствуют клинически информативные, достоверные и экономически доступные способы выявления процессов рецидивирования до их клинического проявления.

Актуальной задачей современной онкологии является не только создание новых,

более информативных способов диагностики и лечения онкологических больных, но и поиск путей влияния на организм как во время лечения, так и в безрецидивном периоде с целью его увеличения.

Достижения фундаментальной биологии рака во многом проясняют механизмы функционирования опухолевой клетки в отдельности и опухоли в целом, что позволяет разрабатывать новые перспективные биохимические и биофизические технологии не только для лечения, но и для профилактики раковой болезни [7, 9, 10].

Известно, что применение системной и местной антиоксидантной терапии у больных раком ЛОР-органов и органов шеи на этапах лечения успешно приводит к детоксикации, нейтрализуя агрессивные окислительные радикалы в сыворотке крови. Клинически это проявляется значительным увеличением длительности безрецидивного периода и улучшением качества жизни больных [2-4].

Игнорирование применения антиоксидантной терапии на этапах лечения сохраняет и увеличивает раковую интоксикацию. При этом наблюдается ослабление надзора со стороны иммунной системы за антигенным постоянством внутренней среды организма, что активно поддерживает мутацию генов. При таком пролонгированном состоянии раковые клетки приобретают характерное свойство – бессмертие, увеличивая процесс иммортализации [2, 8, 10].

В клинической практике на протяжении последних 20 лет изучается влияние

разных биологически активных лекарственных средств для детоксикации проявлений раковой и других видов интоксикации у больных раком ЛОР-органов, что проявляется в разной степени ингибирования роста опухолевых клеток и выражается увеличением длительности безрецидивного периода [3, 4]. Это такие препараты, как ацетилцистеин (АЦЦ-лонг), церулоплазмин (биоцерулин), эрбисол, гепавал, протекфлазид и др. Мониторинг безрецидивного периода больных с ЛОР-онкопатологией, наряду с данными литературы, свидетельствует о регистрации случаев рецидива на 2-м и 3-м годах после лечения, несмотря на применение антиоксидантной терапии [1, 3, 4]. Вышеизложенные факторы вынуждают к поиску действенных путей и лекарственных средств интенсивной нейтрализации агрессивных окислительных радикалов с целью восстановления гомеостаза организма больного и профилактики рецидива.

В этой связи клинический интерес представляет антиоксидант тивортин (Tivortin) для инфузионного введения по 100,0. Он обладает выраженным антиоксидантным, антигипоксическим, мембраностабилизирующим и гепатопротекторным эффектом за счет аминокислоты аргинина гидрохлорида.

Цель исследования – изучить эффективность и безопасность препарата тивортин на этапах лечения больных раком дна полости рта, ротоглотки и органов шеи, определить его влияние на длительность безрецидивного периода.

Материалы и методы

В исследование включено 40 пациентов, которым выполнялось комплексное лечение (операция, лучевая терапия и химиотерапия) по поводу рака дна полости рта и ротовой части глотки с метастазами на шее в условиях ЛОР-онкологического отделения ГКБ №11 г. Одессы с 2015 по 2017 г. Больные были подразделены на 2 группы в зависимости от стадии заболевания, хирургического доступа и очередности компонентов лечения. При определении очередности компонента лечения учитывали клиническую семиотику, лабораторные показатели, локализацию неопластического процесса и

стадию заболевания. Все компоненты лечения сопровождались антиоксидантной терапией (инфузия тивортина 100,0) независимо от лабораторных показателей, так как применяемые методы лечения сопровождаются стрессом для организма больного и его интоксикацией в целом.

В 1-ю группу вошли 20 больных, из них 10 – с $T_1N_0M_0$ и $T_2N_0M_0$ и 10 – с $T_2N_1M_0$ при G1 и G2. 2-ю группу составили 20 пациентов, из них 10 – с $T_3N_0M_0$ и 10 – с $T_3N_{1-2}M_0$ при G1 и G2.

Всем больным на долечебном этапе проводилось клиничко-лабораторное исследование сыворотки крови: изучался общий анализ крови, сахар крови, печеночные пробы, белки крови и креатинин; определялось содержание аргиназы и орнитиндекарбоксилазы (методом В.А. Храмова, Г.Г. Листопада). Так, по данным В.А. Драудин-Крыленко и соавторов [2], нарушение активности аргиназы и орнитиндекарбоксилазы (ОДК) служит показателем канцерогенной активности у больных раком кишечника. В связи с этим мы включили в алгоритм исследования мониторинг этих показателей у больных с ЛОР-онкопатологией для оценки признаков интоксикации.

Комплекс лабораторных исследований проводился до и после лечения, а также и через 3-6 мес.

Пациентам 1-й группы с $T_1N_0M_0$ и $T_2N_0M_0$ рака дна полости рта, ротовой части глотки и органов шеи при G1 и G2 на первом этапе проводилось хирургическое лечение в виде иссечения опухолевого процесса ротовым доступом. Пациентам с $T_2N_0M_0$ с профилактической целью на стороне поражения выполнялась фасциально-футлярная лимфаденэктомия (ФФЛ). На втором этапе проводили один цикл полихимиотерапии по протоколу: паклитаксел и карбоплатин в дозах из расчета роста и веса. Через 20 дней – послеоперационный этап лучевой терапии, в дозе СОД 40 Гр.

Больным 2-й группы с $T_3N_0M_0$ и $T_3N_{1-2}M_0$ при G1 и G2 на первом этапе проводили 2 цикла полихимиотерапии по протоколу: паклитаксел и карбоплатин. На втором этапе проводили хирургическое лечение наружным доступом и с профилактической целью – ФФЛ на стороне поражения у

больных с $T_3N_0M_0$, а также с операцией Крайля у пациентов с $T_3N_{1-2}M_0$. Через 20-25 дней больные получали послеоперационный этап лучевой терапии, СОД 45 Гр.

Все этапы лечения в обеих группах сопровождались антиоксидантной терапией (ежедневное внутривенное капельное введение тивортина по 100,0) в течение 8-10 дней. Тивортин назначался за день до начала компонента лечения (полихимиотерапии, операции и лучевой терапии) и в последующие 7-9 дней.

Результаты исследования

Общеклинические лабораторные показатели у больных с $T_{1-2}N_0M_0$ были в пределах допустимых норм, а у пациентов с $T_3N_{1-2}M_0$ отмечались некоторые отклонения (табл. 1).

Из данных, представленных в табл. 1, видно, что только у больных с $T_3N_{1-2}M_0$ и рецидивом рака дна полости рта определялось повышение уровня креатинина и повышалась РОЭ, что свидетельствовало о наличии признаков интоксикации.

Из данных, представленных в табл. 2, следует, что активность аргиназы и орнитиндекарбоксилазы у больных раком дна полости рта была снижена и зависела от стадии заболевания. Аргиназа была снижена в 2,5 раза у больных с $T_3N_{1-2}M_0$ в сравнении со здоровыми лицами. Это свидетельствует о нарушении детоксикационной способности гепатоцитов, что уменьшает инактивацию токсических веществ в орнитинном цикле, очевидно, за счет раковой интоксикации, присущей всем больным раком и рецидивом рака дна полости рта.

Таблица 1

Средние показатели общего анализа крови, биохимического анализа крови в зависимости от TNM

Показатели	Группы			
	здоровые (n=25)	$T_{1-2}N_0M_0$ (n=20)	$T_3N_{1-2}M_0$ (n=20)	больные с рецидивом (n=25)
РОЭ, мм/ч	2-15	8-18	22-70	22-60
Лейкоциты, г/л	4,0-9,0	4,5-9,2	4,2-10,5	11,2 – 14,5
Тромбоциты, г/л	180,0-320,0	203,0-330,0	300,0-370,0	300,0-380,0
Альбумин, г/л	55-85	55-85	48-65	48-65
β -липопротеиды, ед	35-55	40-63	67-88	68-92
Креатинин, мкмоль/л	44,0-117,0	51,2-122,0	137,0-162,1	137,0-160,2

Таблица 2

Изменение уровня аргиназы и орнитиндекарбоксилазы в сыворотке крови у больных раком дна полости рта в зависимости от стадии заболевания

Группы	Количество обследованных	До лечения аргиназа, ммоль/л/ч	До лечения орнитиндекарбоксилаза, н/кат/л
Здоровые	50	1,33±0,08	1,96±0,09
$T_{1-2}N_0M_0$	40	0,87±0,18	1,80±0,09
$T_3N_{1-2}M_0$	40	0,42±0,09	0,72±0,07

Полученные результаты также свидетельствуют о нарушении компенсаторно-защитных механизмов декомпенсированного состояния организма больных, особенно с $T_3N_{1-2}M_0$.

На наш взгляд, изучение этих показателей вполне логично для оценки механизма не только канцерогенеза рака, но и рецидива рака. Данные лабораторных показателей больных на долечевом этапе позволи-

ли оценить гомеостаз больных, спланировать очередность компонентов лечения и служили критерием оценки проведенного лечения, а также оценки качества жизни во время лечения и в безрецидивном периоде (табл. 3).

Из данных, представленных в табл. 3, видно, что используемый антиоксидант тивортин на этапах лечения приблизил показатели крови больных к уровню здоровых лиц и восстановил нарушения детоксикаци-

онной и белково-синтетической функции печени, что оказало влияние на удовлетворительное течение этапов лечения и качество жизни больных.

Оценивалось влияние антиоксиданта тивортин на течение послеоперационного периода (заживление раны), профилактику лучевого эпителиита и детоксикацию раковой и химиолучевой интоксикации в процессе лечения независимо от стадии заболевания (табл. 4).

Таблица 3

Содержание аргиназы и орнитиндекарбоксилазы в сыворотке крови у больных раком дна полости рта через 1 мес. после лечения с терапией сопровождения

Стадия заболевания	Количество больных	Аргиназа ммоль/л/ч	Орнитиндекарбоксилаза н/кат/л
Здоровые	25	1,33±0,08	1,96±0,09
T ₁₋₂ N ₀ M ₀	40	1,07±0,03	1,90±0,08
T ₃ N ₁₋₂ M ₀	40	1,02±0,01	1,52±0,03

Таблица 4

Влияние антиоксиданта тивортин на течение компонентов лечения у больных раком дна полости рта и ротовой части глотки в зависимости от TNM

Стадия заболевания	Комплексное лечение	Непосредственные результаты	Отдаленные результаты (наличие рецидива)	
			через 6 мес.	через 1 год
T ₁₋₂ N ₀ M ₀ (n=20)	Иссечение опухоли через рот с профилактической ФФЛ+криотерапия+ ПХТ + лучевая терапия+ тивортин	Первичное заживление раны, химиолучевое лечение перенесли удовлетворительно и без выраженных лучевых повреждений	0	0
T ₃ N ₁₋₂ M ₀ (n=20)	ПХТ, иссечение опухоли наружным доступом с ФФЛ+ лучевая терапия+ тивортин	Первичное заживление раны, химиолучевое лечение перенесли удовлетворительно и без выраженных лучевых повреждений	0	4 (20%)

Из результатов, приведенных в табл. 4, видно, что проводимая антиоксидантная терапия на этапах лечения способствовала первичному заживлению послеоперационной раны у всех пациентов и способствовала прекращению пролонгации процесса и отсутствию рецидива у 100% больных с T₁₋₂N₀M₀ в течение 1 года. Мониторинг показателей сыворотки крови и клиническая семиотика свидетельствовали о достаточной

нейтрализации агрессивных окислительных радикалов за счет антиоксидантного эффекта тивортин у всех больных.

В качестве доказательства обоснованности и эффективности использования антиоксиданта тивортин проведен ретроспективный анализ результатов лечения больных с аналогичными стадиями заболевания, не получавших антиоксидантную терапию за период 2012-2014 гг. (табл. 5).

Таблица 5

Ретроспективные результаты комплексного лечения больных раком дна полости рта и ротовой части глотки без антиоксидантной терапии сопровождения за период 2012-2014 гг.

Стадия заболевания	Хирургическое лечение	Непосредственные результаты	Отдаленные результаты (наличие рецидива)	
			через 6 мес.	через 1 год
T ₁₋₂ N ₀ M ₀ (n=20)	Иссечение опухоли через рот + лучевое лечение.	Отек слизистой оболочки дна полости рта у всех больных сохранялся больше двух недель, выраженный лучевой эпителиит на 12-й день облучения.	4 (20%)	5 (25%)
T ₃ N ₁₋₂ M ₀ (n=20)	Лучевая терапия + иссечение опухоли наружным доступом.	Лучевой эпителиит и вторичное заживление раны у 11 больных (55%) после лучевой терапии.	6 (30%)	8 (40%)

Из данных, представленных в табл. 5, видно, что у больных обеих групп результаты лечения сопровождалось осложнениями в виде выраженного лучевого эпителиита, и у части больных – вторичным заживлением послеоперационной раны (у 11 (55%)) пациентов с T₃N₁₋₂M₀. У 10 больных регистрировался рецидив опухоли через 6 мес., и у 13 больных – через 1 год.

Анализ данных, представленных в табл. 2 и 3, показывает, что лечение больных со злокачественным процессом дна полости рта без антиоксидантной терапии сопровождалось сохранением и накоплением агрессивных окислительных радикалов (показателей интоксикации), что приводило к осложнениям компонентов лечения и к рецидиву заболевания через 6 мес. и 1 год. Этот факт подтверждает необходимость применения терапии сопровождения.

Вышеизложенное позволяет нам обоснованно рекомендовать применение антиоксиданта тивортин в качестве антиоксидантной терапии на всех этапах комплексного лечения больных, а при необходимости и в безрецидивном периоде с целью подавления и нейтрализации агрессивных окислительных радикалов в сыворотке крови, что способствовало бы увеличению безрецидивного периода.

Применяемый антиоксидант тивортин оказывал антиоксидантное, антитоксическое воздействие, нейтрализовал свободные радикалы на этапах лечения и увеличивал

длительность безрецидивного периода. При химиотерапии и лучевой терапии он оказывал также выраженный антиоксидантный эффект, нейтрализуя и подавляя их интоксикационное действие. При этом улучшалась функция печени, что способствовало эффективному удалению (нейтрализации) токсичных агентов. Наблюдалась и активизация ДНК-полимеразы-В – репаранта генетического кода, что проявлялось в удовлетворительном течении всех этапов лечения.

Таким образом, прослежены различные нарушения гомеостаза больных раком дна полости рта и ротоглотки с метастазами на шее. В первую очередь, это снижение содержания аргиназы, орнитиндекарбоксилазы, увеличение РОЭ и креатинина как показателей эндогенной интоксикации. Протекания этапов лечения зависела от этих показателей. Применение антиоксиданта тивортин позволяет провести этапы лечения по радикальной программе без осложнений, с увеличением длительности безрецидивного периода.

Выводы

1. Снижение уровня аргиназы и ключевого фермента биосинтеза полиаминов орнитиндекарбоксилазы свидетельствует о снижении детоксикационной функции печени, нарушении регуляции клеточной пролиферации и показателя белково-синтетической функции печени у пациентов с раком дна полости рта.

2. Нарушение уровня аргиназы и орнитиндекарбоксилазы у больных раком дна полости рта способствует развитию интоксикационного синдрома, развитию и пролонгации раковой опухоли и служат пуском процесса иммортализации.

3. Применение тивортина в качестве системного антиоксиданта приводило не только к нейтрализации агрессивных окислительных радикалов, но и оказывало лечебное и профилактическое действие на

гомеостаз тканей, значительно улучшая течение компонентов лечения, предотвращая развитие рецидива опухоли у 100% больных.

4. Больные, получавшие комплексное лечение по радикальной программе с антиоксидантной терапией тивортином, не нуждались в проведении пролонгированной системной антиоксидантной и детоксикационной терапии в безрецидивном периоде в течение второго года после лечения.

Литература

1. Веремеенко К.М., Заболотный Д.И., Кизим А.И. Роль протеолиза в инвазии и метастазирования злокачественных опухолей (обзор литературы и собственные исследования) // Журн. АМН України. – 2002. – №2. – С. 217-237.
2. Драудин-Крыленко В.А., Мазуров С.Т., Левчук А.А., Орлов Е.Н., Поддубный Б.К., Букин Ю.В. Подавление суперэкспрессии протоонкогена орнитиндекарбоксилазы и аденоматозных полипов толстой кишки при назначении больших доз фолиевой кислоты // Совр. онкология. – 2004. – Т. 6, №3. – С. 1-5.
3. Евчев Ф.Д. Обоснование применения антиоксидантов на этапе предоперационной подготовки у больных раком гортаноглотки // Онкология. – 2009. – Т.11, №4 (42). – С. 303-305.
4. Заболотный Д.И., Евчев Ф.Д. Влияние церулоплазмينا на течение лечения и длительность безрецидивного периода у больных с рецидивом рака гортани // Журн. вушних, носових та горлових хвороб. – 2005. – №3. – С. 50-54.
5. Поляк-Блажи М. Роль железа в канцерогенезе. Антиканцерогенный эффект соединений железа у млекопитающих. Противоопухолевое действие соединений железа // Микроэлементы в медицине. – 2002. – №3. – С. 2-11.
6. Пучкова Л.В., Платонова Н.А. Механизм, обеспечивающий гомеостаз меди эукариотов и его связь с транспортом железа // Успехи совр. биологии. – 2003. – №1. – С. 41-58.
7. Франк Г.А. Рецидив злокачественной опухоли: понятие, сущность, терминология // Рос. онкол. журн. – 2006. – №3. – С. 50-54.
8. Фролькис В.В. Старение и рак: экспозиционно-регуляторные связи // Журн. АМН. – 1999. – №3. – С.470-484.
9. Антонова О.І., Цебржинський О.І. Функціональний стан печінки в умовах окислювального стресу при 10-денній нестачі мелатоніну // Вісн. проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 3, Т. 1 (102). – С. 18-18.
10. Nomoto S., Yamashita K., Koshikava K. et al. Mitochondrial D-loop Mutations As Clonal Markers in Multicentric Hepatocellular Carcinoma and Plasma // Clin. Cancer Res. – 2002. – V.8. – P. 481-487.

References

1. Veremeenko KM, Zabolotny DI, Kizim AI The role of proteolysis in the invasion and metastasis of malignant tumors (review of literature and own research). Zhurnal AMS of Ukraine. 2002;2:217-37. Russian.
2. Draudin-Krylenko VA, Mazurov ST, Levchuk AA, Orlov EN, Poddubny BK, Bukin YuV Suppression of the overexpression of the protooncogene of ornithine decarboxylase and adenomatous polyps of the colon with the appointment of large doses of folic acid. Sovremennaya oncologiya. 2004;6(3):1-5. Russian.
3. Evchev FD Substantiation of the use of antioxidants at the stage of preoperative preparation in patients with laryngopharyngeal cancer. Oncologiya. 2009;11(42):303-5. Russian.
4. Zabolotny DI, Evchev FD The effect of ceruloplasmin on the course of treatment and the remission status in patients with recurrent laryngeal cancer. Zhurnal vushnyh, nosovyh i gorlovyh hvorob. 2005;3:50-4. Russian.
5. Polyak-Blazhi M The role of iron in carcinogenesis. Anti-carcinogenic effect of iron compounds in mammals. Antitumor effect of iron compounds. Micronutrients in medicine. 2002;3:2-11. Russian.
6. Puchkova LV, Platonova NA Mechanism providing the homeostasis of eukaryote copper, and its relation to iron transport. Uspekhi sovremennoy biologiyi. 2003;1:41-58. Russian.
7. Frank G.A. Recurrence of malignant tumor: the concept, the essence, the terminology. Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal. 2006;3:50-4. Russian.
8. Frolkis V.V. Aging and cancer: exposure-regulatory relationships. Zhurnal AMS of Ukraine. 1999;3:470-84. Russian.
9. Antonova OI, Tsebrzhinskiy AI Functional state of the liver under conditions of oxidative stress with 10-day melatonin insufficiency. Visnik problem biologii i meditsini. 2013;1(102):18. Ukrainian.

Поступила в редакцію 25.02.17

© Ф.Д. Евчев, А.Ф. Евчева, 2017

СПОСІБ СИСТЕМНОЇ НЕЙТРАЛІЗАЦІЇ АГРЕСИВНИХ ОКИСЛЮВАЛЬНИХ РАДИКАЛІВ У ХВОРИХ З РОЗПОВСЮДЖЕНИМ РАКОМ ДНА РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ТА РОТОВОЇ ЧАСТИНИ ГЛОТКИ

Євчев Ф.Д., Євчева А.Ф. (Одеса)

А н о т а ц і я

Актуальність. Незважаючи на світові наукові та практичні досягнення по розробці методів лікування і профілактиці злоякісної патології, проблеми її зростання до кінця не вирішені. Ефективність кожного методу радикального лікування, проведеного хворим на рак ЛОР-органів, оцінюють за тривалістю безрецидивного періоду та якістю життя хворих. Застосування антиоксидантної терапії у хворих на рак під час лікування зменшує інтоксикацію, нейтралізує агресивні окислювальні радикали в сироватці крові. Ігнорування цього факту зберігає і збільшує не тільки ракову, але і хіміопроменеву інтоксикацію. При такій змішаній інтоксикації спостерігається послаблення нагляду з боку імунної системи за антигенною постійністю внутрішнього середовища організму, що активно сприяє мутації генів. При пролонгованому стані ракові клітини набувають характерні властивості – безсмертя, що збільшує процес іморталізації. Все це спонукає до пошуку шляхів та лікарських засобів, які б мали якості інтенсивної нейтралізації агресивних окислюючих радикалів. І тому клінічний інтерес викликає антиоксидант тівортін (Tivortin), який при внутрішньовенному введенні у дозі 100.0 має виражений антиоксидантний, антигіпоксичний, мембраностабілізуючий і гепатопротекторний ефект.

Мета дослідження – вивчити ефективність та небезпечність препарату тівортін на всіх етапах лікування хворих на рак дна порожнини рота, ротової частини глотки і органів ший, та виявити його вплив на тривалість безрецидивного періоду.

Матеріали і методи: До дослідження було включено 40 хворих, котрим проводилось комплексне лікування (операція, променева та хімотерапія) з приводу раку дна ротової порожнини та ротової частини глотки з метастазами у лімфатичні вузли ший. Хворих було розподілено на 2 групи в залежності від стадії захворювання, хірургічного доступу та послідовності компонентів лікування.

Компоненти лікування супроводжувалися антиоксидантною терапією (інфузія тівортину 100.0) незалежно від лабораторних показників, тому що використані методи лікування мають наслідком стрес і інтоксикацію організму. Вивчався вплив тівортину на гомеостаз, протікання післяопераційного періоду (загоєння рани), профілактика променевого епітеліиту та детоксикація ракової, а також хіміопроменевої інтоксикації в процесі лікування незалежно від стадії захворювання.

Отримані результати та їх обговорення. Дані лабораторних показників на долікувальному етапі дозволили оцінити гомеостаз хворих, спланувати черговість компонентів лікування, що слугувало критерієм оцінки проведеного лікування та якості життя як під час лікування, так і у безрецидивному періоді. У хворих на рак дна ротової порожнини T₃N₁₋₂M₀ було визначено збільшення рівня креатиніну, РОЕ, активність аргінази і орнітиндекарбоксилази, що свідчило про наявність інтоксикації. Аргіназа була знижена в 2,5 рази у хворих з T₃N₁₋₂M₀ у порівнянні зі здоровими людьми. Це, у свою чергу, свідчить про порушення детоксикаційної дії гепатоцитів, які зменшують інактивацію токсичних речовин у орнітиновому циклі за рахунок ракової інтоксикації, що є притаманним усім хворим на рак дна ротової порожнини. Отримані результати свідчать в цілому про порушення компенсаторно-захисних механізмів декомпенсованого стану організму хворих, особливо із T₃N₁₋₂M₀. На наш погляд, вивчення цих показників є логічним для оцінки механізму не тільки канцерогенезу раку, але і його рецидиву.

Застосована антиоксидантна терапія тівортину на етапах лікування сприяла первинному загоєнню післяопераційної рани, відсутності пролонгації ракового процесу і рецидиву у 100% хворих з T₁₋₂N₀M₀ на протязі першого року після лікування.

Висновки. В процесі дослідження виявлено деякі порушення гомеостазу хворих на рак дна ротової порожнини та ротової частини глотки з метастазами на ший, в першу чергу – зниження кількості аргінази орнітиндекарбоксилази та збільшення РОЕ і креатиніну як показників ендогенної інтоксикації. Застосування антиоксиданту тівортину дозволяє провести лікування за радикальною програмою без ускладнень та зі збільшенням тривалості безрецидивного періоду.

Ключові слова: аргіназа, орнітиндекарбоксилаза, гомеостаз, антиоксидант тівортін, рак дна порожнини рота та ротової частини глотки, метастази у регіональні лімфатичні вузли.

THE METHOD OF SYSTEMATIC NEUTRALIZATION OF AGGRESSIVE OXIDATIVE RADICALS IN PATIENTS WITH ADVANCED CANCER OF ORAL CAVITY AND OROPHARYNX

Yevchev FD, Yevcheva AF

Odessa National Medical University; e-mail: dr.yevchev@ukr.net

Abstract

State of the problem: Despite the world's scientific and practical development of methods of treatment and prevention of malignant diseases, the problem of their growth is not solved. The effectiveness of any type of radical treatment, for patients with ENT-organs cancer, is evaluated by the duration of disease-free period and the quality of life. The use of the antioxidant therapy in patients with cancer during treatment reduces intoxication, neutralizing the corrosive action of oxidizing radicals in the serum. Ignoring this fact keeps and increases both cancer and chemotherapy toxicity. With such mixed intoxication we observe the weakening of oversight from the immune system over the antigenic constancy of the internal environment. And it actively supports the mutation of genes. And during the prolonged state of intoxication the cancer cells acquire a special property – immortality, increasing the process of immortalization.

All these facts force to find ways and drugs with the property of intense neutralization of aggressive oxidizing radicals.

In this regard, we are interested in the clinical use of the antioxidant Tivortin for the infusion administration of 100.0, which has strong antioxidant, anti-hypoxic, membrane stabilizing and hepatoprotective effect due to the amino acid arginine hydrochloride.

The aim of our research is to study the efficacy and safety of the drug Tivortin at different stages of the treatment of patients with cancer of the floor of the oral cavity, oropharynx and neck organs, and also to establish its influence on the duration of disease-free period.

Material and Methods The study included 40 patients who had cancer of floor of the oral cavity and oropharynx with metastasis in the neck and who had a complex treatment (surgery, radiotherapy and chemotherapy).

The components of treatment were followed by maintenance of antioxidant therapy (infusion Tivortin 100.0) independently from laboratory values, because the applied treatments are followed by stress for the patient's body and his intoxication as a whole. We studied the effect of antioxidant Tivortin on homeostasis, on the postoperative period, on the prevention of radiation epitheliitis. And we also studied detoxification from cancer and chemoradiotherapy intoxication during treatment regardless of the stage of the disease.

The results and discussion: These laboratory parameters of patients on before-healing stage allowed to estimate the homeostasis of patients, to plan the sequence of treatment components. These parameters were also criteria for evaluating the treatment and the quality of life during the treatment and a relapse-free period. In patients with cancer T₃N₁₋₂M₀ of the floor of the mouth we defined an increase in serum creatinine, an increase of erythrocyte sedimentation rate, arginase and ornithine decarboxylase activity that indicated the presence of signs of intoxication. Arginase was reduced by 2.5-fold in patients with T₃N₁₋₂M₀ in comparison with healthy individuals.

This indicates a loss of the detoxifying ability of hepatocytes, which reduces inactivation (neutralization) of toxic substances in the ornithine cycle due to cancer intoxication; it is inherent to all patients with cancer of the oral cavity.

In general, the results reveal the violation of compensatory and protective mechanisms of the decompensate state of the patients' organism, particularly those ones with T₃N₁₋₂M₀.

In our opinion, the study of these indicators is quite logical to evaluate the mechanism of carcinogenesis not only of cancer, but also of cancer recurrence.

The Tivortin antioxidant therapy held during all stages of treatment, led to the primary healing of surgical wounds and a lack of extension process and relapse in 100% patients with T₁₋₂N₀M₀ during the year.

Conclusions: We revealed various disturbances of homeostasis in patients with cancer of the oral cavity and oropharynx with metastasis in the neck.

We paid much attention to the reduction of arginase, ornithine decarboxylase, an increase of ESR and serum creatinine as indicators of endogenous intoxication.

The degree of severity of the treatment steps depended on these parameters. The use of antioxidant Tivortin allows to carry out the treatment during all stages according to radical program without complications, with longer disease-free period.

Keywords: arginase, ornithine decarboxylase (ODC), homeostasis, antioxidant Tivortin, cancer of the oral cavity, oropharynx, neck lymph node metastases.