

В.И. ТРОЯН, И.Ф. БЕЛЕНИЧЕВ, И.А. СИНАЙКО

ПРОФИЛАКТИКА РАННИХ МЕСТНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ T₁₋₂N₀M₀ НА ЛУЧЕВОМ ЭТАПЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

*Каф. оториноларингологии (зав. – проф. В.И. Троян),
каф. фармакологии (зав. – проф. И.Ф. Беленичев) Запорож. гос. мед. ун-та
(ректор – проф. Ю.М. Колесник)*

Одним из компонентов комбинированного лечения больных раком гортани T₁₋₂N₀M₀ является лучевая терапия. Несмотря на постоянное совершенствование методического и технического арсенала лучевой терапии, возникающие во время ее проведения в 30-40 % случаев повреждения слизистой оболочки и хрящей гортани по-прежнему являются одними из основных ограничений, препятствующих эффективному противоопухолевому лечению у этой категории пациентов [2, 4, 7, 13, 14]. Наиболее широко применяемые в настоящее время средства профилактики и лечения при лучевых осложнениях включают антибактериальные и иммуностимулирующие препараты, антигистаминные и противовоспалительные средства, стимуляторы репаративной регенерации [1, 9, 12, 15, 19, 22]. Однако эффективность такого комплекса лечебных мероприятий относительно невелика, что, на наш взгляд, обусловлено недостаточной изученностью первичных механизмов развития ранних местных лучевых осложнений, в частности недооценкой роли оксидантного стресса в патогенезе нарушения микроциркуляции (МЦ) в облученных тканях гортани, ведущего к его появлению [6, 8, 10, 17, 18, 21, 25, 27, 28].

Ранее нами [16] у больных раком гортани T₁₋₂N₀M₀ на лучевом этапе комбинированного лечения было выполнено исследование состояния показателей про- и антиоксидантных систем, а также микроциркуляции в тканях гортани. В результате этой работы, нами была выявлена прямая корреляционная связь между повышением пока-

зателей окислительной модификации белка, спастическим типом микроциркуляции и возникновением ранних местных лучевых осложнений, а также обратная корреляционная связь между частотой их развития и дефицитом антиоксидантной системы. Полученные данные явились основанием для разработки патогенетически обоснованной антиоксидантной, эндотелиопротекторной и вазодилаторной фармакокоррекции при возникающих нарушениях, а также для изучения эффективности ее применения с целью профилактики появления ранних местных лучевых осложнений.

Цель исследования: снижение частоты развития ранних местных воспалительных лучевых осложнений у больных раком гортани T₁₋₂N₀M₀ на основе проведения патогенетически обоснованной антиоксидантной, эндотелиопротекторной и вазодилаторной фармакотерапии.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 49 больных раком гортани T₁₋₂N₀M₀, которые находились на обследовании и комбинированном лечении в ЛОР-клинике Запорожского ГМУ с декабря 2011 по декабрь 2013 г. Из них в контрольную группу (КГ) вошли 25 пациентов, у которых лучевой этап комбинированного лечения сопровождался традиционным лечебно-диагностическим ведением. Основную группу (ОГ) составили лица (n=24), у которых лучевой этап комбинированного лечения сопровождался применением разработанного лечебно-профилактического комплекса.

Большинство обследуемых (КГ) составляли мужчины – 24 (96%), женщина была 1 (4%), средний возраст – $57,5 \pm 0,98$ лет. При гистологическом исследовании у больных во всех случаях выявлен плоскоклеточный рак с преобладанием ороговевающей формы (81%). При определении степени гистологической дифференциации опухолей у 72% пациентов отмечена средняя степень дифференцировки (G2).

Проведенный анализ структуры ранних местных лучевых осложнений у пациентов КГ показал, что традиционное медикаментозное ведение лучевого этапа комбинированного лечения сопровождалось возникновением хондроперихондрита гортани у 40% обследуемых.

В основной группе пациентов также преобладали мужчины было 22 (91,6%), женщин было 2 (8,33%), средний возраст обследуемых $54,3 \pm 0,95$ лет; при морфологическом исследовании у всех 24 больных диагностирован плоскоклеточный рак с преобладанием ороговевающей формы (74,4%) средней степени дифференцировки (79,0%).

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что обе группы пациентов были идентичны по основным параметрам. Все больные получали комбинированное лечение по стандартам с использованием современных методов. На I этапе выполнялись различные по объему резекции гортани: в КГ расширенная хордэктомия – у 60,4%, фронтально-латеральная резекция – у 25,5%; в ОГ – у 55,9 и 26,7%, соответственно.

На II этапе комбинированного лечения осуществлялся курс дистанционной телегамматерапии (ДТГТ) на ложе удаленной опухоли и регионарные лимфатические коллекторы с подведением СОД 40 Гр.

Для оценки интенсивности оксидантного стресса, индуцированного лучевой терапией, определялись маркеры окислительной модификации белка (ОМБ) – альдегидные фенилгидразоны (АФГ) и карбоксифенилгидразоны (КФГ), которые являются наиболее ранними индикаторами окислительного повреждения эндотелия микроциркуляторного русла.

Состояние антиоксидантной системы оценивалось по уровню общих тиолов и восстановленного глутатиона в плазме крови.

Биохимические исследования выполнялись согласно методическим рекомендациям для спектрофотометра LIBRAS32PC (Великобритания) с использованием реактивов фирмы Sigma.

Состояние микроциркуляции в тканях гортани оценивалось с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). В процессе исследования определялся показатель микроциркуляции (ПМ), среднеквадратическое отклонение показателя микроциркуляции (σ) и коэффициент ее вариации (Kv). Для оценки функционального состояния микроциркуляторного русла (МЦР) использовались нормированные амплитуды активных (нейрогенного Ан/3 σ , миогенного Ам/3 σ) и пассивных (дыхательного Ад/3 σ , сердечного Ас/3 σ) механизмов регуляции кровотока, определяемые с помощью программного обеспечения прибора ЛАКК-02 – «LDF 2.20.0.507WL».

Контролирование клинической характеристики облучаемой резецированной гортани осуществлялось физикальными и видеоэндоскопическими методами с помощью операционного микроскопа и ригидного эндоскопа с видеокамерой.

Статистическая обработка производилась в программе Statistica 7,0 с применением методов непараметрической статистики. Для статистического анализа использовалась описательная статистика, а для сравнения разницы в двух независимых группах – критерий U Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение

Выявленные нами нарушения в про- и антиоксидантном гомеостазе и микроциркуляторном русле у больных раком гортани $T_{1-2}N_0M_0$ на лучевом этапе комбинированного лечения свидетельствовали о депрессивном влиянии ДТГТ на тиолдисульфидную систему с последующим окислительным повреждением эндотелия сосудов перихондрия щитовидного хряща, ведущим к возникновению ранних местных

воспалительных лучевых осложнений. Поэтому нам с целью коррекции возникающих патологических процессов в про- и антиоксидантном гомеостазе представилось целесообразным применить, перепарат «Тиотриазолин», содержащий в своей структуре тиоловую группу. Благодаря ее высоким восстановительным свойствам препарат переводит свободные радикалы кислорода в неактивное состояние и способствует реактивированию антиоксидантных ферментов. Это, кроме всего прочего, способствует еще и более эффективному расходованию антиоксиданта токоферола (витамина Е), что позволяет сохранить структуру и функции клеток [5, 11].

Кроме того, тиотриазолин способен вносить весомый вклад в такое патогенетическое звено, как местное нарушение кровообращения по ишемическому типу. Ее прямым следствием является кислородное голодание тканей, довольно быстро приводящее к необратимым изменениям в клетках с исходами в некроз и апоптоз.

Тиотриазолин назначался по ступенчатой схеме: первые 10 дней ДТГТ – 2 мл 2,5% раствора в/м 2 раза в день, а затем на протяжении 20 дней перорально по 200 мг 3 раза в сутки.

С целью коррекции возникающих в облученных тканях нарушений в МЦР по ангиоспастическому типу нами использовался препарат «Агапурин», действующим веществом которого является пентоксифил-

лин, улучшающий микроциркуляцию в тканях за счет повышения эластичности (деформируемости) и снижения агрегационной активности эритроцитов, уменьшения вязкости и улучшения текучести крови [23, 26]. Сосудорасширяющий эффект препарата проявляется в основном на спазмированных сосудах (спазмолитическое действие). Установлено, что пентоксифиллин снижает адгезию и агрегацию полиморфноядерных лейкоцитов, предупреждает повреждающее действие их на клетки сосудистого эндотелия. Кроме того, пентоксифиллин угнетает продукцию кислородных радикалов, а также высвобождение гидролитических лизосомальных ферментов и эластазы нейтрофилами. При применении пентоксифиллина уменьшалось количество постлучевых местных осложнений у больных с опухолями головы и шеи [20].

Агапурин назначался по ступенчатой схеме: с первого по 10-й день облучения – 5 мл на 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида капельно 1 раз в сутки, а затем на протяжении 20 дней перорально по 100 мг – 3 раза в день.

При изучении эффективности дифференцированной коррекции нарушений в про- и антиоксидантном гомеостазе у больных основной группы нами была проанализирована динамика содержания маркеров оксидантного стресса в крови, индуцированного лучевой терапией, как в контрольной, так и в основной группах (табл. 1).

Таблица 1

Содержание маркеров оксидантного стресса в плазме крови у больных раком гортани T₁₋₂N₀M₀, индуцированного лучевой терапией

Группы больных	АФГ усл.ед. г/белка	КФГ усл. ед. г/белка
	M±m	
Контрольная	10,15±0,60	5,31±0,26
Основная	9,27±0,36	4,55±0,26

Данные таблицы показывают, что показатели прооксидантной системы в ОГ становятся более стабильными, чем в КГ: снижается содержание АФГ на 8,66%, а КФГ – на 14,31%, что свидетельствует о патогенетически обоснованном и эффек-

тивном проведении коррекции выявленных нарушений.

На эффективность фармакокоррекции показателей про- и антиоксидантной систем в ОГ указывал прирост такого важного компонента антиоксидантной системы, как

восстановленный глутатион, на 11,07% по сравнению с КГ, который, взаимодействуя с NO, образует нитрозоглутатион, обладающий эндотелиопротекторным действием. Прирост восстановленного глутатиона сопровождался увеличением в ОГ восстановленных эквивалентов тиол-дисульфидной системы на 15,91% по сравнению с КГ (табл. 2).

Таким образом, патогенетически обоснованная фармакокоррекция показателей про- и антиоксидантной систем в ОГ тиотриазолином, обладающим антиоксидантным и эндотелиопротекторным действием, и агепурином с вазодилаторным эффектом приводила к нормализации и более стабильному состоянию показателей микроциркуляции в тканях гортани (табл. 3).

Таблица 2

Показатели антиоксидантной системы у больных раком гортани T₁₋₂N₀M₀ на фоне ДТГТ

Группы больных	Глутатион восст., ммоль/г Hb	Общие тиолы, ммоль/г Hb
	M±m	
Контрольная	17,51±0,8	10,57±0,53
Основная	19,69±2,01	12,57±0,53

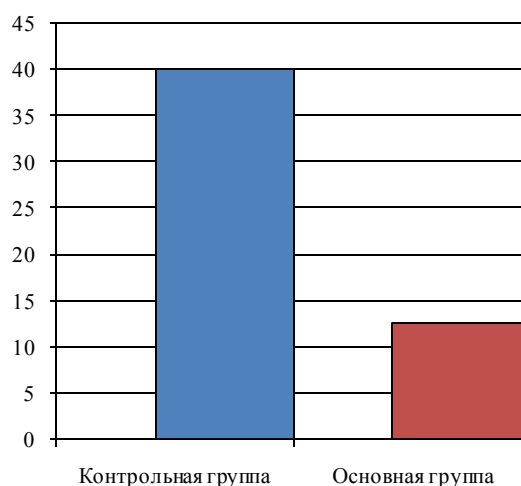
Таблица 3

Показатели ЛДФ-метрии у больных раком гортани T₂N₀M₀ на лучевом этапе комбинированного лечения

Группы больных	ПМ, пф. ед.	H/3c	M/3c	HT	MT	ПШ
	M±m					
Контрольная	24,50±1,29	10,18±0,8	9,96±0,78	3,77±0,32	3,91±0,33	1,11±0,09
Основная	30,48±2,42	10,85±0,97	13,55±0,63	3,64±0,32	2,50±0,14	1,01±0,07

Так, из представленных в таблице данных видно, что у лиц основной группы значения ЛДФ характеризовались достоверным (p<0,05) увеличением показателя микроциркуляции на 19,61%, возрастанием нормированной амплитуды в миогенном диапазоне на 26,49%, снижением миогенного тонуса на 36,06% и показателя шунтирования на 9% (табл. 3), что свидетельствует о деблокации спазматического компонента в микроциркуляторном русле облученных тканей гортани.

При сравнительном анализе частоты возникновения в обеих группах ранних местных постлучевых воспалительных осложнений обнаружено достоверное (P<0,05) снижение частоты развития хондроперихондрита гортани у пациентов основной группы по сравнению с контрольной на 27,5% (рис.).



Сравнение частоты развития ранних местных постлучевых осложнений в основной и контрольной группах (P<0,05)

Выводы

Применение патогенетически обоснованной антиоксидантной, эндотелиопротекторной и вазодилаторной фармакокоррекции нарушений в про – и антиоксидантных системах гомеостаза, а также сопряженных с ними изменений микроциркуляции в тка-

нях гортани у больных раком гортани T₁₋₂N₀M₀, на лучевом этапе комбинированного лечения – эффективный метод профилактики местных постлучевых осложнений, так как достоверно уменьшает частоту возникновения хондроперихондрита гортани в основной группе на 27,5 % (P<0,05) по сравнению с контрольной.

1. Абизов Р.А., Голубок-Абизова Т.М., Белоусова А.О., Ромась О.Ю. Особливості фармакотерапії гострого радіоепітеліту верхніх дихальних шляхів у хворих на рак гортані в процесі фоніатрічної та фонопедичної корекції голосової функції // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2008. – №5-с. – С. 3-4.
2. Абизов Р.А., Самойленко С.С., Фелдїй П.Г. Лікування ЛОР-онкологічних хворих з гострими променевими ускладненнями та післяопераційними ранами // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2000. – №5. – С. 46-51.
3. Беленічев І.Ф. Антиоксидантна система захисту організму / І.Ф. Беленічев, Ю.І. Губський, Є.Л. Левицький та співавт. // Совр. пробл. токсикол. – 2002. – №3. – С. 24-31.
4. Ванченко В.М. Особливості органозберігаючих і відновно-реконструктивних операцій при раку гортані T₃N₀M₀ в осіб похилого віку: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Київ, 2005. – 22 с.
5. Волошин Н.А., Визир В.А., Волошина И.Н. Клиническое применение Тиотриазолина для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Главы из монографии «Тиотриазолин. Тиоцетам. Тиодарон» // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 14-16.
6. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация белков крови человека. Метод выделения / Е.Е. Дубинина, С. О. Бурмистрова и соавт. // Вопр. мед. химии. – 1995. – Т. 41. – С. 24–26.
7. Заболотный Д.І. Покращити боротьбу зі злоякісними новоутвореннями ЛОР-органів в Україні / Д.І Заболотний, Ф.Д. Євчев // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2011. – №5. – С. 150-152.
8. Кашомина А.П., Сотникова Е.М. Роль перекисного свободно-радикального окисления в патологии, методы его изучения // Мед. консультация. – 1996. – №2(10). – С. 20-24.
9. Костровский А.Н. Профилактика місцевих післяопераційних ускладнень у хворих на рак гортані та гортанної частини глотки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2010. – 22 с.
10. Липатов К.В., Емельянов А.Ю., Фархат Ф.А., Ондар С.О., Куприянов Ю.В. Роль лазерной доплерографической флоуметрии в комплексной оценке микроциркуляторных нарушений в раневой зоне // Применение лазерной доплерографической флоуметрии в медицинской практике: Материалы IV Всероссийского симпозиума. – М., 2002. – С.131-133.
11. Мазур И.А., Волошин Н.А., Чекман И.С. и соавт. Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение. – Запорожье, 2005. – 160 с.
12. Пионтковская М.Б., Юрин А.С. К вопросу лечения сопутствующих радиоэпителиитов верхних дыхательных путей при лучевой терапии рака орофарингеальной локализации // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2011. – №5-с. – 100 с.
13. Попович В.И., Абызов Р.А. Класифікація місцевих променевих ушкоджень у онкоотоларингологічних хворих // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2011. – №5-с. – С. 101-102.
14. Самойленко С.С., Абизов Р.А., Попович В.І. Пізні променеві ускладнення та ушкодження // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2013. – №5-с. – С.197-199.
15. Селезнев К.Г., Ванченко В.Н., Окунь О.С. Профилактика місцевих променевих ускладнень у осіб похилого віку, хворих на рак гортані T₃N₀M₀ // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2004. – №6. – С. 31-35.
16. Троян В.И., Беленічев И.Ф., Синайко И.А. Состояние прооксидантного гомеостаза и микроциркуляции у больных раком гортани T₁₋₂N₀M₀ на лучевом этапе комбинированного лечения и их влияние на частоту возникновения местных осложнений // Международный научно-практический журнал «Оториноларингология Восточная Европа». – 2013. – №4(13). – С. 88-94.
17. Троян В.И., Костровский А.Н. Динамика изменений параметров микроциркуляции в коже шеи у больных раком гортани после лучевой терапии // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2006. – №5-с. – С. 72-73.
18. Троян В.И., Костровский А.Н., Шишкин М.А. Морфофункциональное состояние микроциркуляторного русла слизистой оболочки глоточно-пищеводного соустья у больных раком гор-

тани // Патологія. – 2009. – Т.6, № 1. – 2009. – С.83-85.

19. Чистяков А.Л. Применение йодсодержащих антисептиков на биосовместимой полимерной основе в хирургии рака гортани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ярославль, 2006. – 25 с.
20. Augenc E., Celikkanat S., Kaymakci M. et al. Prophylactic effect of pentoxifylline on radiotherapy complications: a clinical study // Otolaryngol. Head. Neck. Surg. – 2004. – Vol. 130, N 3. – P. 351-356.
21. Cheeseman K.H., Slater T.F. An introduction to free radical biochemistry // Brit. Med. Bull. – 1997. – Vol.26, N3. – P. 481-493.
22. Epstein J.B., Silverman S.Jr., Paggariano D.A. et al. Benzylamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled trial // Cancer (Philad.). – 2001. – Vol. 92. – P. 875-885.
23. Fernandes J., de Oliveira R., Mamoni R. et al. Pentoxifylline reduces proinflammatory and increases anti-inflammatory activity in patients with coronary artery disease – a randomized placebo-controlled study // Atherosclerosis. – 2008; 196 (1), 434–442.
24. Ferreira P.R., Fleck J.F., Diehl A. Protective effect of alpha-tocopherol in head and neck cancer radiation-induced mucositis: a double-blind randomized trial // Head & Neck. – 2004. – Vol. 26. – P. 13-21.
25. Gutteridge J.M.C. Free radicals in disease processes: A compilation of cause and consequence // Free Radic. Res. Comm. – 1993. – Vol. 19, N4. – P. 141-158.
26. Jull A., Arroll B., Parag V., Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. – 418 (3):CD001733.
27. Orekhova L.Y., Barmasheva A.A. Doppler flowmetry as a tool of predictive, preventive and personalised dentistry // EPMA J. – 2013 Aug 28;4(1):21.
28. Roeykens H, Nammour S, De Moor R. Use of laser Doppler flowmetry in dentistry // Rev. Belge. Med. Dent. – 2009. – 64(3). – P. 114-128.

Поступила в редакцию 04.03.14.

© В.И. Троян, И.Ф.Беленичев, И.А. Синайко, 2014

ПРОФІЛАКТИКА РАННІХ МІСЦЕВИХ ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ НА РАК ГОРТАНІ T₁₋₂N₀M₀ НА ПРОМЕНЕВОМУ ЕТАПІ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ

Троян В.І., Синайко І.О. (Запоріжжя)

Резюме

Досліджено ефективність проведення профілактичної фармакокорекції порушень в про- і антиоксидантній системах та мікрогемодинаміці в тканинах гортані препаратами «Тіотриазолін» та «Агапури» у 24 хворих на рак гортані T₁₋₂N₀M₀ основної групи на променевому етапі комбінованого лікування. Виявлено зменшення вмісту маркерів оксидантного стресу – альдегідних фенілгідразонів на 8,66%, а карбоксифенілгідразонів – на 14,31% та приріст параметрів антиоксидантної системи – глутатіона відновленого на 11,07% і загальних тіолів – на 15,91% порівняно з контролем. Визначено, що у пацієнтів основної групи показник мікроциркуляції збільшується на 19,61%, нормована амплітуда в міогеному тонусі – на 24,69%, знижується показник міогенового тону на 36,06% та шунтування – на 9%, що свідчить про деблокацію спазматичного компонента в мікроциркуляторному руслі опромінених тканин гортані. Таким чином, використання розробленого діагностично-лікувального комплексу є ефективним профілактичним засобом, оскільки достовірно зменшує частоту виникнення хондроперихондриту гортані в основній групі на 27,5% (P<0,05) порівняно з контролем.

Ключові слова: рак гортані, комбіноване лікування, ускладнення, профілактика.

PREVENTION OF EARLY LOCAL INFLAMMATORY COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH LARYNGEAL CANCER T₁₋₂N₀M₀ DURING RADIATION PERIOD OF COMBINED TREATMENT

Troyan V.I., Sinayko I.O. (Zaporizhzhya)

Resume

Investigated the effectiveness of the preventive farmakocorrection disturbances in pro- and antioxidant systems and microhaemodilation in the tissues of the larynx Ahapuryr and Thiotriazolin drugs in 24 patients with laryngeal cancer T₁₋₂N₀M₀ main group stage combined with radiation therapy. Revealed reduction of markers of oxidative stress – aldehyde fenilhidrazone at 8,66 % and 14,31 % for karboksifenilhidrazone and growth parameters of the antioxidant system – glutathione restored to 11,07% and total thiols to 15,91% compared with the control. It was established that in patients of the main group index microcirculation increases to 19,61%, the normalized amplitude miogen tone to 24,69%, reduced rate miogen tone at 36,06% and index of shunting of 9% , that characterized the deblockation of spasmic component in irradiated tissues of the larynx. Thus, the use of the developed diagnostic medical complex is an effective preventive measure as significantly reduces the incidence of laryngeal hondroperichondritis in the main group compared with control at 27,5% (P<0,05).

Keywords: cancer of the larynx, combined treatment, complications, prevention.