МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

КИЇВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ІНСТИТУТ УДОСКОНАЛЕННЯ ЛІКАРІВ

На правах рукопису

КОРНЄЄВ Олег Вітольдович

ЗАСТОСУВАННЯ КОМПЛЕКСНОЇ СПОЛУКИ ПЛАТИНИ І ІММОБІЛІЗОВАНОГО 5-ФТОРУРАЦИЛУ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ РОЗПОВСЮДЖЕНОГО РАКУ ШЛУНКА

14.00.27 - хірургія
14.00.14 - онкологія

Автореферат
дисертації на здобуття вченого ступеня
кандидата медичних наук

Київ - 1993

Роботу виконано в Полтавському державному медичному стоматологічному інституті

Наукові керівники: д.м.н., професор П.В. Шелешко
д.м.н., головний науковий співробітник О.П. Кабан

Офіційні опоненти: д.м.н., професор Л.В. Кейсевич
засл. діяч науки України, лауреат державних премій України та СРСР,
д.м.н., професор В.С. Земсков

Ведуча установа - Київський науково-дослідний інститут клінічної та експериментальної хірургії МОЗ України

Захист відбудеться "____"_____ 1993р. о ____ год. на засіданні Спеціалізованої вченої Ради (Д.074.44.02) при Київському державному інституті удосконалення лікарів (252112, м.Київ-112, вул. Дорогожицька, 9)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Київського державного інституту удосконалення лікарів.

Автореферат розіслано "____"_____ 1993 р.

Вчений секретар спеціалізованої Ради,
кандидат медичних наук, доцент О.О. Веляєва

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Рак шлунка залишається найрозповсюдженою формою злоякісних новоутворень як в Україні, так і в багатьох країнах світу. В останні десятиріччя відмічається тенденція до зниження захворюваності на рак шлунка. Проте, ця форма злоякісних пухлин як і раніш зберігає свій ведучий стан у структурі онкологічних захворювань і смертності від них (Березкін Д.П., 1989, Блінов Н.Н., 1990).

В зв'язку з раннім і швидким метастазуванням раку шлунка, неспецифічністю клінічних проявів, певною трудністю ранньої діагностики, більш 50% хворих на рак шлунка звертаються за медичною допомогою в пізніх стадіях захворювання (Слинчак С.М., 1985; Напалков Н.Н., 1989), коли радикальна операція неможлива, а паліативна - не завжди здійсненна. У таких випадках специфічна протипухлинна хіміотерапія, яка доповнює хірургічне лікування чи вживається самостійно, набуває важливого значення в подовженні ремісій, тривалості життя, покращенні його якості у хворих з розповсюдженими формами раку шлунка.

Разом з тим, лікування розповсюдженого раку шлунка з включенням традиційної хіміотерапії 5-фторурацилом ще залишається незадовільним.

Успіхи в лікуванні раку шлунка, який відрізняється резистентністю до більшості цитотоксичних препаратів, пов'язують з пошуком ефективних протипухлинних препаратів або нових форм з пролонгованою дією вже відомих лікарських заходів.

Новий напрямок розвитку хіміотерапії злоякісних пухлин - застосування комплексних сполучень платини - дозволив поширити можливості хіміотерапії і покращити результати лікування хворих на пухлинні захворювання (Преснов М.О., 1979; Крисс Є.Є., 1986; Горбунова В.А., 1989).

Процес розвитку в організмі злоякісного новоутворення супроводжується глибокими змінами різних кілець гомеостазу (Дільман В.М., 1983). Даний стан включає напруження адаптаційного і енергетичного кілець гомеостазу, висмаження стрес-лімітуючих систем, активацію процесів перекисного

окислення ліпідів , порушення гемостазу, обміну речовин (Дільман В.М., 1983; Пальміна Н.П. та ін., 1985; Бокарев І.М. та ін., 1989; Удінцев С.М. та ін., 1990).

Застосування сучасних методів лікування (особливо на пізніх стадіях злоякісного новоутворення), які є міцними стресорними факторами, приводить до подальшого виснаження систем резистентності організму.

Вивчення найважливіших систем гомеостазу при лікуванні хворих на розповсюджений рак шлунка є необхідним для контролю ефективності лікування, що проводиться, пошуку можливостей метаболічної корекції і уявляє як теоретичний, так і практичний інтерес.

Особливо важливе дослідження гомеостазу в процесі лікування новими хіміопрепаратами.

Комплексне дослідження системи гемостазу і перекисного окислення ліпідів у хворих на розповсюджений рак шлунка в процесі хірургічного лікування з вживанням нових хіміопрепаратів - сполучення платини поліплатилену і іммобілізованого 5-фторурацилу проводиться вперше. Відсутні в літературі свідчення і про оцінку ефективності застосування поліплатилену і іммобілізованого на поліметилсилоксані 5-фторурацилу (ПМС 5-ФУ) у хворих на розповсюджений рак шлунка.

Мета даного дослідження - вивчити можливості підвищення ефективності комплексного лікування розповсюдженого раку шлунка з уведенням в лікувальний комплекс нових хіміотерапевтичних препаратів.

Завдання дослідження:

1. Вивчити ефективність застосування комплексної сполуки платини III покоління - поліплатилену при хірургічному лікуванні розповсюдженого раку шлунка.

2. Вивчити ефективність застосування іммобілізованого 5-фторурацилу при хірургічному лікуванні розповсюдженого раку шлунка.

3. Провести порівняльний аналіз ефективності застосування поліплатилену і іммобілізованого 5-фторурацилу з традиційними методами хіміотерапії 5-фторурацилом розповсюдженого раку шлунка.

4. Вивчити вплив поліплатилену і іммобілізованого

5-фторурацилу на стан системи гемокоагуляції, показники периферійної крові, перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту.

5. Виробити рекомендації по практичному вживанню поліплатилену і іммобілізованого 5-фторурацилу у хворих на розповсюджений рак шлунка.

Наукова новизна. В роботі вперше вивчені при хірургічному лікуванні розповсюдженого раку шлунка поліплатилен - комплексна сполука платини III покоління, яка має високу протипухлинну активність і малу токсичність, а також іммобілізований на поліметилсилоксані 5-фторурацил, який поєднує значну протипухлинну ефективність з низькою токсичністю, доброю переносимістю в порівнянні з офіційною формою 5-фторурацила. Препарати синтезовані спільно науковцями КДІУЛ, УНДІОР та Інститута фізичної хімії АН України. Визначені характер і ступінь змін систем гемостазу і перекисного окислення ліпідів при лікуванні комплексною сполукою платини і іммобілізованим на поліметилсилоксані 5-фторурацилом.

Практичне значення роботи. Розроблен, апробован і впроваджен метод лікування розповсюдженого раку шлунка з використанням після хірургічного втручання препарату платини - поліплатилену та під час операції локально іммобілізованого на поліметилсилоксані 5-фторурацилу. Установлена значна ефективність і низька токсичність нових хіміопрепаратів - поліплатилену та іммобілізованого 5-фторурацилу. Показано, що внутрічеревна хіміотерапія поліплатиленом та іммобілізованим 5-фторурацилом не дає виражених побічних ефектів і ускладнень. Застосування запропонованих методів лікування дозволяє збільшити тривалість життя хворих на запущені форми раку шлунка в середньому на 5-6 місяців і більше. Установлено, що комплексне вивчення системи гемостазу і перекисного окислення ліпідів при післяопераційній хіміотерапії традиційними і запропонованими методами може бути використано в прогнозуванні результатів лікування розповсюдженого раку шлунка.

Впровадження результатів. Комплексна сполука платини, зв'язаної з ДНК, - поліплатилен і іммобілізований на поліме-

тилсилоксані 5-фторурацил впроваджені в практику лікування розповсюдженого раку шлунка у Полтавському обласному онкодиспансері і Українському науково-дослідному інституті онкології і радіології МОЗ України.

Основні положення, винесені на захист.

1. Нова координаційна сполука платини третього покоління - поліплатиден та іммобілізований на поліметилсилоксані 5-фторурацил мають значну ефективність і низьку токсичність при лікуванні розповсюдженого раку шлунка.

2. Внутрічеревна інфузійна післяопераційна терапія поліплатиденом та локальне використання під час операції іммобілізованого 5-фторурацилу дозволяють збільшити тривалість і покращити якість життя у хворих на розповсюджений рак шлунка.

3. Внутрічеревне вживання поліплатидену та іммобілізованого 5-фторурацилу менш несприятливо впливає на систему гемокоагуляції і фібрінолізу порівняльно з традиційними засобами використання офіційної форми 5-фторурацилу.

4. Найбільша інтенсифікація перекисного окислення ліпідів та активація ферментів антиоксидантного захисту відмічається при застосуванні поліплатидену у хворих на розповсюджений рак шлунка, що є прогностичним критерієм і показником ефективності лікування.

Апробація роботи. Основні матеріали дисертації докладені і обговорені на обласному товаристві онкологів, міжкафедральному засіданні ПДМСІ, підсумковій науково-практичній конференції ПДМСІ 1992 р.

Публікації. Основні положення дисертації викладені в трьох друкованих наукових роботах.

Структура роботи. Дисертація викладена на 167 сторінках машинопису, містить 29 таблиць, 5 малюнків та діаграм; побудована традиційно із вступу, огляду літератури, трьох глав власних спостережень, обговорення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку літератури, що містить 153 вітчизняних та 160 іноземних джерел. Матеріал, що представлений в дисертації, отриман, оброблен і проаналізован автором. Результати клінічних досліджень піддані статистичній обробці, до включала критерії Ст'юдента-Фішера,

непараметричні критерії статистичної значущості відмінностей - точний метод Фішера, критерій знаків.

ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Робота основана на аналізі даних обстеження і результатів лікування 122 хворих на рак шлунка (РШ) IV стадії, 92 з котрих знаходились на лікуванні в Полтавському обласному клінічному онкологічному диспансері і 30 - в клініці Українського науково-дослідного інституту онкології і радіології.

Діагностика РШ здійснювалась з використанням комплексу клінічних, рентгенологічних, морфологічних даних, які дозволяли оцінити розповсюдження пухлинного процесу, вибрати адекватний засіб лікування і прогнозувати перебіг захворювання.

Езофагогастродуоденофіброскопія з біопсією пухлини в кількох місцях проводилася апаратом "Пучок МТ-12" (СРСР) і ендоскопом "Olympus GIF TXP 20" (Японія), ультразвукове дослідження - за допомогою ехокамери "Aloka SSD-650" (Японія).

Більшість хворих складали особи зрілого і похилого віку.

Вивчення змін показників системи гемостазу, перекисного окислення ліпідів, антиоксидантного захисту, периферійної крові проводили до хірургічного втручання і перед випискою хворих з стаціонару після проведеного лікування.

Стан системи згортання крові оцінювали по результатах дослідження найбільш важливих показників як коагуляційного його кільця, так і фібринолітичного компоненту: ретракції кров'яного згустка, часу рекальцифікації плазми, активованого частково тромбопластинового часу (АЧТЧ), кефалін-каолінового часу, тромбінового часу, протромбінового часу (протромбінового індексу), фібриногену, фібриногену "В", етанолового і протамін-сульфатного тестів, спонтанної фібринолітичної активності крові і за часом лізису еуглобулінового згустка. Нормальні значення вивчаємих показників відроблені на 10 здорових особах у віці від 42 до 55 років.

З метою вивчення стану перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) визначали рівень малонового діальдегіду (МДА) - кінце-

вого продукту ПОЛ - в еритроцитах, перекисну резистентність еритроцитів (ПРЕ).

Вивчали також ферментні системи, відповідальні за розпад, утилізацію перекисів ліпідів - супероксиддисмутазу (СОД), каталазний показник (КП) і каталазний індекс (КІ), церулоплазмін (ЦП).

Результати досліджень та їх обговорення.

Згідно з завданнями порівняльного вивчення традиційних методів післяопераційної хіміотерапії 5-фторурацилом і новими протипухлинними препаратами - поліплатиленом і іммобілізованим на гідрофобному адсорбенті поліметилсилоксані 5-фторурацилом, вважали доцільним поділити хворих на п'ять груп.

І-а (контрольна) група - 26 хворих на розповсюджений рак шлунка, в післяопераційному періоді одержали симптоматичне лікування, хіміотерапія з різних причин не проводилась;

ІІ-а група - 23 хворих, проводилась внутрічеревна інфузійна післяопераційна хіміотерапія 5-фторурацилом в сумарній дозі 4-5 г, трикратно з інтервалом між інфузіями 1-2 доби;

ІІІ-я група - 28 хворих, після операції проводилась хіміотерапія 5-фторурацилом внутрівенно в тому ж режимі, що і при внутрічеревному уведенні;

IV -а група - 20 хворих, проведена післяопераційна хіміотерапія поліплатиленом, якій уводився внутрічеревно, інфузійно, капельно протягом 4-5 годин загальним об'ємом 750 мл на курс лікування; цю дозу вводили трикратно по 250 мл з інтервалом 2-3 доби між інфузіями;

V-а група - 25 хворих, інтраопераційно місцево впроваджували 5-фторурацил, іммобілізований на поліметилсилоксані в дозі 1,0-1,5 г.

Ефективність лікування визначали по безпосередніх (найближчих) і віддалених результатах, а також по змінах найважливіших показників гомеостазу в процесі того чи іншого варіанту паліативного лікування.

Безпосередні результати лікування оцінювали по ступеню зворотнього розвитку патологічних симптомів, зміні загального стану хворих і динаміці показників гомеостазу наприкінці лікування.

Результати дослідження. В залежності від ступеня зворотнього розвитку патологічних симптомів виділили хворих з клінічним покращенням і без ефекту. До групи з клінічним покращенням віднесені хворі, у котрих після проведеного лікування відмічалося зникнення чи пом'якшення симптомів, які були до лікування: зменшались болі, припинялись нудота, блювота, відновлювався апетит, покращилось проходження їжи, зменшився асцит. Такий клінічний ефект досягнутий у 84 (68,8%) хворих.

До другої групи - без ефекту - віднесені хворі, у котрих після проведеного лікування клінічні симптоми зберігались, а у деяких хворих навіть посилились. Таких хворих було 38 (31,2%).

При розгляді цих результатів в залежності від проведеного лікування виявляється помітна різниця по групах хворих.

Звертає на себе увагу більш високий процент кращих безпосередніх результатів у хворих, котрим проводилась внутрішньоперевна хіміотерапія і найнижчий - у групі хворих, які не одержували протипухлинних препаратів.

Оцінка безпосередніх результатів лікування у хворих з запущеними формами РШ, з великою розповсюдженістю процесу, множинними метастазами, з дисемінацією процесу по очеревині, з стенозуванням пілорусу чи кардіоезофагеального відділу шлунка пов'язана з значними труднощами.

Літературні дані (Розенштраух Л.С. та ін., 1976), а також власні спостереження свідчать про те, що при інфільтративному і змішаному характері росту пухлини точно виміряти розмір ураження (рентгенологічно, при ЕГДФС), а тим більше оцінити ступінь змін в результаті лікування практично неможливо, в рівному ступені, як і недоцільно проводити додаткові інструментальні дослідження в перші 1-2 тижні після хіміотерапії. Тому для умовно об'єктивної оцінки критеріїв покращення були: зменшення асциту, покращення апетиту, проходження їжи, збільшення ваги, позитивна динаміка показників гомеостазу.

В теперішній час при ретроспективному аналізі ефективності лікування онкологічних онкологічних захворювань порівняння різних видів терапії проводиться на підставі да-

них про виживання (Блінов Н.Н., Кожевніков С.Ю., 1990).

Разом з тим очевидно, що, хоча виживаємість є найважливим показником, для більш повного порівняння необхідно приймати до уваги і другі критерії, зокрема, ступінь вираженості патофізіологічних змін, метаболічних порушень.

За даними ВООЗ, для хворих на РШ показник захворюваності всього на 10-12% вище показника смертності, що свідчить про низьку ефективність лікування.

Виконання операції продовжує залишатися ведучим лікувальним впливом при РШ, і це положення вірно для будь-якої стадії захворювання, включаючи і IV стадію (Березкин Д.П. і співавт, 1989; Кшивец О.М., 1991). На жаль, далеко не завжди у хворих з розповсюдженими формами РШ можливо в післяопераційному періоді провести хіміотерапію, яка порушує потенцію пухлинних клітин до імплантації і репродукції, що повинно підвищити ефективність лікування.

Широке вживання в онкологічних клініках знайшов антиметаболіт 5-фторурацил. Але, незважаючи на помітний процент позитивних безпосередніх об'єктивних результатів лікування РШ, суттєвого збільшення тривалості життя хворих практично не відмічається.

Переваги місцеворегіонарної хіміотерапії відмічають в останній час багато дослідників (Шалімов О.О. і співавт., 1989; Murphy D.J. et al., 1991; Takahachi T. et al., 1991). Хіміорезистентність являє собою не тільки якісну, але і кількісну проблему. Місцеворегіонарна хіміотерапія вживається з метою підвищення концентрації цитостатика в пухлині.

Вважається, що внутрічеревна хіміотерапія особливо ефективна для цисплатини, коли досягається висока концентрація препарату в черевній порожнині, що в 4-1800 разів перевищує таку в сироватці, що сприяє більшому, ніж при внутрівенному уведенні, проникнанню препарату в пухлину (Lind M.J. et al., 1991; Los Gerrit et al., 1990).

Нами здійснено дослідження терапевтичних можливостей при РШ нового протипухлинного препарату поліплатилену, який відноситься до координаційних сполучень платини третього покоління. Він складається з натрій нуклеїнату (дезоксирибо-

нуклеїнова кислота) і цисплатину, суміщених у сольовому збалансованому розчині за оригінальною методикою; практично позбавлений нефро- і мієлотоксичності. Вивчався при раці печінки, яєчників, легень, підшлункової залози з вираженим антибластомним ефектом (Шалімов С.А. та співавт., 1988; 1989; 1992).

Рак шлунка відноситься до пухлин з дуже малою чутливістю до сучасних протипухлинних препаратів. Тим більш актуальною є онкологічна реабілітація хворих на розповсюджений РШ.

З метою остаточної оцінки проведеного нами лікування вивчена тривалість життя хворих з IV стадією РШ в залежності від виду післяопераційної хіміотерапії, а також хворих контрольної групи, що з різних причин не одержали хіміотерапевтичного лікування (відмова, протипоказання з-за змін гомеостазу, загального тяжкого стану) (Мал. 1).

Післяопераційна хіміотерапія, яка проводилась різними препаратами і в різних режимах, подовжувала середню тривалість життя до 7,1±1,2 міс (при 3,9±1,1 міс у хворих, які не одержували після операції хіміотерапії), що свідчить про доцільність вживання післяопераційної хіміотерапії у хворих на розповсюджений РШ. Середня тривалість життя хворих при внутрічеревному уведенні 5-фторурацилу складала 4,9±1,5 міс, при внутрівенному - 4,2±1,1 міс.

Серед варіантів хіміотерапії розповсюдженого РШ найбільш ефективними виявились пропоновані препарати - поліплатилен і іммобілізований на поліметилсилоксані 5-фторурацил.

При лікуванні поліплатиленом у 7 (35%) хворих удалося досягнути часткової ремісії до 12 міс, у 2 (10%) - до 18 міс і троє хворих (15%) залишались живі понад 18 міс.

Застосування іммобілізованого 5-фторурацилу сприяло частковій ремісії до 12 міс у 6 (24%) і до 18 міс - у 4 (15%). Таким чином, слід признати, що пропоновані препарати можуть бути рекомендовані для застосування при хірургічному лікуванні РШ у запущених формах, з дисемінацією пухлини по очеревині з асцитом включно.

Лікування зазначеними препаратами повинно проводитись з урахуванням змін гомеостазу, що дозволяє правильно оцінювати

стан хворих, своєчасно розпізнавати різні ускладнення і проводити цілеспрямовану терапію.

Для більш поглибленого вивчення цих питань і було здійснено нами комплексне дослідження системи гемокоагуляції і фібринолізу, а також перекисного окислення ліпідів і ферментів антиоксидантного захисту у хворих на розповсюджений рак шлунка до операції і в подальшому - після курса хіміотерапії.

Установлено, що у хворих всіх п'яти груп перед операцією були різного ступеня порушення як у системі гемокоагуляції, так і фібринолізу.

Найбільш загальним для досліджуваних хворих був гіперкоагуляційний стан системи гемостазу, разбалансованість показників гемокоагуляції і фібринолізу.

Так, в І-й (контрольній) групі гіперфібриногенемія, яка супроводжується подовженням часу рекальціфікації плазми, АЧТЧ, каолінового і протромбінового часу в умовах пригнічування фібринолітичної і антитромбінової активності, свідчать про хронічний перебіг синдрому дисемінованого внутрісудинного згортання крові (ДВЗ) у хворих на розповсюджений РШ як при надходженні їх до стаціонару, так і після оперативних втручань і симптоматичного лікування.

Установлено також, що характер змін показників гемокоагуляції і фібринолізу зберігався в ІІ-й, ІІІ-й і IV-й групах хворих, ступінь відхилення і адекватність його в окремих показниках були різними, у більшості хворих - на межі І-І фази ДВЗ крові. Відмічалась напруженість різних кілець системи гемостазу у хворих на розповсюджений РШ до початку лікування, а у окремих з них - тромбонебезпека. Проводилася передопераційна корекція (реополіглюкін, курантил).

В V-й групі гіперкоагуляційний синдром проявився достовірним скороченням часу рекальціфікації (до 81,4±4,1 сек), а також тромбінового часу (до 9,2±2,3 сек). Не відмічено прямої кореляції толерантності плазми до гепаріну з тромбіновим часом, тромбінового часу - з концентрацією фібриногену (1,9±0,2 г/л). Був пригнічений спонтанний фібринаміз кров'яного згустка, відображаючий сумарну активність інгибіторів і активаторів фібринолізу.

Подібна "мозаїчність" в показниках гемостазу свідчить про нестабільність, дисбаланс гемокоагуляції і фібринолізу, указує на хронічний перебіг ДВЗ-синдрому і відображає тяжкість основного захворювання і розповсюдженість пухлинного процесу.

Одержані результати узгоджуються з даними літератури про те, що злоякісний пухлинний процес викликає все більш виражені розладнання у всіх кільцях системи гемостазу, які досягають максимуму в запущених стадіях розвитку пухлини (Бокарев І.М. і співавт., 1989; Павловский Д.П., 1986). Проте, до зміни функціонального стану системи гемостазу необхідно підходити строго індивідуально, з урахуванням змін усіх показників гемокоагуляції і фібринолізу.

Незважаючи на вираженість порушень в системі гемостазу у помітного числа хворих, що представляє певний риск для операції, практично єдиним способом спробувати позбавити цих хворих від прогресуючої патології було оперативне втручання, хірургічне усунення (навіть паліативне) первинної пухлини і метастазів (у 10% хворих), часом неминучі (зв'язані з стенозом, перфорацією) симптоматичні операції (у 24,5% хворих). Такі хворі готувалися до операції уведенням засобів, які поліпшують мікроциркуляцію, кардіотоників, проводилися гемотрансфузії, оксигенотерапія, що підвищувало резервні можливості організму і системи гемостазу зокрема.

Аналіз показників системи гемокоагуляції і фібринолізу у оперованих з приводу розповсюдженого РШ хворих проводили в залежності від варіанту післяопераційної хіміотерапії.

Установлено, що реакція на хіміотерапію в системі гемостазу в досліджуваних групах залежала як від виду хіміопрепарату, так і від способу його уведення в організм.

Так, після внутрічеревної хіміотерапії 5-фторурацилом час рекальціфікації плазми практично не змінився, проте відмічено статистично значуще подовження кефалінового часу з 40,5±4,1 сек до 51,7±3,1 сек на фоні помірного скорочення каолінового часу і АЧТЧ (на 16,9% і 2,7% відповідно). Виявлено зниження коагуляційного потенціалу крові за рахунок подовження тромбінового часу на фоні несуттєвого приросту рівня фібриногену на 4%; зменшилась депресія еуглобулінового

фібринолізу, протамін-сульфатний тест був слабопозитивним.

При внутрівенному же шляху уведення 5-фторурацилу не відмічено суттєвого подовження тромбінового часу при статистично значущому зростанні рівня фібриногену (від 1,8±0,3 г/л до 4,2±0,4 г/л), рекальціфікація плазми не перетерпіла помітних змін. Разом з тим, недостовірно подовжувався АЧТЧ при суттєвому подовженні кефалінового і каолінового часу без помітних змін фібринолізу у порівнянні з початковими даними.

Таким чином, зміни в показниках гемокоагуляції після традиційної хіміотерапії 5-фторурацилом виявлялися в обох групах (II і III), як і до операції, але вплив препарату на гемокоагуляцію і фібриноліз при внутрівенному уведенні був більш вираженим (посилення гіперкоагуляційного синдрому), ніж у групі хворих, одержавших 5-фторурацил внутрічеревно.

Дослідження гемостазу після операції і курсу хіміотерапії поліплатиленом також виявили певні зміни основних показників у порівнянні з початковими. Установлено достовірне скорочення часу рекальціфікації плазми з 151,2±5,2 сек до 118,4±3,2 сек при несуттєвому скороченні кефалінового і каолінового часу і збільшенні АЧТЧ. Статистично недостовірне, в порівнянні з початковим, подовження тромбінового часу з 9,7±2,1 сек до 14,3±1,2 сек, не досягавшего, проте, нормальних величин, не відповідало зниженню рівня фібриногену. Ці зміни свідчили про помірну гіперкоагуляцію в системі гемостазу хворих після курсу внутрічеревної хіміотерапії поліплатиленом. Більш вираженими, ніж у доопераційному періоді, були зміни системи фібринолізу (появлення позитивних етанолового і протамін-сульфатного тестів при статистично недостовірному скороченні еуглобулінового фібринолізу).

Таким чином, післяопераційна хіміотерапія високоактивним протипухлинним препаратом платини, зв'язаної з ДНК, вносить певні зміни в систему гемостазу. При цьому відмічається тенденція до вирівнювання порушень балансу між згортаючою системою і фібринолізом, проте ознаки хронічного перебігу ДВЗ-синдрому після операції і хіміотерапії поліплатиленом зберігаються.

Внутрічеревне вживання 5-фторурацилу, іммобілізованого на гідрофобному адсорбенті поліметилсилоксані, володіє, крім

високої активності по відношенню до бактерій, токсинів, гідрофобних метаболітів (Кабан О.П., 1990), ще й пролонгацією хіміотерапевтичного впливу на пухлину.

Після застосування іммобілізованого 5-фторурацилу також відмічена динаміка в показниках гемостазу в порівнянні з початковими. Статистично достовірне подовження часу рекальцифікації плазми з 81,4±4,1 сек до 148,6±9,3 сек ($p<0,05$), а також тромбінового часу з 9,2±2,3 сек до 14,5±2,3 сек ($p>0,05$) розцінювали як зменшення гіперкоагуляції на фоні хіміотерапії.

В той же час, статистично значуще підвищення концентрації фібриногену компенсувалося відносно сприятливими змінами показників фібринолітичної активності крові (достовірне підвищення). Проте, умовна рівновага в системі гемостазу в V-й групі хворих не відзначалася стабільністю і адекватністю відповідних показників. Але при порівнянні з такими у II-й і III-й групах хворих, де вживалася традиційна хіміотерапія 5-фторурацилом, удається прослідити меншу напруженість показників гемостазу у хворих після хіміотерапії іммобілізованим препаратом. Слід відмітити, що нестабільність і незбалансованість коагуляційного, судинно-тромбоцитарного компонентів системи гемостазу і фібринолізу представляє певну небезпеку можливістю розвитку тромбогеморагічних ускладнень у хворих на розповсюджений РШ. В цьому плані будь-які види лікування - хірургічний, хіміотерапевтичний, - у даної категорії хворих повинні проводитись з урахуванням ступеня змін в системі гемостазу і можливої їх корекції.

Стан перекисного окислення ліпідів з урахуванням їх антиоксидантної активності і активності ферментів, утилізуючих перекиси ліпідів, вивчено у хворих до хірургічного втручання і по завершенні лікування в залежності від варіантів хіміотерапії.

Дослідження ПОЛ у хворих з розповсюдженими формами РШ виявляють виражені зміни в системі регуляції цього процесу в біомембранах, коли характер взаємозв'язку між багатьма величинами наближається до такого в самій пухлині. На термінальній стадії росту пухлини антиоксидантна активність ліпідів і активність ферментів, утилізуючих перекиси

ліпідів, повертаються до норми або стають навіть нижче II, а генерація супероксидних радикалів збільшується (Пальміна Н.П., Бурлакова Е.Б., 1985).

Подібний характер змін виявлен у I-й (контрольній) групі. Перекисна резистентність еритроцитів була несуттєво підвищена в порівнянні з середніми даними норми, що свідчило про зниження антиоксидантної активності ліпідів. Всупереч сподіванням, рівень малонового діальдегіду виявився нижче норми на 6%. Достовірно знижена була активність захисних ферментів - супероксиддисмутази (СОД) і каталази; рівень церулоплазміна (ЦП) статистично значуще перевищував норму (152,5±8,8 мг/л). Установлені зміни указували на далеко заведений пухлинний процес. В певній мірі, зміни ПОЛ можуть служити ознаками ступеня розповсюдженості пухлинного процесу і фактором вибору методу лікування цих хворих.

Вивчення ПОЛ і активності захисних ферментів у хворих II-I і III-I груп виявило початково знижену антиоксидантну активність мембранних ліпідів еритроцитів в обох групах, більш виражену, проте, в III-й групі. Так, ПРЕ була підвищена в II-й групі в порівнянні з середніми даними норми на 10,4%, а в III-й групі - на 16,8%. МДА в II-й групі перевищував нормальні величини на 2,8% і також несуттєво - в III-й групі, що указувало на помірну інтенсифікацію ПОЛ у досліджуваних хворих перед початком лікування. Звертає на себе увагу більш помітне підвищення ПРЕ в порівнянні з концентрацією МДА в обох групах, тобто зниження антиоксидантної активності ліпідів перевищувало інтенсивність ПОЛ і свідчило про розбалансованість регуляції ПОЛ у хворих на розповсюджений РШ. Зниженим виявився антиоксидантний ферментативний захист в цих групах: в II-й групі відмічено несуттєве збільшення каталазної активності і концентрації церулоплазміну при достовірно пригніченій активності СОД (табл. 1). В III-й групі, поряд з вираженим, статистично значущим зниженням активності СОД, виявилося зниження і других захисних ферментів (табл. 2). Подібну розбалансованість у системі регуляції ПОЛ знайшли і у хворих IV-й досліджуваної групи. Так, ПРЕ була достовірно вище середніх даних норми, підвищення МДА - менш суттєвим. Достовірно зниженою виявилася активність СОД у

Таблиця 1

Показники ПОЛ у хворих при внутрічеревній хіміотерапії 5-фторурацилом (II-а група досліджуваних, n=23) (M ± m)

Показники	Середні дані норми	Етапи дослідження	
		До лікування	Після лікування
ПРЕ %	3,27+0,31	3,61+0,41	4,02+0,48
МДА мкмоль/л	5,28+0,31	5,43+0,53	6,24+0,51
КІ ум. од.	2,4+0,1	2,9+0,2	3,3+0,4
СОД ум. од.	2,75+0,6	0,61+0,05*	0,53+0,05*
ШІ мг/л	127,8+5,8	131,2+6,8	121,2+5,9

* - статистично значущі (p<0,05) різниці в порівнянні з даними здорових осіб

Таблиця 2

Показники ПОЛ у хворих при внутрівенній хіміотерапії 5-фторурацилом (III-я група досліджуваних, n=28) (M ± m)

Показники	Середні дані норми	Етапи дослідження	
		До лікування	Після лікування
ПРЕ %	3,27+0,31	3,82+0,12	3,93+0,15
МДА мкмоль/л	5,28+0,17	5,32+0,61	5,75+0,21
КІ ум. од.	2,4+0,1	2,3+0,7	3,2+0,2*
СОД ум. од.	2,75+0,6	0,62+0,05*	0,52+0,07*
ШІ мг/л	127,8+5,8	125,4+2,4	120,2+4,5

* - статистично значущі (p<0,05) різниці в порівнянні з даними здорових осіб

Таблиця 3

Показники ПОЛ у хворих при лікуванні поліплатиденом
(IV-а група досліджуваних, n=20)
(M ± m)

Показники	Середні дані норми	Етапи дослідження	
		До лікування	Після лікування
ПРЕ %	3,27±0,31	3,95±0,09*	4,89±0,21**
МДА мкмоль/л	5,28±0,17	5,41±0,31	6,61±0,11**
ХІ ум. од.	2,4±0,1	2,1±0,05	1,9±0,1
СОД ум. од.	2,75±0,6	0,61±0,05*	1,23±0,06**
ЩП мг/л	127,8±5,8	144,1±7,1	178,7±8,2**

* - статистично значущі (p<0,05) різниці в порівнянні з даними здорових осіб
** - статистично значущі (p<0,05) різниці в порівнянні з початковими даними

більшості хворих IV-І групи; несуттєво нижче був рівень ЩП, також, як і каталазний індекс (табл. 3).

Установлено, що у досліджуваних хворих зниження антиоксидантної активності ліпідів помітно перевищувало ступінь підвищення рівня МДА, ініціація ПОЛ була помірною при значно пригніченій активності СОД, яка утилізує перекиси, при помірному (несуттєвому) зниженні активності других захисних ферментів - ЩП і каталази, що дозволяло вивести про певну схоронність в системі регуляції ПОЛ, про можливості у цих хворих метаболічної реабілітації і застосування протипухлинних агентів - хіміотерапії, тобто результати досліджень мали прогностичний характер.

Комплексне дослідження ПОЛ і антиоксидантних ферментів проведено після хірургічного втручання і рівних варіантів післяопераційної терапії - симптоматичної і спеціальної про-

типухлинної.

В І-й групі (без хіміотерапії) після симптоматичної коригуючої терапії не виявили суттєвої динаміки перекисних показників: відмічено деяке підвищення ПРЕ, помірна інтенсифікація ПОЛ - рівень МДА недостовірно підвищився в порівнянні з початковим. Концентрація ЩП практично не змінилася. Активність СОД знизилася на 25%. Подібна динаміка показників ПОЛ свідчить про зниження антиоксидантної активності ліпідів і біоантиоксидантної забезпеченості у хворих на розповсюджений РШ, що несприятливо прогностично і вимагає відповідної корекції. Ці хворі потребують метаболічної реабілітації для покращення якості життя.

Порівняльне дослідження ПОЛ і ферментів антиоксидантного захисту при хіміотерапії 5-фторурацилом, який уводився внутрічеревно (ІІ-а група) і внутрівенно (ІІІ-я група), виявило різного ступеню зміни.

Установлено, що в ІІ-й групі ПРЕ зросла на 11,3%, в ІІІ-й - всього на 2,9%; МДА підвищився на 15% в порівнянні з початковими даними. В ІІІ-й групі динаміка МДА була менш значною - підвищення складало 8%.

Приріст каталазного індексу у хворих після внутрічеревного уведення 5-фторурацилу складал 13,8%, при внутрівенному уведенні препарату КІ підвищився суттєво. Достовірна депресія активності СОД спостерігалася в обох групах. Концентрація ЩП під впливом внутрічеревної хіміотерапії 5-фторурацилом недостовірно знижалася, як і при внутрівенному уведенні, залишаючись, проте, на достатньому рівні. При порівнянні змін перекисних показників у хворих з розповсюдженими формами РШ після операції і хіміотерапії 5-фторурацилом, але уведеному в організм різними способами, більша інтенсифікація ПОЛ виявилася у хворих при внутрічеревній хіміотерапії (табл. 1 і 2). Достатній каталазний антиоксидантний захист, помірне зниження антиоксидантної активності ліпідів, - все це в сукупності дозволяє вивести про метаболічні переваги внутрічеревного способу уведення досліджуваного препарату в порівнянні з внутрівенним.

Аналіз перекисних показників після операції і курсу внутрічеревного уведення поліглатилену виявив виражену ре-

зацію в системі ПОЛ у досліджуваних хворих. Відмічено статистично значуще підвищення ПРЕ в порівнянні з початковими даними, що указувало на зниження антиоксидантної активності ліпідів біомембран. Концентрація МДА зросла до 6,61±0,11 ммоль/л, (p<0,05). Каталазний індекс знизився на 10,5% (p>0,05) на фоні помірної анемії (Hb - 111,2±3,1 г/л). Статистично значуще, в порівнянні з початковою, зростала активність СОД, не досягаючи, проте, нормальних значень. У хворих IV групи виявлена висока концентрація ЦП (178,7±8,2 мг/л), яка достовірно перевищувала початкову. Підвищення активності захисних ферментів - СОД і ЦП - розцінювали як компенсаторну реакцію в системі окиснювчих реакцій в ліпідах біомембран, спрямовану на зниження синдрому гіпероксидації в організмі, - результату хіміотерапії і власно пухлинного процесу, стимуляцію гемопоезу.

Помітне зростання ПРЕ і рівня МДА свідчили про високу протипухлинну активність поліплатидену.

По інтенсифікації ПОЛ можна судити про ступінь протипухлинного ефекту хіміотерапевтичного агенту. На жаль, здатність препаратів зменшати антиоксидантну активність ліпідів (інтенсифікувати ПОЛ) не тільки відображає їх протипухлинну ефективність, але і корелює з токсичною дією препаратів на організм.

Виходячи з викладеного, правомірно припустити, що застосування препаратів, володіючих антиоксидантною дією, зокрема, альфа-токоферолу, бета-каротину, аевіту, аскорбінової кислоти, які сприяють "гасінню" ініційованих хіміотерапевтичним впливом вільних радикалів і зменшують інтенсивність ПОЛ, підвищить антиоксидантну забезпеченість організму і знизить імовірність розвитку ускладнень.

Одержані нами дані підтверджують доцільність профілактики і терапії тканинних мембранних пошкоджень препаратами-коректорами ПОЛ при розповсюдженому РШ і хіміотерапії.

При оцінці безпосередніх результатів урахсвували також переносимість хворими хіміотерапії. Вивчення переносимості 5-фторурацилу при різних шляхах його уведення виявило деякі відмінності побічних ефектів препарату.

Найбільш частими були реакції з боку травного тракту і

лейкопоезу, проте частота і вираженість явищ превалювала у хворих, котрим 5-фторурацил уводили внутрівенно.

Таким чином, при призначенні 5-фторурацилу внутрічеревний шлях виявився більш оптимальним не тільки в плані кращої переносимості препарату, але і впливу на основні показники гомеостазу.

Спостерігаючи переносимість хіміотерапії поліплатиленом, слід відмітити, що частою і неприємною для хворих побічною дією була багатократна блювота, яка супроводжує хіміотерапію препаратами платини; виникала через 2-4 години після уведення, купірувалась антиеметиками. У двох хворих (10%) блювота була короткочасною, один хворий переніс уведення поліплатилену без будь-яких неприємних суб'єктивних відчувань. В той же час клініко-біохімічні дослідження не виявили мієло- і нефротоксичності поліплатилену, що характерні для других препаратів платини.

При аналізі безпосередніх результатів лікування іммобілізованим 5-фторурацилом знайшли задовільну переносимість препарату хворими. У одного хворого (4%) відмічений алергічний дерматит, у двох хворих - нудота, анорексія, блювота і у двох (8%) - слабість, апатія. Виявили також помірну лімфопенію (15,4±3,2% при 19,9±4,1% початкових) - в значному ступені неспецифічну реакцію, що відображає вплив операційної травми, наркозу; анемічний синдром: Нв -115,9±4,2 г/л. Ні у жодного хворого не проявилася тромбоцитопенія.

При досліджених терапевтичних режимах побічні явища мали оборотний характер і не являлися протипоказаннями до хіміотерапії.

Динамічне спостереження за показниками гомеостазу, а також клінічною картиною дозволяє правильно оцінювати стан хворого, своєчасно розпізнавати різні ускладнення і проводити цілеспрямовану корекцію в процесі хіміотерапії у хворих з розповсюдженим раком шлунка.

Внутрічеревна хіміотерапія комплексним сполученням платини - поліплатиленом і іммобілізованим на поліметилсилоксані 5-фторурацилом може бути методом вибора при лікуванні розповсюдженого раку шлунка.

ВИСНОВКИ

1. Внутрічеревна хіміотерапія поліплатиленом і іммобілізованим 5-фторурацилом ефективна у хворих на розповсюджений рак шлунка і дозволяє збільшити середню тривалість їхнього життя відповідно до 10,8±2,5 міс та 8,0±2,1 міс проти 4,9±1,5 міс та 4,2±1,1 міс при внутрічеревному і внутрівенному уведенні офіційної форми 5-фторурацилу.
2. Внутрічеревне застосування поліплатилену і іммобілізованого на поліметилсилоксані 5-фторурацилу надає менш виражений несприятливий вплив на систему гемокоагуляції і фібрінолізу в порівнянні з традиційними засобами використання офіційної форми 5-фторурацилу.
3. Ступінь вираженості змін перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту при хіміотерапії розповсюдженого раку шлунка залежить від виду і шляху уведення препарату і відображає ефективність лікування, що проводилося. Найбільша інтенсифікація перекисного окислення ліпідів і активація ферментів антиоксидантного захисту відмічені при використанні поліплатилену, що свідчить про високу протипухлинну активність препарату.
4. Виявлені зміни показників перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту необхідно враховувати при лікуванні хворих на розповсюджений рак шлунка. Отримані дані обумовлюють доцільність використання препаратів антиоксидантного напрямку.
5. Місцеве інтраопераційне застосування іммобілізованого 5-фторурацилу не супроводжується порушеннями функціонального стану печінки і нирок, змінами показників периферійної крові. Частота побічних ефектів при цьому зменшується до 20% з 82,6-85,7% при використанні звичайної лікарської форми препарату.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Комплексна сполука платини, що зв'язана з ДНК, - поліплатилен, а також іммобілізований на гідрофобному адсорбенті

поліметилсилоксані 5-фторурацил, що уводяться внутрічеревно, можуть бути рекомендовані для моно- чи поліхіміотерапії розповсюдженого раку шлунка, з дисемінацією пухлини по очеревині з асцитом включно.

2. Лікування хворих на розповсюджений рак шлунка повинно проводитись з урахуванням змін системи гемокоагуляції і перекисного окислення ліпідів для оцінки стану хворих, ефективності хіміотерапії, своєчасного розпізнавання ускладнень і проведення коригуючої терапії.
3. При лікуванні хворих на розповсюджений рак шлунка обгрунтованим є використання препаратів антиокидантної спрямованості, що зменшують інтенсивність перекисного окислення ліпідів, концентрацію вільних радикалів та імовірність розвитку ускладнень, обумовлених хіміотерапією і хірургічним втручанням.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Онкопатология в Полтавском регионе // Обласна науково-практична конференція "Фундаментальні і прикладні питання медицини і біології": Тези доп. -Полтава, 1990. -С.124-125. Співавт. Г.Ф. Арттюх, Л.Л. Корнеєва.
2. Состояние перекисного окисления липидов у больных раком желудка в процессе химиотерапии // Наукова конференція ПДМСІ, присвячена 70-річчю професора П.Т. Максименка: Тези доп. -Полтава, 1992. -С.42.
3. Использование полиплатиллена в лечении поздних стадий рака желудка // Там же. -С.42-43. Співавт. Г.Ф. Артюх, П.В. Шелешко.