

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ ОТОЛАРИНГОЛОГІЇ
ім. проф. О.С. КОЛОМІЙЧЕНКА НАМН УКРАЇНИ»**

ГРИНЬ НАТАЛІЯ ВІКТОРІВНА

УДК:616.21:571.27:577.1: 616.15

**КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ
КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК
ГОРТАНОГЛОТКИ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ АРГІНІНВМІСНИХ
ПРЕПАРАТІВ ТА МЕТОДУ ЕНТЕРОСОРБЦІЇ**

14.01.19 – оториноларингологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2021

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Державній установі «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка» НАМН України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Лукач Ервін Венцлович,
Державна установа «Інститут отоларингології ім. проф. О. С. Коломійченка НАМН України»,
завідувач відділу онкопатології ЛОР-органів

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Гарюк Григорій Іванович
Харківська медична академія
післядипломної освіти,
завідувач кафедри отоларингології
та дитячої отоларингології

доктор медичних наук, професор
Абизов Рустем Адильович
Національний університет охорони
здоров'я України ім. П.Л. Шупика,
професор кафедри оториноларингології

Захист відбудеться «___» _____ 2021 р. о ___ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.611.01 в ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України» за адресою: 03057, Україна, м. Київ, вул. Зоологічна, 3, актовий зал.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»: за адресою: 03057, Україна, м. Київ, вул. Зоологічна, 3 і на сайті Інституту <http://www.iol.com.ua/>.

Автореферат розісланий «___» _____ 2021 року

Учений секретар спеціалізованої
вченої ради доктор медичних наук

Луценко В.І.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Плоскоклітинний рак голови та шиї (ПРГШ) займає 6-е місце в світі у структурі смертності від злоякісних захворювань. Щорічно цей діагноз встановлюється приблизно 600 тис. пацієнтів. ПРГШ виникає на слизовій епітелії ротової порожнини, ротоглотки, гортаноглотки та гортані. Рак гортаноглотки у 95 % випадків – це плоскоклітинна карцинома, яка діагностується у 4,3% випадків серед усіх пухлин голови та шиї. Він є одним з найскладніших раків голови та шиї: ці пухлини складно діагностуються, тому виявляються здебільшого в запущених стадіях розповсюдження процесу, оскільки пацієнтів протягом тривалого часу лікують від гастроєзофагальної рефлюксної хвороби, перш ніж вони потраплять на консультацію до онкоотоларинголога (S.A. Ali, et al., 2019).

Основною проблемою комплексного лікування хворих зі злоякісними новоутвореннями гортаноглотки є токсичність хіміотерапії (ХТ), яка є одним з основних методів лікування. Вона істотно погіршує якість життя хворих, призводить до зменшення лікувальної дози хіміопрепаратів, збільшення інтервалів між циклами, а іноді припинення протипухлинної терапії. Перед проведенням неоад'ювантної хіміотерапії плануються профілактичні заходи для зменшення токсичності: оцінюються ризики розвитку гастроінтестинальної (розраховується об'єм інфузії розчинів кристалоїдів) та гематологічної (призначення кортикостероїдів та колонієстимулюючих факторів) токсичності. Також враховується еметогенний потенціал препаратів схеми лікування, базуючись на класифікаціях Європейського товариства медичної онкології (ESMO, 2018) та Міжнародної асоціації з підтримуючої терапії (MASCC, 2018). Але навіть такий ретельний підхід не дає змоги уникнути ускладнень (Л.Ю. Владимірова и соавт., 2018).

В останні роки одним з напрямків профілактики ускладнень хіміотерапії стало застосування аргінінвмісних препаратів, які ефективно сприяють детоксикації організму за рахунок гепатопротекторних та імуномодулюючих ефектів (L. Fultang et al., 2017). Аргінін забезпечує гепатопротекторну дію завдяки антиоксидантній, антигіпоксичній та мембраностабілізуючій дії, а також позитивно впливає на процеси енергозабезпечення в гепатоцитах (V.L. Albaugh et al., 2017). Крім того, він здатен підсилювати активність Т-клітинного імунітету, продукцію ІЛ-2 та лімфоцитів, рецепторну активність клітин, що сприяє усуненню імунодефіцитних станів (Peltanova et al., 2019). Аргінін також здатен ефективно впливати на функціонально необумовлену активацію протеїназ, що є однією з молекулярних складових онкологічного процесу (Verevka et al., 2011). Не менш ефективним напрямком профілактики ускладнень є застосування методу ентеросорбції, перевагою якого є зручність використання як в стаціонарі, так і в амбулаторних умовах (О.А. Карнабеда, 2013).

Таким чином, розробка комплексної схеми супровідної терапії із застосуванням аргінінвмісних препаратів та ентеросорбенту дає можливість покращити результати лікування і якість життя хворих зі злоякісними новоутво-

реннями гортаноглотки шляхом попередження ускладнень, а також дозволить проводити неоад`ювантну хіміотерапію без редукації доз цитостатичних препаратів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами. Дисертаційну роботу виконано в рамках науково-дослідних тем лабораторій біохімії та імунології ДУ «Інституту отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»: «Розробити та вдосконалити методи комплексної оцінки структурно-ушкоджених білків при новоутвореннях верхніх дихальних шляхів, визначення їх впливу та патофізіологічної ролі в перебігу захворювання» (№ ДР 0113U007708, 2014-2016 рр).

Мета дослідження. Підвищення ефективності лікування хворих на рак гортаноглотки шляхом зменшення частоти та вираженості побічних ефектів протипухлинного лікування за допомогою комплексного застосування аргінінвмісних препаратів та методу ентеросорбції.

Відповідно до мети було поставлено наступні **завдання**:

1. Визначити вплив комплексного застосування аргінінвмісних препаратів та ентеросорбенту на механізми протипухлинного імунітету за умов *in vivo in vitro*.

2. Дослідити основні реакції протипухлинного імунітету у хворих на рак гортаноглотки під час консервативної спеціальної терапії.

3. Оцінити функціональний стан протеїназно-інгібіторної системи за активністю протеолітичних ферментів та вмістом їх інгібіторів у хворих на рак гортаноглотки.

4. Визначити вираженість та частоту побічних ефектів протипухлинної терапії.

5. Дослідити безпосередні та віддалені результати лікування хворих на рак гортаноглотки з включенням аргінінвмісних препаратів та ентеросорбенту.

6. Оцінити вплив аргінінвмісних препаратів та ентеросорбенту на якість життя хворих на рак гортаноглотки у віддаленому періоді.

Об'єкт дослідження: рак гортаноглотки.

Предмет дослідження: діагностика, лікування та профілактика токсичності хіміотерапії.

Методи дослідження: загальноклінічні, інструментальні, клініко-лабораторні (біохімічні, імунологічні), експериментальні *in vivo* та *in vitro*, статистичні, оцінка якості життя за опитувальником EORTC QLQ–H&N35, індексом Карновського та шкалою ECOG.

Наукова новизна одержаних результатів. Оптимізовано лікувальну тактику для хворих на рак гортаноглотки шляхом зменшення частоти та вираженості побічних ефектів після ХТ за допомогою комплексного застосування аргінінвмісних препаратів та ентеросорбенту. На моделі хімічного імунодефіциту за умов *in vivo* встановлено доцільність корекції імунітету засобами еферентної терапії. Виявлено, що при розвитку злоякісного процесу в гортаноглотці має місце відхилення кількісних та функціональних характеристик

факторів клітинного та гуморального імунітету, які забезпечують гомеостаз. Підтверджено, що імунологічне тестування повинно стати обов'язковим компонентом діагностичних заходів у хворих на онкологічні захворювання верхніх дихальних шляхів. У хворих на ПРГГ діагностовано дисбаланс протеїназно-інгібіторної системи гемостазу та підтверджено, що використання препаратів супровідної терапії істотно зменшує його прояви. Доведено, що застосування комбінації аргінінвмісний препарат з ентеросорбентом (у основній групі) та кристалоїдних розчинів (у групі порівняння) є ефективними у якості медикаментозної профілактики гемато-, гепато- та нефротоксичності після ХТ. Показано ефективність комплексного застосування аргінінвмісних препаратів та ентеросорбенту для корекції порушень та побічних явищ при лікуванні хворих на ПРГГ та підвищення вірогідності їх виживаності за 4-річний період спостереження в 2,5 рази. Виявлено, що найбільш вірогідним серед трьох використаних нами показників якості життя є інтегральний показник за опитувальником EORTC-QLQ-H&N35.

Практичне значення роботи. Встановлено, що застосування аргінінвмісних препаратів та ентеросорбенту під час хіміотерапевтичного лікування хворих на ПРГГ підвищує ефективність консервативної терапії. Доведено, що при розвитку злоякісного процесу в гортаноглотці мають місце відхилення у кількісних та функціональних характеристиках клітинного та гуморального факторів імунітету. Виявлені зміни показників протеолітично-інгібіторної системи можуть розглядатись як діагностично-прогностичні маркери перебігу онкологічних захворювань верхніх дихальних шляхів. Результати комплексного дослідження застосування аргінінвмісних препаратів та ентеросорбенту можуть стати основою для розробки нових підходів у лікуванні хворих на ПРГГ. Впровадження у медичну практику розробленої схеми супровідної терапії, надає можливість проводити неoad'ювантну хіміотерапію без редукції доз цитостатичних препаратів, попередити ускладнення після ХТ, покращити результати лікування та якість життя у хворих зі злоякісними новоутвореннями гортаноглотки.

Впровадження результатів роботи в практику. Результати роботи впроваджено в практику лікування Відділу онкопатології ЛОР-органів ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»; «ТОВ «Медичний центр «Добробут» м. Київ; відділення хіміотерапії Київського міського онкологічного диспансеру.

Особистий внесок здобувача. Представлена робота є завершеним дисертаційним дослідженням. Здобувачем самостійно проведено пошук, систематизацію та аналіз даних літератури за темою дисертації. Автором було проведено збір та аналіз анамнестичних даних, клінічне обстеження пацієнтів, вивчення та узагальнення клінічного матеріалу, реалізовано протокол обстеження, контроль за його виконанням, зібрані дані та проведено їх статистичну обробку. Експериментальна частина дисертаційної роботи була виконана автором особисто та за її безпосередньої участі на базі лабораторій імунології та біохімії ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН

України». Математичну обробку та статистичний аналіз отриманих даних проведено автором дисертації. Всі розділи дисертації написані автором самостійно. Постановка наукових задач, аналіз та обговорення отриманих результатів проведено спільно з науковим керівником, завідувачем відділу онкопатології ЛОР-органів ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України», д.м.н., професором Лукачем Е.В. Друковані праці підготовлено за безпосередньої участі автора.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертаційної роботи було представлено на вітчизняних і міжнародних конференціях та конгресах: конференції Українського наукового медичного товариства лікарів-оториноларингологів «Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології» (м. Одеса, 2018); Bukovinian International Medical Congress (м. Чернівці, 2016); XII З'їзді отоларингологів України (м. Львів, 2015); Науково-практичній конференції за участю міжнародних спеціалістів «Актуальні питання експериментальної та клінічної патофізіології» (м. Вінниця, 2014); Конференції «Сучасні методи діагностики та лікування хронічних захворювань ЛОР-органів у дорослих та дітей» (м. Севастополь, 2013); VIII міжнародній науково-технічній конференції «Актуальні питання біологічної фізики та хімії» БФФХ–2012 (м. Севастополь, 2012).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 14 наукових праць, з яких 7 статей у спеціалізованих фахових виданнях, у тому числі 1 – в іноземному виданні, 1 патент на корисну модель, 6 тез доповідей на з'їздах, симпозиумах і наукових конференціях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію викладено українською мовою на 150 сторінках машинописного тексту. Робота складається з титульного аркуша, анотації, змісту, переліку умовних скорочень, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, розділу, що відображає результати власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку з 250 використаних літературних джерел. Роботу ілюстровано 31 таблицею і 12 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи досліджень. Дослідження проводилось в 3 етапи. На першому етапі визначали можливість корекції імунітету засобами еферентної терапії на моделі хімічного імунодефіциту. Експериментальні дослідження проведені на щурах лінії Wistar. Тварини були розподілені на 4 груп. 1-а група – інтактні тварини. Щурам 2-4-ї груп вводили внутрішньочеревно розчин циклофосфану двічі з інтервалом 5 діб. Імунокорегуючу терапію починали через 2 доби після його останнього введення. Тварини 3-ї групи отримували підшкірно ін'єкції аргініну та розчин натрію хлориду. Щурам 4-ї групи вводили ентеросгель per os, а також аргінін та імунофан підшкірно. Через 3 доби після закінчення імунокорегуючої терапії тварин декапітували. Досліджували цитолітичну активність мононуклеарів по відношенню до еритроци-

тів курчат, кількість мастафінних лімфоцитів з ксеногенними тканинними базофілами у вигляді розеткоутворюючих комплексів. У сироватці крові визначали рівень циркулюючих імунних комплексів загального плану із застосуванням поліетиленгліколю (Ю.А. Гриневич и соавт., 1981). Крім того, досліджували масу тимуса, кількість лейкоцитів у крові, відсоток лімфоцитів, як це рекомендовано М.Б. Самбур (М.Б. Самбур, 1994).

На другому етапі проводився відбір хворих на ПРГГ. За результатами клінічних обстежень у дослідження було включено 66 чоловік з первинними злоякісними новоутвореннями гортаноглотки віком від 40 до 70 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні у відділі онкопатології ЛОР-органів. Усі хворі надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. З них у 12% пацієнтів діагностовано рак гортаноглотки II-ї стадії ($T_2N_0M_0$), у 45,5% – III-ї стадії ($T_{2-3}N_{0-1}M_0$), а у 42,5% – IV-ї стадії ($T_{3-4}N_{0-2}M_0$). Пацієнти були розподілені на основну та групу порівняння шляхом стратифікації з врахуванням стадії захворювання. Відповідно до протоколу хіміотерапевтичного лікування пацієнти обох груп отримували на 1-у добу паклітаксел у дозі 175 мг/м^2 , 2-а доба – цисплатин 100 мг/м^2 , з 3 по 5-у добу – препарати супровідної терапії. Формування досліджуваних груп відбувалось з урахуванням призначення супровідної терапії. Пацієнти основної групи отримували аргініну глутамат («Глутаргін»), що вводився шляхом внутрішньовенної інфузії краплино 1 раз на добу по 10 мл (0,4 г) на 150-250 мл ізотонічного розчину натрію хлориду зі швидкістю 60-70 крапель за хвилину. На наступну добу після виписки із стаціонару, хворі продовжували його пероральний прийом у дозі 0,75 мг на добу ще протягом 7 діб. Гідрогель метилкремнієвої кислоти («Ентеросгель») приймався пацієнтами по 1 ст.л. перед сном протягом 10 діб після закінчення введення цитостатичних препаратів. Супровідна терапія у пацієнтів групи порівняння – введення кристалоїдних розчинів: 400 мл розчину Рінгера та 600 мл 0,9% ізотонічного розчин натрію хлориду один раз на добу з 3 по 5-у добу.

Активність НК-клітин крові досліджували за маркерами деструкції клітин-мішеней ефекторними клітинами крові, здатними їх руйнувати без попередньої сенсibilізації організму (О.Ф. Мельников и соавт., 1999). Імунофенотип лімфоцитів визначали за допомогою стабільних діагностикумів на основі моноклональних антитіл (Д.К. Новиков и соавт., 2000). Визначення вмісту великих грануловмісних лімфоцитів (ВГЛ) здійснювали з використанням цитохімічного метода (Зак, 1992). Рівень циркулюючих імунних комплексів, досліджували стандартним методом преципітації комплексів антиген-антитіло з подальшим фотометричним визначенням щільності преципітату (Ю.А. Гриневич и соавт., 1981). Вміст IL-1 β , IL-10 та TNF- α визначали із застосуванням методу імуноферментного аналізу. Трипсиноподібну активність (ТПА) в плазмі крові оцінювали за вмістом профарбованих за методом Сакагуші неосаджуваних трихлороцтовою кислотою аргінін-вмісних пептидів, утворених при протеолітичному розщепленні протаміну (Веремеєнко КМ и др., 1988). Тромбінподібну активність (ТрПА) плазми крові досліджували за оптичною

густиною п-НА утвореного внаслідок гідролізу хромогенного субстрату S-2238 (Tos-Gly-Pro-Arg-пара-нітроаніліду) (Abilgaard et al., 1977). Вміст α_2 -макроглобуліну визначали за його здатністю утворювати з трипсином активний комплекс, який розщеплює синтетичний субстрат БАПНА, але нечутливий до інгібітора Куніца з бобів сої (К.М. Веремеєнко и соавт., 1988). Оцінку ступеню токсичності ХТ проводили за критеріями СТС-NCIC (V.4.03.2010) Всім пацієнтам на 1 та 6-у добу кожного курсу запланованого лікування проводилась оцінка показників загального аналізу крові з визначенням лейкоцитарної формули, біохімічних показників периферичної крові (аланін амінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), креатиніну, сечовини, білірубіну), визначалась ефективність спеціальної терапії та вирішувалось питання про подальшу тактику лікування хворого.

На третьому етапі дослідження проводилась оцінка безпосередніх і віддалених результатів лікування та якості життя хворих на ПРГГ. Якість життя у хворих на ПРГГ оцінювалась за опитувальником EORTC-QLQ-H&N35, індексом Карновського та за шкалою ECOG. Анкетування відбувалось до лікування та після кожного з трьох циклів лікування. Безпосередній ефект лікування оцінювався залежно від ступеню регресу пухлинних осередків за критеріями RECIST (версія 1.0). Віддаленні результати оцінювались шляхом вивчення параметрів загальної та безрецидивної виживаності пацієнтів за період 66 місяців методом Каплана-Мейера. Для оцінки виживаності також був застосований регресійний аналіз – співставлення ризиків (HR), критерій Хазарда.

Статистична обробка результатів проводилась за допомогою пакету програм для статистичної обробки біометричних даних WinPEPI. Для оцінки різниці між пацієнтами та групою контролю були використані t-критерій Стьюдента, непараметричний критерій «U» Манна-Уїтні та критерій узгодженості Пірсона (χ^2).

РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Експериментальне обґрунтування корекції імунітету засобами еферентної терапії на моделі хімічного імунодефіциту за умов *in vivo*. В результаті проведених досліджень базових параметрів вродженого імунітету виявлені істотні відмінності за їх основними показниками між різними групами піддослідних тварин (табл. 1). Встановлено, що ін'єкції циклофосфану призводять до вірогідного зниження рівня лейкоцитів у 1,5 рази відносно групи контролю. Введення аргініну у комбінації з ентеросгелем та застосування цих препаратів у комбінації з імунофаном підвищує цей показник у групах піддослідних тварин. Однак рівень лейкоцитів є вірогідно нижчим за контрольні дані: відповідно у 1,4 та 1,3 рази. Рівень цитолітичної активності ПЦК крові щурів відносно контролю достовірно знижується у 2,1 рази після ін'єкції циклофосфану. Введення аргініну у комбінації з ентеросгелем підвищує цей показник, але він залишається у 1,5 рази нижчим за його нормальне

значення. При застосування цих препаратів у комбінації з імунофаном було встановлено, що цей показник також у 1,5 рази перевищує такий у інтактних тварин.

Таблиця 1

Базові параметри вродженого імунітету крові щурів
з цитостатичною імуносупресією

Показники	Групи			
	Контроль	Циклофосфан	Циклофосфан+ L-аргінін+ЕГ	Циклофосфан+L- аргінін+ЕГ+ імунофан
Лейкоцити тис/мм	17,20±0,90	11,20±0,80*	12,20±1,10*	13,50±1,20*
Активність ПЦК, % деструк. еритроц.	43,70±9,80	20,70±8,30*	29,70±5,20	65,70±5,90
Кількість МЛР, %	1,25±0,70	1,60±0,60	1,55±0,60	3,70±1,20
Рівень ЦК, од. опт. активн.	61,75±12,40	16,80±9,30	18,70±5,20	19,70±5,90

Примітка: * – достовірність різниці між контрольними даними і відповідними показниками у дослідних груп.

Кількості МЛР лімфоцитів у крові щурів з цитостатичною імуносупресією після введення циклофосфану підвищується у 1,3 рази. Введення аргініну у комбінації з ентеросгелем дещо знижує цей показник, але він залишається у 1,2 рази вищим відносно контролю. Крім того, у 4-й групі піддослідних тварин встановлено вірогідне підвищення кількості МЛР лімфоцитів у 3 рази відносно контрольного значення. В результаті проведеного дослідження встановлено вірогідне зниження рівня циркулюючих імунних комплексів. Також встановлено що ін'єкції циклофосфану призводять до вірогідного зниження маси вилочкової залози у 1,9 рази відносно групи контролю. Аргінін з ентеросорбентом та застосування цих препаратів у комбінації з імунофаном підвищує цей показник у відповідно у 1,7 та 1,4 рази, проте маса цього органу залишається нижчою за контрольні дані.

Таким чином, проведені експериментальні дослідження на тваринах підтверджують доцільність застосування комбінованої імунореабілітації за рахунок застосування ентеросорбентів, антиоксидантних та гепатопротекторних сполук і імуномодуляторів.

Оцінка імунологічного статусу хворих на ПРГГ. Оцінку імунологічного статусу хворих на ПРГГ було розпочато з визначення впливу аргінінівмісних препаратів на активність НК-клітин хворих на ПРГГ, за умов *in vitro* (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив аргінінвмісних препаратів на цитолітичну активність клітин крові хворих на ПРГГ та вміст в культурі CD56⁺ лімфоцитів

Препарати	Активність NK-клітин		CD56 ⁺ лімфоцитів	
	до культивування	після культивування	до культивування	після культивування
Тивортин	12,6±3,1	20,8±2,2*	1,2±0,3	1,2±0,3
Імунофан		19,4±3,3		1,4±0,5
Глутаргін		35,5±8,0*		1,5±0,4

Примітка: * – статистично значима різниця до та після культивування.

Встановлено, що всі використані препарати мали однаковий вектор змін їх деструктивної активності у бік її посилення, однак достовірні зміни були встановлені тільки при використанні Глутаргіну ($p < 0,02$) та Тивортину ($p < 0,05$). Також було виявлено підвищення цього показника у 1,5 рази при використанні Імунофану, але вірогідним воно не було. Вміст CD56⁺ лімфоцитів змінювався тільки при використанні Імунофану та Глутаргіну: підвищувався в однаковій мірі в середньому у 1,2 рази, порівняно з вихідним показником. При використанні Тивортину даний показник не перевищував вихідні дані.

Наступний етап нашої роботи присвячено вивченню базових параметрів імунітету у хворих на ПРГГ до і після проведеного лікування (табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка імунологічних показників у хворих на ПРГГ до і після хіміотерапії

Показники	Донори	Хворі на ПРГГ	
		до ХТ	після ХТ
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	6,6 (3,8-8)	5,2 (1,8-7)	3,2 (1,2-5,1)*
ВГЛ, %	1,6 (0,5-4,0)	0,9 (-3,5)	0,5 (0-1,7)
CD3, %	55,4 (41-66)	40,7 (22-55)	33,5 (20-46)*
CD25, %	27,5 (22-30)	16,5 (10-32)	29,4 (19-40)

Примітка: * – статистично значима різниця між групою донорів та відповідними показниками групи хворих. В дужках вказані коливання (min-max).

Встановлено зниження кількості лейкоцитів як до так, і після застосованої хіміотерапії: у 1,3 та 2,1 рази, відповідно, порівняно з групою контролю. Кількість ВГЛ у хворих на ПРГГ до та після лікування також знижується порівняно з контролем. Достовірних змін кількості Т-лімфоцитів CD3 до ХТ виявлено не було, а після проведеного лікування зниження цього показника в 1,7 рази – було вірогідним. Крім того, в ході наших досліджень було виявлено різноспрямовані зміни кількості Т-лімфоцитів CD25. Результати дослідження

активності природних цитотоксичних клітин (НК-клітин) у хворих на ПРГГ узагальнено на рис. 1.

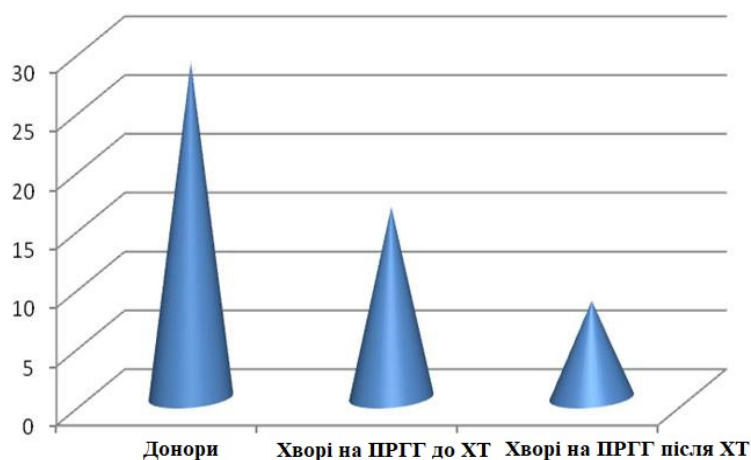


Рис. 1. Активність НК-клітин в крові хворих на ПРГГ до і після хіміотерапії

Виявлено, що активність НК-клітин, що відображає функціональний стан цих груп клітин, в тому числі і ВГЛ, також мала достовірну тенденцію до зниження ($p < 0,05$).

Крім того, нами було визначено вміст циркулюючих імунних комплексів різного розміру. Встановлено, що різниця вмісту ЦК В-розміру між групами контролю (33,3 ум.од) і хворих на ПРГГ (119 ум.од) була статистично вірогідною ($p = 0,01^*$). Вміст ЦК С-розміру у хворих на ПРГГ достовірно підвищувався в середньому у 2 рази порівняно з контролем на тлі зниження М-розміру (в обох випадках $p = 0,04$). Стан гуморального імунітету характеризували також за вмістом імуноглобулінів класів А та М в сироватці крові хворих на ПРГГ. Виявлено, що різниця концентрації IgA між групою контролю (1,3 г/л) і групою хворих на ПРГГ (3,6 г/л) була статистично вірогідною ($p < 0,02$). Вміст IgM також підвищувався в середньому у 1,7 рази у порівнянні з контролем.

Крім того, встановлено вірогідне підвищення вмісту IL-1 β та IL-10: у 3,5 та 4,4 рази, порівняно з контролем (табл. 4).

Таблиця 4

Вміст IL-1 β , IL-10 та TNF- α у сироватці крові хворих на ПРГГ

Показники		Донори	Хворі на ПРГГ	p
Цитокіни, пг/мл. М (мін.-макс.)	IL-1 β	28,4 (10-40)	100,5 (65-240)	0,001*
	IL-10	1,2 (0-2,4)	5,3 (1-8)	0,006*
	TNF- α	19,5 (11-33)	89,2 (66-102)	0,001*

Примітка: * – статистично значима різниця між групою донорів та відповідними показниками групи хворих.

Концентрація TNF- α у хворих на ПРГГ також достовірно підвищена відносно контрольної групи ($p=0,001^*$).

Таким чином, можна стверджувати, що при розвитку злякисного процесу в гортаноглотці мають місце відхилення у кількісних та функціональних характеристиках різних факторів клітинного та гуморального імунітету, які забезпечують гомеостаз.

Стан протеїназно-інгібіторної системи у хворих на ПРГГ. Дослідження ролі ферментів протеолізу в злякисному переродженні має теоретичне та практичне значення, оскільки результати досліджень змін в системі протеїнази-інгібітори можна використовувати для оцінки ефективності різних видів лікування (табл. 5).

Таблиця 5

Активність протеолітичних ферментів та вміст їх інгібітора
у плазмі крові хворих на ПРГГ

Групи	Етапи лікування	Показники		
		ТПА, нмоль аргініна / (хв*мл)	ТрПА, нмоль п-НА / (хв*мл)	Вміст α_2M , г/л
Основна	До лікування	33,12 \pm 2,89	24,95 \pm 6,07	2,04 \pm 0,15
	Після лікування	20,37 \pm 1,26*	10,67 \pm 1,38*	1,38 \pm 0,07*#
Порівняння	До лікування	33,40 \pm 3,13	23,10 \pm 6,96	2,16 \pm 0,18
	Після лікування	24,60 \pm 3,02*	12,84 \pm 2,48	1,70 \pm 0,14*

Примітка: * – статистично значима різниця між відповідними даними у хворих до та після лікування; # – статистично значима різниця між відповідними показниками у хворих основної та групи порівняння.

У хворих на ПРГГ обох груп виявлено статистично вірогідне зниження ТПА у 1,6 ($p<0,01$), та 1,4 рази ($p<0,05$). В ході досліджень нами також було встановлено зниження ТрПА в крові хворих обох груп, а саме у основній групі – у 2,4 рази ($p<0,05$), а групі порівняння – у 1,8 рази порівняно з показником до лікування. Вміст α_2M у обох групах обстежених вірогідно знижувався у 1,5 та 1,3 рази ($p<0,01$ та $p<0,05$, відповідно). Крім того, встановлено, що різниця між цим показником у пацієнтів, що лікувались за різними схемами, також є достовірною ($p_1<0,01$).

Отже, у хворих на ПРГГ виявлено дисбаланс протеїназно-інгібіторної системи гемостазу, який є частиною загальної реакції організму на розвиток неоплазми, а застосування препаратів супровідної терапії істотно зменшує його прояви.

Оцінка гематологічної токсичності лікування хворих на ПРГГ. Оцінка гематологічної токсичності лікування хворих на ПРГГ проводилась за основними показниками загального аналізу крові. Оскільки відомо, що ступінь

їх змін у онкологічних хворих прямо пропорційна кумулюванню токсичної дії в залежності від тривалості лікування (табл. 6).

Таблиця 6

Динаміка основних гематологічних показників у хворих на ПРГГ під час третього циклу хіміотерапії

Групи	Етапи лікування	Показники			
		лейкоцити, 10 ⁹ /л	тромбоцити, 10 ⁹ /л	еритроцити, 10 ¹² /л	гемоглобін, г/л
Основна	До 1 циклу ХТ	6,70±0,30	231,60±15,90	4,70±0,30	130,60±5,50
	Після 2 циклу ХТ	5,50±0,30	177,10±5,60	4,10±0,10	110,40±4,10
	Зміна за 2 цикли ХТ у %	-17,90%	-23,50%	-12,80%	-15,50%
	p	0,008*	0,004*	0,062	0,008*
Порівняння	До 1 циклу ХТ	6,80±0,40	243,20±14,40	4,30±0,30	131,00±8,30
	Після 2 циклу ХТ	5,40±0,20	208,20±8,80	3,70±0,10	110,60±3,90
	Зміна за 2 цикли ХТ у %	-20,60%	14,40%	-14,00%	-15,60%
	p	0,003*	0,044*	0,065	0,031*

* – статистично значима різниця між групами хворих.

За два цикли хіміотерапії основні гематологічні показники у хворих на ПРГГ вірогідно знижувались, зокрема кількість лейкоцитів у основній групі – на 18%, а в групі порівняння – на 21%. Зниження кількості тромбоцитів було виявлено у хворих обох груп: відповідно на 24% та 14%. Після третього циклу хіміотерапії у основній групі гематологічні показники залишались у межах норми у 55%, а у групі порівняння – у 36% хворих. Анемію було діагностовано у хворих обох груп: відповідно у 12% та 15%. Крім того, накопичення токсичних ефектів проведеного лікування призвело до збільшення частоти виявлення лейкопенії та нейтропенії різного ступеню у хворих на ПРГГ.

Таким чином, значна варіабельність показників першого та другого циклів хіміотерапії обумовлює необхідність превентивної супровідної терапії, яка дозволяє уникнути ускладнень лікування.

Оцінка гепато- та нефротоксичності лікування хворих на ПРГГ. Загальновідомо про прояви гепато- та нефротоксичності у онкологічних хворих після застосування цитостатиків. Встановлено, що у хворих на ПРГГ основні показники печінкових проб змінювались у напрямку покращення після застосування препаратів супровідної терапії (табл. 7).

Рівень АЛТ у основній групі підвищувався на 15%, а в групі порівняння – на 23%. Зниження рівня АСТ було виявлено у хворих обох груп: відповідно на 3% та 9%. Показник загального білірубину у хворих на ПРГГ показав різноспрямовані зміни, зокрема його підвищення у основній групі на 12% та зниження в групі порівняння на 27% (p=0,008*). Також встановлено, зниження рівня прямого білірубину у пацієнтів обох груп після двох циклів ХТ (p=0,006*). Таким чином, у результаті проведеного дослідження встановлено,

що у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями гортаноглотки для попередження гепатотоксичності на тлі проведення хіміотерапії необхідне включення у протокол лікування препаратів супровідної терапії. Це дозволить не змінювати протоколи основного протипухлинного лікування та досягнути очікуваного позитивного ефекту від хіміотерапії.

Таблиця 7

Порівняння основних показників печінкових проб у хворих на ПРГГ після двох циклів хіміотерапії

Групи	Етапи лікування	Показники			
		АЛТ, од/л	АСТ, од/л	Загальний білірубін, мкмоль/л	Прямий білірубін, мкмоль/л
Основна	До 1 циклу ХТ	20,80±2,10	20,60±1,50	10,10±0,50	2,70±0,20
	Після 2 циклу ХТ	24,00±1,60	20,00±1,80	11,3±0,5	2,30±0,20
	Зміна за 2 цикли ХТ у %	15,4%	-2,9%	11,9%	-14,8%
	p	0,230	0,799	0,095	0,162
Порівняння	До 1 циклу ХТ	15,80±1,00	17,70±1,50	13,80±1,00	2,20±0,20
	Після 2 циклу ХТ	19,20±1,80	16,20±1,20	10,10±0,90	1,40±0,20
	Зміна за 2 цикли ХТ у %	22,8%	-8,5%	-26,8%	-36,4%
	p	0,104	0,438	0,008*	0,006*

Примітка: * – статистично значима різниця між групами хворих.

Наступний етап роботи було присвячено дослідженню показників креатиніну та сечовини у хворих на ПРГГ. Встановлено, що за два цикли хіміотерапії основні показники стану нирок змінювались у напрямку покращення після застосування препаратів супровідної терапії. Вміст креатиніну у основній групі знижувався на 14%, а в групі порівняння – на 12%. Крім того, нами було встановлено відсутність істотних розбіжностей вмісту сечовини у хворих обох груп.

Таким чином, спираючись на отримані результати, можна стверджувати, що застосування комбінації аргінінвмісний препарат з ентеросорбентом (у основній групі) та кристалоїдних розчинів (у групі порівняння) є ефективними у якості медикаментозної профілактики нефротоксичності після ХТ.

Безпосередні та віддалені результати лікування хворих на ПРГГ. На третьому етапі дослідження проводилась оцінка безпосередніх та віддалених результатів лікування та якості життя хворих на ПРГГ. Після закінчення хіміотерапії у хворих на ПРГГ діагностовано клінічний регрес пухлини, зокрема у основній групі – у 82%, а в групі порівняння – у 64%. Повний регрес було виявлено у обох групах: у 24% та 6% хворих, відповідно. Частковий регрес було

встановлено як у хворих основної, так і групи порівняння в однаковій мірі в середньому у 58%. Аналіз динаміки захворювання після закінчення лікування був побудований на вивченні параметрів загальної та безрецидивної виживаності пацієнтів за період 66 місяців методом Каплана-Мейера. Встановлено, що медіана кривої виживаності у хворих на ПРГГ основної групи становить 66, а групи порівняння – 54 місяці. Безрецидивний період виживаності в основній групі пацієнтів на ПРГГ складає 87%, а у групі порівняння – 72% від загального періоду виживаності в групі в цілому. Середній безрецидивний період виживаності хворих вищезазначених групи відповідно 22 та 18 місяців. Вірогідність виживаності (HR) за 4-х річний період спостереження підвищується у 2,5 рази.

Якість життя пацієнтів оцінювалась за опитувальником EORTC-QLQ-N&N35 (табл. 8). У хворих обох груп було встановлено статистично достовірне зниження значення цих інтегральних показників після другого циклу ХТ, що вказує на покращення стану пацієнтів. Після трьох циклів хіміотерапії вищезазначені показники вірогідно знижувались, зокрема у основній групі – на 29%, а в групі порівняння – на 37%.

Таблиця 8

Оцінка якості життя хворих на ПРГГ

Етапи лікування	Основна група	Група порівняння	P (χ^2)
За опитувальником EORTC-QLQ-N&N35			
До лікування	42,9±1,8	43,5±2,4	0,165
1 цикл ХТ	35,9±1,4	37,9±0,9	0,229
2 цикл ХТ	31,0±0,6	34,1±0,9	0,014*
3 цикл ХТ	29,0±0,6	36,6±1,4	0,007*
За індексом Карновського			
До лікування	63,1±2,5	65,0±2,4	0,583
1 цикл ХТ	70,6±2,0	68,6±2,3	0,492
2 цикл ХТ	75,0±1,9	72,1±2,0	0,292
3 цикл ХТ	76,9±2,1	67,9±2,9	0,013*
За шкалою ECOG			
До лікування	1,6±0,8	1,6±0,8	0,999
1 цикл ХТ	1,2±0,7	1,5±0,8	0,110
2 цикл ХТ	0,9±0,7	1,2±0,7	0,086
3 цикл ХТ	0,8±0,8	1,4±1,0	0,009*

Примітка: * – статистично значима різниця між групами хворих.

Ефективність проведеного лікування у хворих на ПРГГ оцінювали також за індексом Карновського. Показник поліпшення стану хворих у основній групі був вірогідно вищим за групу порівняння: відповідно 22% проти у 4%. Загальний стан онкологічних хворих доцільно також оцінювати за шкалою ECOG. Після трьох циклів ХТ показник покращання стану вірогідно знижувався у основній групі – на 50%, а в групі порівняння – на 21%. Отже, порів-

няльний аналіз методів оцінки достовірності лікування вказує на те, що найбільш вірогідним серед трьох використаних нами показників якості життя є інтегральний показник за опитувальником EORTC-QLQ-H&N35, який базується на 23 чотирирівневих експертних оцінках для кожного пацієнта.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено обґрунтування та вирішення актуального науково-практичного завдання – оптимізація лікувальної тактики та підвищення ефективності лікування хворих на рак гортаноглотки шляхом зменшення частоти та вираженості побічних ефектів протипухлинного лікування за допомогою комплексного застосування аргінінвмісних препаратів та ентеросорбенту.

1. Експериментальне дослідження показало доцільність застосування комбінованої імунореабілітації за рахунок використання ентеросорбентів, антиоксидантних, гепатопротекторних сполук та імуномодуляторів, що проявлялось у відновленні активності ПЦК, маси вилочкової залози та показників крові.

2. При визначенні впливу аргінінвмісних препаратів: тивортину, імунофану і глутаргіну на активність НК-клітин у хворих на ПРГГ, за умов *in vitro*, встановлено, що всі використані препарати мали однаковий вектор змін їх деструктивної активності у бік її посилення. Однак достовірні зміни були встановлені тільки при використанні Глутаргіну ($p < 0,02$) та Тивортину ($p < 0,05$). Рівень ВГЛ ($CD56^+$) змінювався тільки при використанні Імунофану та Глутаргіну.

3. За результатами імунологічного дослідження стану локального та системного імунітетів було визначено, що у хворих на ПРГГ після застосованої хіміотерапії визначається достовірне зниження кількості лейкоцитів – у 2,1 рази ($p < 0,05$), CD3 у 1,7 рази та активності НК-клітин. Також виявлено вірогідне підвищення вмісту ЦІК В-розміру між групами контролю і хворими на ПРГГ ($p < 0,01$) та концентрації IgA – відповідно 1,3 г/л проти 3,6 г/л ($p < 0,02$). Встановлено вірогідне підвищення вмісту IL-1 β та IL-10: відповідно у 3,5 і 4,4 рази ($p = 0,001$ та $p = 0,006$) та концентрації TNF- α відносно контрольної групи ($p = 0,001$).

4. У хворих на ПРГГ виявлено дисбаланс протеїназно-інгібіторної системи гемостазу: статистично вірогідне зниження ТПА, зокрема у основній групі у 1,6 рази ($p < 0,01$), а у групі порівняння у 1,4 рази ($p < 0,05$) та ТрПА у 2,4 рази ($p < 0,05$) і 1,8 рази відповідно. Вміст α_2M у обох групах обстежених вірогідно знижувався у 1,5 та 1,3 рази ($p < 0,01$ та $p < 0,05$ відповідно). Крім того, встановлено що різниця між цим показником у пацієнтів які лікувались за різними схемами також є достовірною ($p_1 < 0,01$). Отже, застосування препаратів супровідної терапії істотно зменшує його прояви.

5. Гематологічні показники після трьох циклів ХТ у основній групі залишались у межах норми у 18 (54,55 %), а у групі порівняння – у 12 (36,37 %) хворих ($p = 0,138$). Анемію було діагностовано у хворих обох груп: відповідно

у 4 (12,12%) та 5 (15,15%) ($p=0,720$), лейкопенію – у 5 (15,15%) та 9 (27,27%) відповідно ($p=0,228$). Нейтропенію I ступеню було виявлено у 2 (6,06%) хворих основної групи та у 3 (9,09%) групи порівняння ($p=0,642$). В обох групах пацієнтів відмічено нейтропенію II ступеню: відповідно у 4 (12,12%) та 7 (21,21%) ($p=0,720$), III ступеню – у 5 (15,15%) та 9 (27,27%) відповідно ($p=0,566$), а IV ступеню – відповідно у 2 (6,06%) та у 5 (15,15%) ($p=0,230$).

6. Встановлено, що показники печінкових проб після ХТ змінювались у напрямку покращення після застосування препаратів супровідної терапії. Рівень АЛТ у основній групі підвищувався на 15%, а в групі порівняння – на 23%. Зниження рівня АСТ було виявлено у хворих обох груп: відповідно на 3% та 9%. Показник загального білірубину у хворих на ПРГГ показав різноспрямовані зміни, зокрема його підвищення у основній групі на 12% та зниження в групі порівняння на 27% ($p=0,008^*$) на тлі зниження рівня прямого білірубину у пацієнтів обох груп після двох циклів ХТ ($p=0,006^*$).

7. Показано, що застосування аргінінвмісних препаратів з ентеросорбентом (у основній групі) та кристалоїдних розчинів (у групі порівняння) є ефективним у якості медикаментозної профілактики нефротоксичності після ХТ, що проявлялось у зниженні вмісту креатиніну на 14% та 12% відповідно. А також відсутності істотних розбіжностей вмісту сечовини у хворих обох груп.

8. Аналіз безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих на ПРГГ показав, що середній розмір пухлини після трьох циклів ХТ у основній групі знижувався на 65% а в групі порівняння – на 55% ($p=0,039^*$). Порівнюючи середні темпи зменшення розміру пухлини було встановлено його скорочення у хворих обох груп: відповідно на 29% та 24% ($p=0,029$). Середній безрецидивний період виживаності хворих вищезазначених груп складає відповідно 22 та 18 місяців. Це свідчить про перевагу процесу лікування із застосуванням аргінінвмісних препаратів і ентеросорбенту та підвищення вірогідності виживаності за 4-річний період спостереження в 2,5 рази – $HR=2,48$ (0,41-15,05); $p=0,328$. Медіана виживаності за вказаний період спостереження складає в основній групі 66 місяців та 54 в групі порівняння.

9. Якість життя у хворих на ПРГГ оцінювали за опитувальником EORTC-QLQ-EORTC-QLQ-H&N35. Після трьох циклів ХТ ці інтегральні показники вірогідно знижувались у хворих обох груп на 29% та 37% відповідно. Показник поліпшення стану хворих (індекс Карновського) у основній групі був вірогідно вищим за групу порівняння: відповідно на 22% проти у 4%. Загальний стан хворих оцінювати за шкалою ECOG. Після трьох циклів ХТ цей вірогідно знижувався на 50% та 21% відповідно.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано комплексне застосування аргінінвмісних препаратів та ентеросорбенту для зменшення частоти та вираженості гемато- гепато- і нефротоксичності після ХТ, а також покращення якості життя та підвищення вірогідності виживаності у хворих на ПРГГ.

2. Імунологічне тестування рекомендовано зробити обов'язковим компонентом діагностичних заходів у хворих на онкологічні захворювання верхніх дихальних шляхів.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Фахові видання

1. Гринь НВ, Клись ЮГ, Ворошилова НМ, Верьовка СВ. Дослідження активності протеолітичних ферментів та вмісту α_2 -макроглобуліну в плазмі крові у хворих із злоякісними новоутвореннями навколоносових пазух і порожнини носа. Журн. вушних, носових та горлових хвороб. 2015;(2):53-8.
2. Klys YG, Gryn NV, Verevka SV. Combined use of haemostatic system indices for evaluation of upper respiratory tract cancer progression. *Experimental Oncology*. 2016;39(1):49-52.
3. Burlaka YB, Sukhoveev OV, Grin NV, Khilchevskiy OM, Verevka SV. EPR spectroscopy studies of changes in erythrocyte membranes in patients with laryngeal cancer. *Experimental Oncology*. 2017;39(1):49-52.
4. Верьовка СВ, Бурлака ЮБ, Клись ЮГ, Гринь НВ. Дослідження стану компонентів систем протеїнази-інгібітори, гемостазу, ендогенної інтоксикації та гострофазових реагентів в плазмі крові у хворих на рак верхніх дихальних шляхів з метою оцінки перебігу захворювання. Журн. вушних, носових та горлових хвороб. 2018;(3):42-8.
5. Мельников ОФ, Лукач ЕВ, Гринь НВ. Експериментальне обґрунтування доцільності застосування препаратів еферентної терапії та аргініну при цитостатичній імуносупресії. Журн. вушних, носових та горлових хвороб. 2018;(4):44-7.
6. Бурлака ЮБ, Гринь НВ, Верьовка СВ. Оцінка інтенсивності перекисного окиснення ліпідів та активності каталази в системі «сироватка крові-еритроцит» у хворих на рак гортані. *Оториноларингологія*. 2019;(2-3):41-6.
7. Grin NV. Life quality indexes in neo-adjuvant chemotherapy in laryngopharynx cancer patients. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019;9(9):1291-99. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3629661>.

Тези

1. Бурлака, ЮБ, Клись, ЮГ, Зайцева (Гринь), НВ. Порівняння показників системи гемостазу в плазмі крові та еритроцитах хворих на запальні та онкологічні захворювання верхніх дихальних шляхів. Матеріали VIII між-нар. наук.-техн. конф. Актуальні питання біологічної фізики та хімії; 2012 квіт 22-26; Севастополь. Севастополь; 2012, с.225-6.
2. Бурлака ЮБ, Шукліна ЮВ, Гринь НВ, Верьовка СВ. Дослідження кількісного вмісту та розподілу вільних амінокислот в плазмі крові хворих на запальні та онкологічні захворювання верхніх дихальних шляхів в доопераційний період. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2013;(3-с):42-3.
3. Бурлака ЮБ, Гринь НВ. Функціональна активність еритроцитів у хворих на рак верхніх дихальних шляхів. Матеріали наук.-практ. конф. Актуальні питання експериментальної та клінічної патофізіології; 2014 Вер 24-25; Вінниця; 2014, с. 30-1.
4. Мельников ОФ, Лукач ЕВ, Гринь НВ, Заяц ТА, Сидоренко ТВ. Реабілітація базових параметрів імунітету із застосуванням аргініну при експериментальній імуносупресії. Журн. вушних, носових і горлових хвороб. 2014;(3-с):108-9.
5. Бурлака ЮБ, Гринь НВ. Дослідження трипсин та плазмінподібної активності в еритроцитах хворих на рак гортані. Матеріали Bukovinian International Medical Congress; 2016 Квіт 6-8; Чернівці; 2016, с. 322.
6. Мельников ОФ, Лукач ЕВ, Гринь НВ, Заяц ТА, Тимченко СВ. Дослідження стану факторів імунітету і вплив на них аргінінвмісних препаратів у хворих на рак гортаноглотки. Журн. вушних, носових та горлових хвороб. 2018;(3-с):156.

Патенти

1. Верьовка СВ, Бурлака ЮБ, Гринь НВ, Шукліна ЮВ, винахідники; ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», патентовласник. Спосіб ранньої діагностики онкозахворювань верхніх дихальних шляхів. Патент України № 86721. 2014 Січ 10.

АНОТАЦІЯ

Гринь Н.В. Клініко-лабораторна оцінка ефективності комплексного лікування хворих на рак гортаноглотки із застосуванням аргінінвмісних препаратів та метода ентеросорбції – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.19 – Оториноларингологія (222 – Медицина) – ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», Київ, 2021.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню ефективності лікування хворих на рак гортаноглотки шляхом зменшення частоти та вираженості по-

бічних ефектів протипухлинного лікування за допомогою комплексного застосування аргінінвмісних препаратів та методу ентеросорбції. Проведені експериментальні дослідження на тваринах підтверджують доцільність застосування комбінованої імунореабілітації за рахунок застосування ентеросорбентів, гепатопротекторних сполук та імуномодуляторів. Встановлено, що при розвитку злоякісного процесу в гортаноглотці мають місце відхилення у кількісних та функціональних характеристиках різних факторів клітинного та гуморального імунітету, які забезпечують гомеостаз. Виявлено зміну активності трипсиноподібних протеїназ та вмісту їх інгібітора у хворих на ПРГГ. Оцінка гематологічної токсичності лікування хворих на ПРГГ виявила кумулятивний вплив хіміотерапії на показники системи крові. Також встановлено, що гепатотоксичність у цих хворих розвивається частіше від нефротоксичності, а застосування препаратів супровідної терапії істотно зменшує її прояви.

В результаті аналізу безпосередніх та віддалених результатів лікування отримані об'єктивні кількісні оцінки щодо виживаності хворих на ПРГГ у різні періоди після закінчення хіміотерапії, які свідчать про перевагу процесу лікування із застосуванням аргінінвмісних препаратів та ентеросорбенту. Порівняльний аналіз методів оцінки достовірності лікування вказує на те, що найбільш вірогідним серед трьох використаних нами показників якості життя є інтегральний показник за опитувальником EORTC-QLQ-H&N35, який базується на 23 чотирирівневих експертних оцінках для кожного пацієнта.

Встановлені зміни підтверджують необхідність проведення превентивної супровідної терапії хворим на ПРГГ, яка дозволяє уникнути ускладнень лікування та отримати адекватно високу дозу хіміопрепаратів своєчасно.

Ключові слова: аргінін, гемато- та гепатотоксичність, імунний статус, та нефротоксичність, плоскоклітинний рак гортаноглотки, протеїназно-інгібіторна система, якість життя.

АННОТАЦІЯ

Гринь Н.В. Клинико-лабораторная оценка эффективности комплексного лечения больных раком гортаноглотки с применением аргининсодержащих препаратов и метода энтеросорбции – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.19 – Оториноларингология (222 – Медицина) – ГУ «Институт отоларингологии им. проф. А.И. Коломийченко НАМН Украины», Киев, 2021.

Диссертационная работа посвящена повышению эффективности лечения больных раком гортаноглотки путем уменьшения частоты и выраженности побочных эффектов противоопухолевого лечения с помощью комплексного применения аргининсодержащих препаратов и метода энтеросорбции. Проведенные экспериментальные исследования на животных подтверждают целесообразность применения комбинированной иммунореабилитации за

счет применения энтеросорбентов, гепатопротекторных соединений и иммуномодуляторов. Установлено, что при развитии злокачественного процесса в гортаноглотке имеют место отклонения в количественных и функциональных характеристиках различных факторов клеточного и гуморального иммунитета, которые обеспечивают гомеостаз. Выявлено изменение активности трипсиноподобных протеиназ и содержания их ингибитора у больных ПРГГ. Оценка гематологической токсичности лечение больных ПРГГ обнаружила кумулятивное воздействие химиотерапии на показатели крови. Также установлено, что гепатотоксичность у этих больных развивается чаще нефротоксичности, а применение препаратов сопроводительной терапии существенно уменьшает ее проявления.

При анализе данных непосредственных и отдаленных результатов лечения получены объективные количественные оценки по выживаемости больных ПРГГ в разные периоды после окончания химиотерапии, которые свидетельствуют о преимуществе процесса лечения с применением аргининсодержащих препаратов и энтеросорбента. Сравнительный анализ методов оценки достоверности лечения указывает на то, что наиболее вероятным среди трех использованных нами показателей качества жизни является интегральный показатель опросника EORTC-QLQ-H & N35, основанный на 23 четырехуровневой экспертной оценке для каждого пациента.

Вышеуказанные факты и изменения подтверждают необходимость проведения такой сопроводительной терапии больным ПРГГ, которая позволяет избежать осложнений лечения и получить адекватно высокую дозу химиопрепаратов своевременно.

Ключевые слова: аргинин, гемато и гепатотоксичность, иммунный статус, нефротоксичность, плоскоклеточный рак гортаноглотки, протеиназно-ингибиторная система, качество жизни.

SUMMARY

Hryn N.V. Clinical and laboratory evaluation of the effectiveness of complex treatment of patients with hypopharynx cancer using arginine-containing drugs and the method of enterosorption. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Thesis for a candidate degree in medicine sciences in specialty 14.01.19 «Otorhinolaryngology» (222 – Medicine) – STATE INSTITUTION «O. S. KOLOMIYCHENKO INSTITUTE OF OTOLARYNGOLOGY OF NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE", Kyiv, 2021.

The research is devoted to increasing the effectiveness of treatment of patients with with hypopharynx squamous cell carcinoma by reducing the frequency and severity of side effects of antitumor treatment through the integrated use of arginine-containing drugs and enterosorbent.

According to experimental research *in vivo* confirm the feasibility of combined immunorehabilitation through the use of enterosorbents and hepatoprotective compounds and immunomodulators. With reference to study *in vitro* the development of a malignant process in the hypopharynx are deviated in the quantitative and functional characteristics of various factors of cellular and humoral immunity, which provide homeostasis. Changes in trypsin-like proteinase activity and their inhibitor content in patients with hypopharynx squamous cell carcinoma have been shown. Assessment of hematological toxicity of patients treatment with hypopharynx squamous cell carcinoma revealed the cumulative effect of chemotherapy on the blood system. It was also found that hepatotoxicity in these patients develops more often than nephrotoxicity, and the use of concomitant therapy significantly decrease its manifestation.

As a result of the analysis of immediate and long-term treatment results, objective quantitative estimates of the survival of patients with HSCC in different periods after chemotherapy were obtained, which indicate the advantage of the treatment process with arginine-containing drugs and enterosorption. A comparative analysis of treatment assessment methods indicates that the most likely of the three quality of life indicators we used is the integrated indicator according to the EORTC-QLQ-H & N35 questionnaire, which is based on 23 four-level expert assessments for each patient.

The established changes confirm the need for preventive concomitant therapy for patients with hypopharynx squamous cell carcinoma, which avoids complications of treatment and receive an adequately high dose of chemotherapy appropriately.

Key words: arginine, hemato- and hepatotoxicity, hypopharynx squamous cell carcinoma immune status, nephrotoxicity, proteinase-inhibitory system, quality of life.

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ ТА УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АЛТ	– аланінамінотрансфераза
АСТ	– аспартатамінотрансфераза
ВГЛ	– великі грануловмісні лімфоцити
ПРГГ	– плоскоклітинний рак гортаноглотки
ТПА	– трипсинподібна активність
ТрПА	– тромбінподібна активність
ХТ	– хіміотерапія
ЦК	– циркулючі імунні комплекси
α_2 М- α_2	– макроглобулін