

УПРАВЛЯЕМАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ ПРЕДРАКОВЫХ И РАННИХ РАКОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДКА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Курусин В.М.¹, Власов А.П.¹, Полозова Э.И.¹, Землякова К.В.¹

¹ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск, Россия (430005, г. Саранск, ул. Большевистская, 68), e-mail: vap.61@yandex.ru

В статье представлены данные клинико-лабораторных исследований пациентов с предраковыми и ранними раковыми заболеваниями желудка при применении комбинированного фитотерапевтического лечения. Основными задачами терапии явились ликвидация раздражающих факторов и восстановление структуры слизистой оболочки желудка (без некроза окружающих клеток). Состав комбинированной фитотерапии включал *Chelidonium majus* (чистотел) и *Callisia fragrans* (золотой ус). Получен положительный местный эффект при применении такого рода лечения у 60 больных. Выявлена трансформация патологически измененных тканей в неизмененные. Установлен существенный клинический эффект фитотерапии. Доказано отсутствие отрицательного влияния терапии на организменный уровень, в частности не зарегистрировано активизации свободнорадикального окисления липидов и фосфолипазных систем, угнетение антиоксидантной ферментативной активности (на примере супероксиддисмутазы). Показано отсутствие рецидива заболевания (наблюдение до 10 лет).

Ключевые слова: предраковые заболевания, желудок, комбинированное лечение, чистотел, золотой ус

GUIDED TRANSFORMATION OF PRECANCEROUS GASTRIC LESIONS AND EARLY GASTRIC CANCER UNDER THE THERAPEUTIC COMBINED TREATMENT

Kurusin V.M.¹, Vlasov A.P.¹, Polozova E.I.¹, Zemlyakova K.V.¹

¹Mordvinian State University, Saransk, Russia (430005, Saransk, street Bolshevistskaya, 68), e-mail: vap.61@yandex.ru

The article presents the clinical and laboratory studies of patients with precancerous and early gastric cancer with combined phytotherapy treatment. The primary goal of therapy was the elimination of irritants and restoration the structure of the gastric mucosa (without necrosis of surrounding cells). The composition of the combined herbal medicine included *Chelidonium majus* (celandine) and *Callisia fragrans* (inch plant). We found the positive effect of local application of approved medicine in 60 patients. Revealed the transformation of abnormal tissue unaltered. We discovered substantial clinical effects of applied herbal medicine. We proved the absence of the negative impact of therapy on the organismal level. Particularly was no registered increase of lipid peroxidation and phospholipase activity and inhibition of antioxidant enzyme activity (based on superoxide dismutase level). We observed no recurrence of the disease within 10 years.

Keywords: precancerous lesions, stomach, combined treatment, celandine, inch plant

Рак желудка является одной из самых важных социально-экономических проблем и характеризуется высокой смертностью в течение первого года после установления диагноза, что свидетельствует о его поздней выявляемости [1, 4]. Несмотря на наметившуюся в последние годы тенденцию к снижению заболеваемости раком желудка, эта проблема по-прежнему является чрезвычайно актуальной для ряда стран, в числе которых находится и Россия. В связи с этим продолжают исследования по разработке новых и совершенствованию существующих методов своевременной диагностики и лечения данного заболевания. При этом особую значимость, как с фундаментальной, так и с прикладной точки зрения, имеют разработки, посвященные изучению заболеваний или изменений, на фоне которых наиболее вероятно развитие злокачественного процесса, получивших название

«предраковые заболевания» [2, 5, 7, 8, 10]. К данным заболеваниям относятся дисплазии, метаплазии, полипы, которые делятся на гиперплазиогенные и аденоматозные. Вероятность возникновения рака из предраковых поражений желудка очень высока. Считается, что хронический атрофический гастрит является обязательным звеном в «каскаде Корреа» и обнаруживается у 90% больных раком желудка [7]. В развитии рака желудка определенное значение отводится и *Helicobacter pylori* (Hр) [2]. Иницилирующими факторами канцерогенеза в желудке являются продукты реакций свободнорадикального окисления, которые образуются при воспалении: радикалы кислорода, соединения азота [6].

В выборе лечения и тактике наблюдения за такими больными единого мнения нет. К большому сожалению, консервативное лечение с применением препаратов на основе лекарственных растений не нашло широкого применения для лечения предраковых заболеваний [3]. При этом многие практические врачи забывают о том, что большинство лекарственных препаратов вырабатывается именно из лекарственных растений. Таким образом, остается нерешенным вопрос разработки эффективного терапевтического лечения, направленного на регрессию предраковых и ранних стадий раковых заболеваний, не оказывающего токсического воздействия на организм человека.

Цель работы

Установить эффективность фитотерапии на основе *Chelidonium majus* (чистотел большой) и *Callisia fragrans* (золотой ус) в лечении предраковых и ранних раковых заболеваний желудка и ее влияние на процесс перекисного окисления липидов.

Материалы и методы исследования

Проводились исследования с применением комбинированного терапевтического лечения 80 больных добровольцев, категорически отказавшихся от оперативных вмешательств. Больные с предопухолевыми заболеваниями желудка были разделены на две группы. Первая группа (группа сравнения) – больные (n=20), которым после обнаружения изменений в слизистой оболочке желудка проводилась симптоматическая терапия (они в течение 30 дней отказывались от предлагаемой схемы лечения, а после их согласия они включались во вторую группу). Пациентам второй группы (основная группа) (n=60) назначалось комбинированное терапевтическое лечение. Средний возраст обследуемых в первой группе составлял $57,7 \pm 5,8$ лет, во второй – $54,3 \pm 4,2$ г. Полипы желудка в первой группе больных диагностированы у 10 мужчин (из них аденоматозные – у 2, гиперплазиогенные – у 8 больных) и 4 женщин (из них аденоматозные – у 1, гиперплазиогенные – у 3 больных), дисплазии III степени – у 4 больных (1 мужчина, 3 женщины), доброкачественные подслизистые опухоли – у 2 пациентов (1 мужчина, 1 женщина). Полипы желудка во второй группе больных диагностированы у 23 мужчин (из

них аденоматозные – у 7, гиперплазиогенные – у 16 больных) и 24 женщин (из них аденоматозные – у 13, гиперплазиогенные – у 11 больных), дисплазии III степени – у 6 больных (3 мужчины, 3 женщины), доброкачественные подслизистые опухоли – у 2 пациентов (1 мужчина, 1 женщина), ранние раки – у 5 больных (2 мужчин, 3 женщины).

Лечение комбинированным методом проведено у 60 больных. Это больные, как указано выше, которые категорически отказались от эндоскопического и хирургического лечения. При подтверждении предракового заболевания желудка (метаплазии, дисплазии) больным предлагалось комбинированное лечение в несколько этапов.

I этап, направленный на ликвидацию раздражающего фактора, эрадикацию Hр, состоял из двух антибактериальных препаратов — кларитромицина 500 мг 2 раза в день и метронидазола 250 мг 3 раза в день с добавлением препарата висмута – викаира по 1 т 3 раза в день (предпочтение викаиру отдавалось из-за дешевизны: он дешевле Де-Нола в десятки раз). С целью эрадикации геликобактер пилори длительность лечения составляла 7–8 дней. Микроорганизмы в ряде случаев по-прежнему оставались на слизистой оболочке, но количество их значительно уменьшалось. Это отмечалось визуально по интенсивности окраски геликотест-полосок, а также при микроскопическом исследовании. При дуоденогастральном рефлюксе назначали антирефлюксные препараты, в частности церукал, мотилиум в таблетированном или в инъекционном виде. Одновременно с антибактериальными препаратами назначался настой чистотела большого по 2 ст. л. 3 раза в день за 40 мин до еды лежа 15 мин 7 дней.

II этап: настойка золотого уса по 1 ч. Л. 3 раза в день за 40 мин до еды 18–20 дней.

III этап: настой чистотела большого по 2 ст. л. 3 раза в день за 40 мин до еды 3 недели.

IV этап: настойка золотого уса по 1 ч. Л. 3 раза в день за 40 мин до еды 3 недели.

Настой чистотела и настойка золотого уса приготавливались по рецепту, их дозировка была щадящей для организма человека (патент на изобретение № 2467758 от 27.11.2012 г.) [3].

Научные исследования проводились при информированном согласии больного согласно международным требованиям ВОЗ (правила GCP – Good Clinical Practice), предъявляемым к медицинским исследованиям с участием человека (Женева, 1993).

В исследовании использовались эзофагогастрофиброскопы японских фирм «Olympus»-Gif-E и «Pentax»-PG-29P. После взятия прицельной биопсии с полипа или другой подозрительной части желудка материал помещался в контейнер объемом 10 мл с 8%-ным раствором нейтрального формалина и транспортировался в лабораторию патологоанатомических отделений Республиканского онкологического диспансера г. Саранска. В момент исследования брались ткани слизистой оболочки средней трети и антрального отдела желудка на микрофлору (Hр) и дрожжеподобный мицелий.

Пациентам проводились исследования общего анализа крови и ряда ее биохимических показателей. Показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме крови: содержание малонового диальдегида (МДА) оценивали в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой. Для определения антиокислительной активности липидов предварительно проводили индукцию липоперекисления раствором сульфата железа в концентрации 5 мкмоль в течение 1 ч. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли по способности фермента тормозить аэробное восстановление нитросинего тетразолия до формазана (Гуревич В.С. и др., 1990; Досон Р. и др., 1991). Регистрацию каталитической деятельности фосфолипазы А₂ (Фл А₂) проводили титрометрическим методом по мере образования свободных жирных кислот (Трофимов В.А., 1999). Диеновые и триеновые конъюгаты (ДК и ТК) в липидах определяли спектрофотометрическим методом при длине волны 232 и 275 нм. Контрольные сроки оценки показателей ПОЛ: до лечения, 5-е, 10-е, 15-е, 30-е сутки терапии.

Полученные цифровые экспериментальные данные обработаны методом вариационной статистики с использованием критерия t Стьюдента и χ^2 .

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные исследования, основанные на эндоскопической диагностике, показали, что в большинстве случаев (51 больной (85%) в основной группе и 15 больных (75%) в группе сравнения) предраковые заболевания локализуются в антральном отделе желудка, реже (9 больных (15%) в основной группе и 5 больных (25%) в группе сравнения) – в верхней трети тела или свода желудка. Эндоскопическая картина слизистой оболочки желудка была представлена ее истончением, на фоне которого наблюдались гиперплазии разных оттенков или разной высоты, протрузии, полипы, дефекты в виде эрозий или язвенных поражений. Окончательный диагноз выставлялся после гистологических исследований. У больных с предраковыми заболеваниями почти во всех случаях (56 (93,3%) пациентов) обнаруживался Нр, реже (47 (78,3%) пациентов) дрожжеподобный мицелий, которые являлись раздражающим микробным фактором на слизистую оболочку желудка.

Нами получены весьма интересные данные по эффективности используемой схемы комбинированной терапии предраковых заболеваний желудка. При эндоскопических исследованиях во всех случаях у больных основной группы при применении комбинированной терапии диагностировали регрессию полипов, дисплазий, метаплазий, а также гиперпластических состояний слизистой оболочки желудка. Наблюдались изменения и самой слизистой оболочки желудка. В динамике до и после комбинированного лечения установлены следующие эффекты: гиперемированная слизистая становилась розовой; полипы после первого курса исчезали; при полипозе (множественных полипах) желудка

количество полипов уменьшалось, оставшиеся уменьшались в размерах; гиперпластические изменения на слизистой полностью исчезали (рис. 1–4).

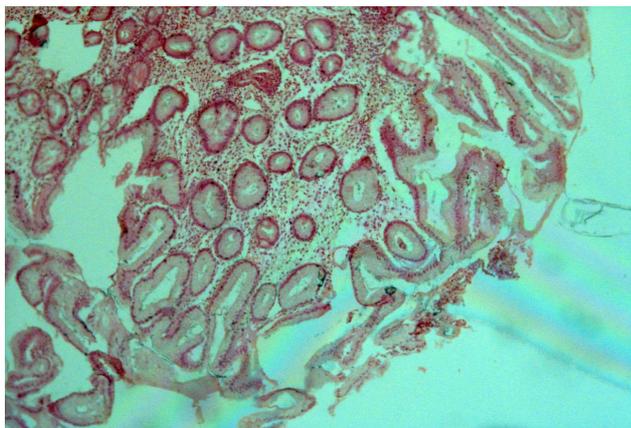


Рис. 1. Фрагменты гиперпластического полипа слизистой желудка (до лечения). Окраска гематоксилин эозином. × 200

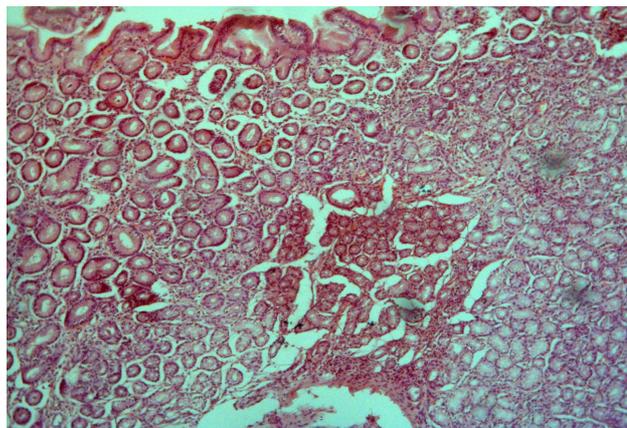


Рис. 2. Слизистая желудка со слабовыраженной полиморфноклеточной инфильтрацией в строме (после лечения). Окраска гематоксилин эозином. × 200

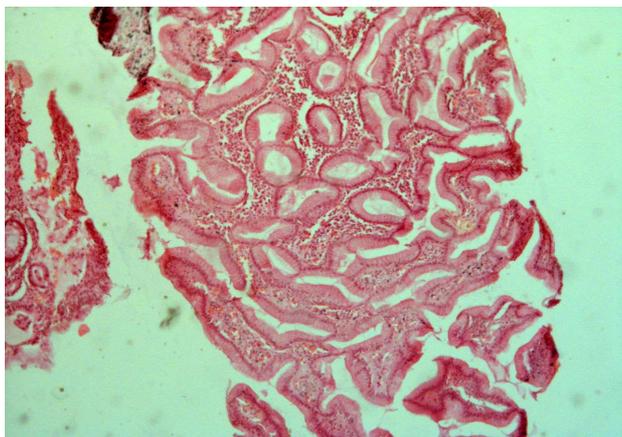


Рис. 3. Микроскопическая картина гиперпластического полипа желудка (до лечения). Окраска гематоксилин эозином. × 200

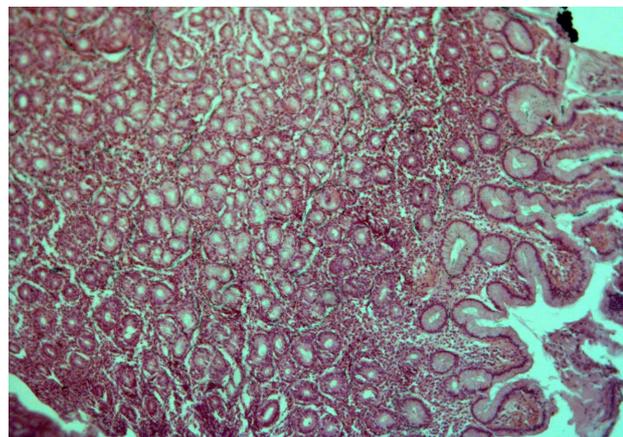


Рис. 4. Фрагмент слизистой желудка с диффузной умеренно выраженной воспалительной инфильтрацией в строме (после лечения). Окраска гематоксилин эозином. × 200

При гистологическом исследовании признаки метаплазии и дисплазии слизистой оболочки у всех больных поэтапно регрессировали следующим образом: аденокарцинома трансформировалась в дисплазию II степени, а затем в относительно нормальную слизистую оболочку желудка; при дисплазиях слизистой оболочки III степени происходил переход ее в I степень, а затем в относительно нормальную слизистую оболочку желудка с небольшими воспалительными изменениями. В целом на фоне комбинированной лекарственной терапии выявлен обратный процесс прогрессии опухолей по Correa.

Важно отметить, что при проводимой комбинированной терапии происходит плавный переход от злокачественного поражения клеток слизистой оболочки в относительно нормальные, что доказано гистологически. Подчеркнем, что комбинированная лекарственная

терапия не приводила к некрозу окружающих клеток. В немалой степени положительный эффект терапии был обусловлен и тем, что на ее фоне не отмечались существенные расстройства гомеостаза, подтвержденные биохимическими исследованиями. Следует отметить, что в биохимических показателях крови до лечения и после проведенного комбинированного лечения по специальной схеме не было значительных отклонений от нормы. Общее состояние больных при проведении терапии и после нее не страдало, а в конце терапии субъективно отмечалось улучшение.

На следующем этапе работы нами проанализированы эффекты влияния проводимой терапии на процессы ПОЛ. В динамике лечения и в отдаленном послеоперационном периоде (до 1 года) нами оценен уровень продуктов ПОЛ в плазме крови. Доказательством значимости процессов ПОЛ в патогенезе предраковых и ранних раковых заболеваний желудка явились полученные данные динамических изменений в системе ПОЛ, антиоксидантной защиты и активности Фл А₂ в плазме крови. Так, до начала лечения у больных с предопухолевыми заболеваниями желудка на 28,9 и 34,2% ($p < 0,05$) соответственно возрастала концентрация ДК; на 23,3 и 30,0% ($p < 0,05$) соответственно увеличивалась концентрация ТК в первой и второй группах больных. Зафиксировано также увеличение уровня МДА на 32,0 и 33,1% ($p < 0,05$) соответственно. Значительно возрастала активность ФЛ А₂ – на 75,7 и 77,1% ($p < 0,05$) соответственно. При этом активность СОД снижалась на 32,6 и 33,2% ($p < 0,05$) соответственно относительно нормы (табл. 1).

В процессе лечения в основной группе больных активность процессов ПОЛ была выражена в значительно меньшей степени. Так, показатели ДК и ТК достоверно снижались с 5-е по 30-е сутки терапии, достигая нормы к 30-м суткам наблюдения. В группе сравнения ДК и ТК, хотя и имели тенденцию к снижению, но оставались достоверно выше нормы на 18,4 и 16,7% ($p < 0,05$) соответственно к 30-м суткам наблюдения. Уровень МДА в основной группе больных уже к 15-м суткам терапии не имел достоверных отличий от нормы. В группе сравнения данный показатель до 30-х суток лечения превышал норму на 31,0–37,3% ($p < 0,05$). Наиболее значимая динамика прослеживалась по показателю Фл А₂. В группе сравнения Фл А₂ в течение всего периода наблюдения превышала норму, и к 30-м суткам показатель оставался выше нормы на 56,5% ($p < 0,05$). В основной группе Фл А₂ имела отчетливую тенденцию к снижению, превышая норму к 30-м суткам наблюдения только на 11,0% ($p < 0,05$). Активность СОД в основной группе больных с 5-х по 30-е сутки лечения достоверно возрастала, достигая нормы к 30-м суткам. В группе сравнения показатель на всем протяжении периода наблюдения был достоверно ниже нормы.

При анализе полученных результатов в сравнительном аспекте нами установлен весьма интересный факт, что на фоне проводимой комплексной терапии явления ПОЛ по

сравнению с группой сравнения не увеличивались, а, напротив, через 15–30 суток терапии имели отчетливую тенденцию к уменьшению. В итоге можно констатировать, что использованная фитотерапия не приводила к увеличению расстройств гомеостаза, а, напротив, корригировала их.

Таблица 1

Показатели перекисного окисления липидов и ферментативной активности в плазме крови (M±m)

Показатель	Норма	Группа	Сроки наблюдения				
			До лечения	5-е сутки	10-е сутки	15-е сутки	30-е сутки
ДК, усл.ед./мг липидов	0,37±0,02	I	0,49±0,03*	0,51±0,03*	0,48±0,02*	0,46±0,01*	0,45±0,01*
		II	0,51±0,02*	0,50±0,01*	0,47±0,02*	0,42±0,02	0,40±0,01
ТК, усл.ед./мг липидов	0,29±0,01	I	0,37±0,01*	0,38±0,02*	0,37±0,01*	0,37±0,02*	0,35±0,01*
		II	0,39±0,02*	0,40±0,01*	0,35±0,02*	0,32±0,02	0,31±0,01
МДА, нМоль/г белка	2,81±0,14	I	3,75±0,21*	3,84±0,24*	3,90±0,19*	3,87±0,22*	3,72±0,23*
		II	3,78±0,27*	3,80±0,29*	3,25±0,15*	3,09±0,18	2,95±0,15
Фл А ₂ , мкмоль/с/г белка	0,423±0,002	I	0,752±0,038*	0,703±0,030*	0,695±0,027*	0,689±0,032*	0,670±0,020*
		II	0,758±0,029*	0,698±0,024*	0,603±0,020*	0,517±0,022*	0,475±0,019*
СОД (усл.ед./мг белка)	3,25±0,14	I	2,19±0,11*	2,25±0,09*	2,28±0,12*	2,24±0,08*	2,27±0,11*
		II	2,17±0,09*	2,39±0,07*	2,58±0,14*	2,87±0,09*	3,05±0,07

Примечание: группа I (группа сравнения); группа II (основная группа); * – данные, изменение которых достоверно по отношению к норме при $p < 0,05$; жирный шрифт – достоверность между первой и второй группы при $p < 0,05$.

Отметим и существенный клинический эффект лечения, проявляющийся у пациентов в улучшении состояния, аппетита, повышении массы тела.

Подчеркнем, что при оценке состояния слизистой оболочки у больных после лечения (анализ удалось провести у 49 (81,6%) пациентов) и повторных профилактических курсов через 1 и 2 года в отдаленном периоде (до 10 лет) рецидива предраковых заболеваний не было. Показатели ПОЛ (при наблюдении до 1 года) не нарастают.

Таким образом, использование фитотерапии в комплексном лечении предраковых заболеваний желудка и ранних форм рака желудка способствует регрессии предраковых заболеваний и ранних форм рака желудка. Подчеркнем, что на организменном уровне такого рода лечение не приводит к большим расстройствам гомеостаза. Подтверждением было

стабильное состояние процессов ПОЛ на протяжении первых 15 суток терапии, а в последующие сроки (до 30-х суток) – уменьшение их выраженности.

Заключение

В работе показаны существенные положительные результаты комбинированного фитотерапевтического лечения по специальной разработанной схеме предраковых заболеваний желудка и ранних форм рака желудка. Полипы желудка регрессировали. Морфологическая картина тканей слизистой оболочки желудка при предраковых заболеваниях и ранних формах рака нормализовалась, что было выявлено не только при эндоскопии, но и гистологически, где регистрировался последовательный переход злокачественных образований в предраковые (дисплазии), а затем в воспалительные или нормальные структуры стенки желудка без некроза клеток слизистой оболочки. Важно отметить, что положительная динамика изменений желудка протекала без осложнений на организменном уровне, что подтверждено стабилизацией процессов ПОЛ, фосфолипазной активности, повышением антиоксидантного ферментного потенциала крови. После подобного лечения рецидивов предраковых заболеваний не выявлено (наблюдение до 10 лет). Результаты исследования демонстрируют возможность широкого применения данного лечения у больных предраковыми заболеваниями желудка, а также с целью профилактики возникновения данных заболеваний.

Список литературы

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триада-Х, 1998. – 496 с.
2. Аруин Л.И. Из 100 инфицированных *Helicobacter pylori* рак желудка возникает у двоих. Кто они? // Эксперим. клин. гастроэнтерол. – 2004. – № 1. – С. 12–18.
3. Бакайкин В.М., Курусин В.М. Тактика и результаты терапевтического лечения предраковых заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Технические и естественные науки: проблемы, теория, практика. Межвузовский сборник научных трудов. - Саранск, 2010. – С. 228–230.
4. Ванхальский А.В. Патоморфогенез и иммуногистохимические особенности опухолевой трансформации слизистой оболочки желудка при аденоме и аденокарциноме. – Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Новосибирск, 2014. – 16с.
5. Павлова Н.Н. Современные подходы к патогенезу рака желудка (актуальность проблемы) // Современные наукоемкие технологии. – 2004. – № 6 – С. 93–94.

6. Радбиль О.С. Свободные радикалы и заболевания органов пищеварения // Клиническая медицина. – 1989. – № 3. – С. 17–21.
7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). — М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России», 2011. – С. 144–145.
8. Baba M., Konno H, Tanaka T. Relationship of p53 and Helicobacter pylori to clinicopathological features of human remnant stomach cancer after gastric surgery for primary gastric cancer // Oncol. Rep. – 2001. - Jul-Aug. – Vol. 8 (4). – P. 831–834.

Рецензенты:

Лещанкина Н.Ю., д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск;

Чаиркин И.Н., д.м.н., профессор кафедры нормальной и патологической анатомии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск;

Пятакович Ф.А., д.м.н., профессор, Белгородский национальный исследовательский университет, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и клинических информационных технологий, г. Белгород.