

цисплатин — 75 мг/м² в/в краплинно з гідратацією у перший день;

фторурацил — 500 мг/м² е/л з 1-го по 5-й день.

Пацієнткам також проводилась антибіотикотерапія е/л. Частіше використовували цефазолін або цефтріаксон по 1 г протягом 5 днів, паралельно з першим курсом хемотерапії. Інтервал між курсами складав 3 тижні.

Проведення хемотерапії та антибактеріальної терапії дозволило досягнути ефекту зменшення розмірів пухлини, зникнення явищ некрозу. Це сприяло забезпеченню найкращих умов для подальшого проведення ПТ, яку пацієнтки отримували через 3 тижні.

При огляді у пацієнток через 3 тижні після проведення хемотерапії та антибактеріальної терапії ефекту зменшення розміру пухлини було досягнуто в усій групі. При цьому наявність некротичного компонента зберігалася лише у 6 % пацієнток. Це дало можливість забезпечити кращі умови для проведення променевої терапії.

При огляді пацієнток, які отримали тільки променеве лікування, у 14 % спостерігається лише часткова регресія пухлини. При цьому в групі хворих після хемопроменевого лікування цей відсоток складає 5.

Відзначено, що пацієнтки протягом променевого лікування після хемотерапії мали менш виражені променеві реакції (епітеліт, епідерміт).

При подальшому огляді контрольних груп пацієнток через 2–4 міс. у першій групі в 34 % випадків зберігаються явища променевого епітеліту, тоді як у другій — променевий епітеліт спостерігається лише у 11 %.

Відмічено також, що впродовж 2–4 років у групі пацієнток після лише ПТ відсоток хворих із зафіксованим продовженням захворювання в два рази більший за величину показника групи комбінованого лікування.

Зафіксовано, що проведення хемотерапії та антибактеріальної терапії забезпечує кращі умови для проведення променевої терапії, зменшує відсоток ускладнень, сприяє зменшенню періоду регенерації слизової оболонки та шкіри, що взагалі поліпшує якість та тривалість життя пацієнток.

Література

1. Павлов А.С., Костромина К.Н. Рак шейки матки (лучевая терапия). — М.: Медицина. — 1983. — С. 32.
2. Вишневецкая Е., Косенко И. // *Вопр. онкол.* — 1999. — Т. 45, № 4. — С. 420.
3. Kim Y.T., Kim J.W., Kim S.H. et al. // *Yonsei. Med. J.* — 2005. — Vol. 46, № 2. — P. 213–220.
4. Куріянко М.В., Семікоз Н.Г., Шолов В.Г. Рак шийки матки: вирішення проблем радикального лікування і збереження якості життя хворих. — Донецьк: Каштан, 2005.
5. *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой.* — *Практ. мед.* — М., 2005. — С. 289.
6. Сухіна О.М., Немальцова О.А., Старенький В.П., Панов О.В. Застосування хіміопроменевої терапії в лікуванні розповсюджених форм раку шийки матки // *Пром. діагност., пром. тер.* — 2005. — Т.4. — С. 66–69.

В.Ф. Почерняєва, А.В. Чернобай, Л.О. Лимар, Т.О. Жукова

ДП «Державний фармакологічний центр», Полтава,

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава,

Полтавський обласний клінічний онкологічний диспансер

Лікування і профілактика гепатотоксичних реакцій, які виникають при проведенні хемопроменевої терапії

Treatment and prevention of hepatotoxic reactions developing at chemoradiation therapy

Summary. The mechanisms of liver lesions at chemoradiation therapy are described. Clinical manifestations of liver lesions with the drugs were determined. The criteria of its assessment and diagnosis principles are presented.

Key words: chemoradiation therapy, liver, lesions, detoxication, diagnosis, treatment, hepatotoxicity.

Резюме. Перечислены механизмы повреждения печени при проведении химиолучевой терапии. Определены клинические проявления лекарственного повреждения печени, даны критерии его оценки и принципы диагностики.

Ключевые слова: химиолучевая терапия, печень, повреждение, детоксикация, диагностика, лечение, гепатотоксичность.

Ключові слова: хемопроменева терапія, печінка, ушкодження, детоксикація, діагностика, лікування, гепатотоксичність.

Печінка — основний орган метаболізму людини, який виконує понад 70 функцій. Усі вони здійснюються гепатоцитами. Одна з основних функцій печінки — бар'єрна, що робить її клітини особливо чутливими до ушкоджувальної дії екзогенних чинників хемічної природи. У 7 % людей, які приймали лікарські засоби, виникають ураження печінки та жовчовивідних шляхів. Приблизно 2–3 % гострих захворювань печінки пов'язано із впливом хемічних сполук. Все частіше спостерігається ураження печінки в осіб, які перебувають в екстремальних умовах проведення специфічної терапії (променевої, хемотерапії, оперативні втручання, інфаркт міокарда та ін.).

Пацієнти онкологічного профілю становлять особливий контингент хворих. Це зумовлено кількома факторами: нерідко латентним перебігом пухлинних ушкоджень печінки; токсичною дією поліхемотерапії (ПХТ); глибокою імуносупресією, зумовленою як самою пухлиною, так і лікуванням; часто — неадекватним тлумаченням клінічної симптоматики і клініко-лабораторних даних на фоні інфікування вірусами гепатитів. Розвиток пухлинного процесу в організмі супроводжується порушенням усіх видів метаболізму. Однією з основних причин структурно-функціональних порушень гепатоцитів є синдром ендотоксикозу, який розвивається в результаті пухлинної інтоксикації, приєднаних бактеріальних і вірусних інфекцій, а також масованого лізису пухлинної тканини у відповідь

на введення протипухлинних препаратів та проведення променевої терапії (ПТ). Однією з основних функцій печінки є метаболізм ксенобіотиків, зокрема цитостатиків та радіотоксинів, інактивація аміаку, активізація ферментної фракції цитохрому P₄₅₀, що разом забезпечує детоксикувальну та бар'єрну функції.

Дані літератури свідчать про значну роль монооксигеназ печінки в метаболізмі цитостатиків та радіотоксинів. Зниження ефективності цієї ферментної системи призводить до збільшення токсичності цитостатиків. Негативним аспектом використання протипухлинних препаратів є низька селективність дії більшості з них, що зумовлює виникнення побічних ефектів і обмежує досягнення максимальної лікувальної дії. Слід відзначити, що цитостатики можуть у багато разів посилювати чутливість до ендотоксину. Оскільки можливість виведення шкідливих для печінки речовин у цих умовах досить проблематична, протипухлинні агенти справляють кумулятивну токсичну дію на її функціональний стан.

Крім того, слід мати на увазі, що хемопроменеву терапію (ХПТ) в онкології проводять у хворих на фоні вже стимульованого злоякісною пухлиною процесу перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ).

Зважаючи на викладене, реабілітаційні заходи при виконанні ХПТ онкологічним пацієнтам мають на меті метаболічну реабілітацію хворих і зниження токсичної дії на організм хемотерапевтичних препаратів при їх достатній ефективності.

Подальші дослідження в цьому напрямку можуть не тільки розширити межі толерантності організму-пухлиноносія до спеціальних методів лікування, посилити ефективність вже існуючих способів ХПТ, але й дозволять збільшити разові та сумарні дози ПТ і ХТ з метою подальшого підвищення ефективності лікування онкологічних хворих.

За даними онкологів Новосибірської медичної академії, у віддалений період ремісії порушення функціонально-морфологічного стану печінки визначають у 100 % хворих. Його спричиняють такі фактори: токсичний вплив ХТ і ПТ, ушкодження паренхіми печінки внаслідок власне онкологічного процесу, вірусна інфекція, особливо у хворих з онкогематологічними захворюваннями, чому сприяє висока частота парентеральних утрочань і масивне гемотрансфузійне навантаження.

При цьому виникають такі гепатотоксичні синдроми:

цитолітичний (виявляється у 65 % онкохворих, які отримали ХПТ). Індикатори — підвищення активності АлАТ, АсАТ, а також збільшення концентрації заліза сироватки крові;

мезенхімального запалення (запалення паренхіми печінки з інфільтрацією лейкоцитами синусоїдів) 62 % онкохворих. Маркери: тимолова та сулемова проби, підвищення рівня імуноглобулінів, γ -глобулінів, рівнів загального білка, фібриногену, а також ШОЕ;

холестатичний (55 % онкохворих). Маркери: підвищення рівнів загального холестерину, тригліцеридів,

загального білірубину, лужної фосфатази ГГТП (гاما-глутаміл транспептидази);

гепатодепресивний — 22 % онкохворих (печінково-клітинна недостатність, пригнічення біохімічного функціонування клітин печінки). Зниження вмісту холестерину, білірубину, фібриногену, церулоплазміну, зниження протромбінового індексу;

індикаторами шунтування печінки (кров обходить її) є підвищений вміст аміаку та його похідних у крові й сечі;

індикаторами регенерації та пухлинного процесу є підвищення концентрації у сироватці крові α -фетопротеїну карциноембріонального антигену;

маркерами вірусних гепатитів є наявність антигенів і антитіл до вірусів гепатитів (імуноферментний аналіз).

Лікарська тактика при проведенні ХТ складається із заходів профілактики розвитку побічних реакцій з боку печінки та корекції токсичності, що розвинулася, і вирішення питання про необхідність модифікації режиму ХТ. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, виділяють п'ять ступенів інтенсивності побічної дії протипухлинних препаратів, зокрема й проявів гепатотоксичності: від 0 (відсутність проявів) до 4 (печінкова кома). З урахуванням цього розроблено таку корекцію доз цитостатиків залежно від збереження функції печінки:

зменшення дози антрациклінів на 50 %, інших цитостатиків на 25 % при підвищенні рівня загального білірубину в 1,26–2,50 разу, трансаміназ — у 2–5 разів;

зниження дози антрациклінів на 75 %, інших цитостатиків — на 50 % при підвищенні рівня загального білірубину в 2,6–5,0 разу, трансаміназ — у 5,1.

При подальшому відхиленні рівнів лабораторних показників від норми рекомендується припинити протипухлинну терапію. Профілактика і лікування токсичного ушкодження печінки при проведенні ХПТ полягає в тому, що спочатку визначається режим проведення ХПТ (частіше медикаментозне лікування виконують до початку ПТ або ХТ проводять водночас із опромінюванням), при цьому особливе значення має періодичність введення і доза хемопрепаратів. Надалі визначається напрямок застосування детоксикаційної терапії.

Послідовність призначення препаратів детоксикації така:

дренажні препарати: лімфоміозот та галіум-хеель — по 15 крапель 3 рази на день протягом 5 тижнів, урсофальк 10–12 мг на 1 кг маси тіла (термін лікування від 1–2 міс. до півроку і більше), хофітол 2–3 драже 3 рази на день протягом 10–20 днів, хепель, ліпін, ліолів в/в №10–20 (обережно призначати хворим із холестазом), есенціале, есель, ліолів 2–3 г на добу протягом 2–6 міс.;

препарати, які нормалізують енергетичний обмін: коензим-композитум, убіхінон, гепар-композитум — в одному шприці в/м 1 раз на тиждень протягом 5 тижнів;

препарати, які активізують детоксикаційні системи печінки: глутаргін 4 % — 20 мл (4 ампули) на 200,0 фізіологічного розчину № 5 в/в крапельно, ліпін, ліолів в/в №10—20 (обережно призначати хворим із холестаазом), есенціале, есель, ліолів 2—3 г на добу протягом 2—6 міс.;

препарати, які належить приймати надалі з профілактичною метою: гептрал, цитраргінін, гепатофальк, препарати розторопші плямистої (необхідне тривале застосування), гепар-композитум 2,2 мл в/в 1 раз на тиждень.

Література

1. Бабак О.Я. // Ліки України. — 2008. — № 2. — С. 96–99.
2. Ларионова В.Б., Рябухина Ю.Е., Косухина Н.В. // Онкол. — 2006. — № 2. — С. 2–4.
3. Ролик И.С. Биологические препараты в реабилитации больных раком / Рук-во для врачей. — М.: Арнебия, 2000. — 282 с.
4. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. — М.: Практ. мед., 2005. — 704 с.
5. Харченко Н.В. // Ліки України. — 2004. — № 3. — С. 14–18.
6. Ушкалова Е. // Врач. — 2007. — № 3. — С. 22–26.

А.В.Сакало¹, С.В.Базалицька¹, О.В.Щербина³,
Т.М.Говоруха², В.С.Сакало¹, Л.Н.Синюшкіна²,
Ю.М.Бондаренко¹, Л.Г.Салько²

¹ ДУ «Інститут урології АМН України», Київ,

² Київська міська онкологічна лікарня,

³ Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Особливості порушення сперматогенезу у хворих на семіному яєчка після односторонньої орхієктомії та променевої терапії

The peculiarities of spermatogenesis disorders in patients with testicular seminoma after unilateral orchidectomy and radiation therapy

Summary. The changes in the spermogram were investigated in 57 of 145 patients with stage I–IIA testicular seminoma after unilateral orchidectomy and radiation therapy to the para-aortic region. Preventive irradiation of the iliac and supraclavicular lymph nodes was not performed. In 86 % of the patients pronounced inhibition of spermatogenesis with its restoration 36 months later were registered. Observation tactics is promising in patients with stage I testicular seminoma after unilateral orchidectomy.

Key words: testicular seminoma, orchidectomy, radiation therapy, infertility, spermatogenesis restoration.

Резюме. У 57 із 145 больних семіномой яєчка в I–IIA ст. исследовали изменения спермограммы после односторонней орхиэктомии и лучевой терапии на парааортальную область. Профилактическое облучение подвздошных и надключичных лимфоузлов и средостения не проводили. У 86 % пациентов после лечения диагностировали выраженное подавление сперматогенеза, с его восстановлением через 36 мес. У больнх семіномой яєчка I стадії после односторонней орхієктомії перспективної является тактика только наблюдения.

Ключевые слова: семінома яєчка, орхієктомія, лучевая терапия, бесплодие, регенерация сперматогенеза.

Ключові слова: семінома яєчка, орхієктомія, променева терапія, безпліддя, регенерация сперматогенезу.

Семіному яєчка (СЯ) відносять до захворювань, що зустрічаються порівняно рідко та, в більшості випадків, у чоловіків молодого репродуктивного віку. Орхієктомія і променева терапія (ПТ) дозволяють досягти стійкої тривалої ремісії у 98 % випадків [1, 2]. Відновлення фертильності після лікування набуває особливої актуальності.

Метою роботи було вивчення особливостей порушення сперматогенезу у хворих на СЯ в I–IIA клінічній стадії після односторонньої орхієктомії та променевої терапії.

У 1999–2008 рр. спостерігали 145 осіб віком 18–72 роки (середній вік 36,6 р.) хворих на типову СЯ. У 90 пацієнтів семіномою було уражене праве, у 53 — ліве, у 2 — обидва яєчки. Інтервал між орхієктомією та початком опромінювання складав у середньому 32 дні (від 7 до 58 днів). Термін спостереження становив 1,5–10,0 р. (у середньому 5,4 р.). Діагноз первинної пухлини встановлювали пальпаторно, УЗД органів калитки, визначенням рівня специфічних пухлинних маркерів (альфа-фетопротеїну, хоріонічного гонадотропіну, лактатдегідрогенази). Стадію процесу визначали за допомогою фізикального огляду, УЗД, КТ та/або МРТ органів черевної порожнини, малого таза, рентгенографії органів грудної порожнини. Виставляли I клінічну стадію хворим з відсутністю регіонарних заочеревинних метастазів, IIА ст. — при розмірі заочеревинних метастазів менше 2 см, IIВ — при їх розмірі 2–5 см, IIС — понад 5 см, стадію III — з ураженням лімфовузлів вище діафрагми чи ураженням інших органів.

У 57 пацієнтів досліджували еякулят та сексуальну функцію в різні терміни після орхієктомії та ПТ. Стадію I було діагностовано в 498, IIА — у 8 пацієнтів.

Лікування в усіх випадках починали з видалення первинної пухлини. Після її гістологічної верифікації та визначення стадії процесу проводили ПТ на шляхи регіонарного лімфовідтоку. Опромінювали парааортальну зону до СОД 30–36 Гр при I ст., 36–40 Гр — при IIА ст. Опромінювання проводили на апаратах АГАТ-1, «Луч-1», лінійному прискорювачі «Онкор» (фірми Siemens) з багатопелюстковим коліматором з двох зустрічних полів. Верхній край поля опромінювання був між 10-м і 11-м грудними хребцями. Верхній передній гребінь здухвинної кістки був дистальною межею поля опромінювання при його ширині 7–8 см. У хворих з інфільтрацією придатка яєчка чи сім'яного канатика, наявністю в анамнезі операції на органах калитки чи пахвинної ділянки в зону опромінення включали пахвинно-здухвинні лімфовузли (поле у вигляді «хокейної ключки»). Разова осередкова доза складала 2 Гр при ритмі опромінення — 5 разів на тиждень. Профілактичного опромінювання середостіння, надключичних лімфовузлів і калитки не проводили. Здорове яєчко захищали екранувальними свинцевими блоками.

До захворювання 45 пацієнтів мали дітей, 11 були нежонатими. Дружини всіх хворих оглянуті гінекологом та визнані здоровими.