

нию с методиками IMRT і 3DCRT. Вместе с тем необходимо отметить увеличение временных затрат на процесс планирования и контурирования. Однако за счет использования методики RapidArc удалось достигнуть улучшения конечного комплексного распределения подводимой к пациенту дозы с уменьшением вредного воздействия ионизирующего излучения на здоровые ткани. Применение методики RapidArc универсально и может использоваться для подавляющего большинства онкологических заболеваний, при лечении которых применяется лучевая терапия. Наибольшие преимущества достигаются при ЛТ опухолей, расположенных вблизи радиочувствительных тканей таких органов, как почка, кишечник, мочевого пузыря, легкие, спинной мозг, околоушная железа и прочие.

Литература

1. Dobbs J., Barrett A., Ash D. *Practical radiotherapy planning*. – 1999.
2. Brady L.W., Heilmann H.P., Molls M., Nieder C. // *Radiother. and Oncol.* – 2008.
3. Bortfeld T., Schmidt-Ullrich R. // *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*. – 2006.
4. *Planning Instructions for Use – Varian Medical Systems*.
5. *Eclipse Reference Guide – Varian Medical Systems*.

В.Ф. Почерняєва, Т.О. Жукова,
Л.М. Васько, Л.О. Лимар

Вищий державний навчальний заклад
«Українська медична стоматологічна академія»,
Полтава,

Полтавський обласний клінічний онкологічний
диспансер

Лікування та профілактика гепатотоксичних ускладнень при проведенні радіохемотерапії

Treatment and prevention of hepatotoxic complications at radiochemotherapy

Summary. The mechanisms of hepatotoxic complications development during radiochemotherapy are analyzed. Clinical manifestations of radiochemical damage to the liver, the criteria for evaluation and principles of diagnosis were defined. A program of accompanying hepatoprotective therapy, the use of which reduced the percentage of anticipated hepatotoxic reactions during radiochemotherapy, was worked out.

Key words: radiochemotherapy, correction, hepatotoxic complications.

Резюме. Аналізуються механізми розвитку гепатотоксических ускладнень при проведенні радіохіміотерапії. Определены клинические проявления радиохи́мического повреждения печени, критерии его оценки и принципы диагностики. Разработана программа сопроводительной гепатопротекторной терапии, использование которой снизило процент возникновения ожидаемых гепатотоксических реакций при проведении радиохи́мической терапии.

Ключевые слова: радиохи́мическая терапия, коррекция, гепатотоксические осложнения.

Ключові слова: радіохемотерапія, корекція, гепатотоксичні ускладнення.

Подальше підвищення ефективності хемопроменевої терапії обмежене токсичністю її дії. З огляду на це розробка і клінічне використання лікарських засобів (ЛЗ), які зменшують токсичність цитостатиків та ушкоджу-

вальну дію іонізуючого випромінювання (ІВ) на організм без зниження їх протипухлинного ефекту, є актуальною проблемою сучасної онкології.

На модельних системах було показано, що спільним механізмом ушкоджувальної дії ІВ і цитостатиків на органи і тканини є ініціація процесів вільнорадикального окиснення і перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) з наступним ушкодженням клітинних мембран і ДНК, через що, вочевидь, пригнічується проліферація. Основної шкоди завдається печінці як основній ланці біотрансформації ксенобіотиків та метаболізму радіотоксинів [1]. Засоби протипухлинної хемотерапії займають провідні позиції за частотою та тяжкістю гепатотоксичних реакцій, які вони спричиняють [1, 2].

Головна мішень гепатотоксичності на клітинному рівні — це мітохондріальний апарат, а мітохондріальна дисфункція визнана визначальною в реалізації гепатотоксичності, що призводить до порушення енергоутворення, руйнування цитоскелета і виведення кальцію. Безпосередньою причиною некрозу є окиснювальний стрес, посилення процесів ВР ПОЛ з пошкодженням мембран і формуванням гігантських мітохондрій [1].

Унаслідок ушкодження печінки гальмуються всі її функції і особливо — детоксикаційна. Цитостатики блокують функцію детоксикації і регенерації клітин, а це спричиняє накопичення ЛЗ і посилення ушкоджувальної дії на печінку. Особливу увагу стосовно гепатотоксичності необхідно звернути на 6-меркаптопурин, метотрексат, циклофосфан, адриаміцин та інші протипухлинні антибіотики [1–3].

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 проведення радіохемотерапії. Слід відзначити, що цитостатики можуть у багато разів посилювати чутливість до ендотоксину. Оскільки можливість виведення шкідливих для печінки речовин в цих умовах досить проблематична, протипухлинні агенти здатні мати кумулятивну токсичну дію на її функціональний стан [2, 4].

В залежності від типу ушкодження, тривалості та інтенсивності ушкоджувальної дії виділені численні морфологічні варіанти медикаментозного ушкодження печінки. Для ЛЗ, які використовуються в хемотерапії пухлин, характерні такі [2, 5]:

цитолітичний синдром (індикатори — підвищення активності АлАТ, АсАТ, а також збільшення концентрації заліза сироватки крові);

синдром мезенхімального запалення — запалення паренхіми печінки з інфільтрацією лейкоцитами синусоїдів (маркери: тимолова та сулемова проби, підвищення імуноглобулінів, γ -глобулінів, рівнів загального білка, фібриногену, а також ШОЕ);

холестатичний синдром (маркери: підвищення рівнів загального холестерину, тригліцеридів, загального білірубину, лужної фосфатази ГГТП — гамма-глутамілтрансферази);

гепато-депресивний синдром — печінково-клітинна недостатність, пригнічення біохімічного функціонування клітин печінки (маркери: зниження вмісту холестерину, білірубину, фібриногену, церулоплазміну, зниження протромбінового індексу).

Індикаторами шунтування печінки (кров іде в обхід печінки) є підвищений вміст аміаку та його похідних у крові та сечі.

Індикаторами регенерації та пухлинного процесу є підвищення концентрації у сироватці крові α -фетопротеїну карциноембріонального антигену.

Гепатотоксичність хемотерапії оцінювали за рівнем печінкових трансаміназ, лужної фосфатази і білірубину в крові. Згідно з об'єднаними даними 10 досліджень, які включали 812 пацієнтів (493 — рак яєчників, 319 — рак грудної залози), з використанням різних доз і різної тривалості введення паклітакселу підвищення рівня АСТ, лужної фосфатази і білірубину сироватки крові спостерігалось у 19%, 22% і 7% хворих, відповідно. Описано випадки некрозу печінки і енцефалопатії печінкового походження з летальним кінцем [6].

За даними відділення хемотерапії Полтавського обласного клінічного онкологічного диспансеру, очікувані гепатотоксичні реакції протягом 2011 р. спостерігалися у 15% онкологічних хворих. Аналіз частоти їх виникнення показав, що вона залежить не тільки від потенціалу гепатотоксичності конкретного препарату, але й від факторів ризику, до яких належать вік, стать, доза і тривалість прийому препарату, фонове захворювання печінки, медикаментозна взаємодія (супутній прийом нестероїдних протизапальних засобів, алкоголю, оральних контрацептивів, протитуберкульозних ЛЗ).

Лікарська тактика при проведенні хемотерапії складається із заходів профілактики розвитку побічних реакцій з боку печінки, корекції токсичності, яка розвинулась і вирішення питання про необхідність модифікації режиму хемотерапії. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, виділяють п'ять ступенів інтенсивності побічної дії протипухлинних препаратів, в тому числі і проявів гепатотоксичності від 0 (відсутність проявів) до 4 (печінкова кома). З урахуванням цього розроблена така схема корекції доз цитостатиків в залежності від збереження функції печінки:

1. 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.

2. Зниження дози антрациклінів на 75%, інших цитостатиків — на 50% при підвищенні рівня загального білірубину в 2,6–5,0 разів, трансаміназ — у 5,1 [3, 7].

При подальшому відхиленні величин лабораторних показників від нормального рівня рекомендується припинення протипухлинної терапії. На підставі диференційованого використання гепатопротекторів при різних гепатотоксичних синдромах [8] відділенням променевої терапії Полтавського обласного клінічного онкологічного диспансеру розроблена покрокова діагностика і лікування найбільш частих гепатопатій, які виникають при проведенні радіохемо-терапії, а також режими використання гепатопротекторної терапії.

1. Підготовчий період (1 тиждень).

1.1. Дренажні препарати: лімфоміозот та галіум-хеель — по 15 крапель 3 рази на день використовуються на всіх етапах лікування онкологічних хворих (всього 6–8 тижнів).

1.2. Нормалізація енергетичного обміну: коензим — композитум, убіхінон, в одному шприці в/м 1 раз на тиждень протягом 5 тижнів.

1.3. Активізація детоксикаційної системи печінки: глутаргін 4% — 20 мл (4 ампули) на 200,0 мл фізіологічного розчину № 5 в/в крапельно.

2. Проведення хемотерапії (2–5-й тиждень): 1-й, 8-й, 15-й день введення хемо-препаратів (дво-тижневий курс):

• гепа-мерц (10 г/добу в/в крапельно) 3-й, 5-й, 10-й, 12-й, 16-й дні;

• коензим композитум, убіхінон, в одному шприці в/в або в/м 1 раз на тиждень;

• лімфоміозот та галіум-хеель по 15 крапель 3 рази на день (продовжуємо).

3. Реабілітаційний період (можливе проведення амбулаторно або на денному стаціонарі).

• гепа-мерц (10 г/добу) в/в крапельно № 3;

• реосорбілакт 200,0 в/в крапельно № 5;

• гептрал (якщо розвивається холестаза) — 400 мг в/в або в/м 7 днів;

• коензим-композитум, убіхінон, в/в або в/м 1 раз на тиждень (продовжуємо);

• лімфоміозот та галіум-хеель по 15 крапель 3 рази на день (продовжуємо).

Таким чином, використання розроблених схем запобігання і лікування очікуваних гепатотоксичних реакцій при проведенні радіохемо-терапії з моніторингом функціональних проб печінки впродовж 2–4 тижнів [5, 8] дозволило знизити токсичну дію на організм антинеопластичних ЛЗ при достатній їх ефективності. Виникнення гепатопатичних синдромів при використанні антибластомних ЛЗ у відділенні хемотерапії Полтавського онкодиспансеру за 2012 р. реєструвалося у 9,2% випадків, головним чином за рахунок пацієнтів з факторами ризику їх виникнення (фонове захворювання печінки, зловживання алкоголем, тривалий прийом препарату).

Подальші дослідження в цьому напрямку можуть не тільки розширити межі толерантності організму-пухлиноносія до спеціальних методів лікування, підвищити ефективність вже існуючих способів радіохемо-терапії, але й дозволить збільшити разові і сумарні дози променевої і хемотерапії з метою подальшого підвищення ефективності лікування онкологічних хворих.

Література

1. Бабак О.Л. // Ліки України. — 2008. — № 2. — С. 96–99.
2. Ларионова В.Б., Горочинская Э.Г., Коломейцев О.А. // Вест. интенс. тер. — 2004. — № 3. — С. 8–15.
3. Ролик И.С. Биологические препараты в реабилитации больных раком / Рук-во для врачей. — М.: Арнебия, 2000. — 282 с.
4. Ларионова В.Б., Рябухина Ю.Е., Косухина Н.В. // Онкол. — 2006. — № 2. — С. 2–4.
5. Bjornsson E., Olsson R. // Hepatol. — 2005. — Vol. 42. — P. 481–489.
6. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernandez M.C. et al. // Gastroenterol. — 2005. — Vol. 129. — P. 512–521.
7. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. — М.: Практическая медицина, 2005. — 704 с.
8. Харченко Н.В. // Ліки України. — 2004. — № 3. — С. 14–18.
9. Ушкалова Є. // Врач. — 2007. — № 3. — С. 22–26.

А.С. Савченко, Л.О. Гайсенюк, Г.В. Кулініч, В.П. Лаврик

ДУ Інститут медичної радіології
ім. С.П. Григор'єва НАМН України, Харків

Характеристика променевих ускладнень у хворих на лімфому Годжкіна та негоджкінські лімфоми при опроміненні на лінійному прискорювачі

Characteristics of radiation complications in patients with Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphomas at irradiation using a linear accelerator

Summary. Comparative characteristics of clinical forms and the incidence of radiation reactions and lesions at irradiation of the chest using a linear accelerator and ROKUS-AM