

утворення із сигналом високої інтенсивності, на фоні якого спостерігалися зони з високою та низькою інтенсивністю сигналу, об'єм плаценти становив понад 675 см<sup>3</sup> — це відповідало третьому ступеню зрілості плаценти.

При проведенні МРТ-досліджень плаценти у жінок, які перенесли органозберігальне лікування з приводу передраку і початкового раку ендометрія при терміні гестації 35–39 тижнів переважно спостерігали (65,4%) нульовий ступінь зрілості плаценти, що свідчив про її патологічну незрілість. Крім того, у 54,7% вагітних основної групи було виявлено випадки патологічних структурних змін плаценти у вигляді кіст, які на T<sub>1</sub>-зваженому зображенні мали вигляд вогнищ різних розмірів і локалізації зниженої щільності. Слід зазначити, що рецидивів основного захворювання у жінок, які перенесли органозберігальне лікування з приводу передраку і початкового раку ендометрія не виявлено.

Таким чином, дослідження показали, що МРТ — високоінформативний неінвазивний метод дослідження, що дозволяє виявити ознаки плацентарної дисфункції у жінок, які перенесли органозберігальне лікування з приводу передраку і початкового раку ендометрія.

### Література

1. Ашрафян Л.А., Новикова Е.Г. // Журн. акуш. и жен. болезней. — 2010. — Т. XLX, вып. 1. — С. 27–33.
2. Бохман Я.В., Бонтэ Я., Вишневицкий А.С. Гормонотерапия рака эндометрия. — СПб: Гиппократ, 2007. — 163 с.
3. Ермакова Н.А. Количественная оценка уровня эстрогенного фона у больных раком эндометрия как показателя чувствительности опухоли к гормонотерапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2011. — 31 с.
4. Козаченко В.П. // Практ. гинекол. — 2010. — Т. 1, № 3. — С. 8–11.
6. Мерцалова О.В. // Пром. діагности., пром. тер. — 2002. — Вып. 7. — С. 107–109.
5. Парашук Ю.С., Грищенко О.В., Лахно И.В. Ведение беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности. — Харьков: Торнадо, 2001. — 116 с.
10. Grannum P.A. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1999. — Vol. 143, — № 8. — P. 915–922.
7. McCarthy S.M., Stark D.D., Higgins C.B. // Radiol. — 2009. — Vol. 154, № 5. — P. 421–425.
8. Powell M.C., Price H., Worthington B.S. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2010. — Vol. 164, № 3. — P. 565–569.
9. Swayse V.W. // Pediatr. — 2011. — Vol. 99, № 2. — P. 232–240.

В.С. Іванкова, Л.М. Барановська,  
О.М. Іванкова, Н.П. Доценко

Національний інститут раку МОЗ України,  
Київ

## Роль гепатопротекторів при хемопротекторній терапії місцево-поширеного раку грудної залози

## The role of hepatoprotectors in chemoradiation therapy for local breast cancer

**Summary.** The authors describe the role of hepatoprotectors Hepasol Neo 8% and Hepabene in chemoradiation therapy (CRT) of patients with local breast cancer (BC). The study involved 27 BC patients who developed the signs of liver failure during the course of CRT. The findings of the research suggest a more pronounced hepatoprotection effect of Hepasol Neo 8% which effectively contributed restoration of the normal level of main biochemical parameters of the blood serum and fast rehabilitation of the patients.

**Key words:** breast cancer, chemoradiation therapy, hepatoprotectors.

**Резюме.** В статті показана роль гепатопротекторів «Гепасол НЕО 8 %» і «Гепабене» при хіміолучевій терапії (ХЛТ) больных місцево-распространенными формами рака грудной железы (РГЖ). Было пролечено 27 больных РГЖ, у которых во время проведения курса ХЛТ развились признаки печеночной недостаточности. Результаты исследования свидетельствуют о более выраженном гепатопротекторном действии препарата «Гепасол НЕО 8 %», который эффективно способствует восстановлению нормального уровня основных биохимических показателей сыворотки крови и быстрой реабилитации больных.

**Ключевые слова:** рак грудной железы, химиолучевая терапия, гепатопротекторы.

**Ключові слова:** рак грудної залози, хемопротекторна терапія, гепатопротектори.

Упродовж останніх десяти років при лікуванні онкологічних хворих з місцево-поширеними пухлинами багатьох локалізацій характерним є застосування різних методик хемопротекторної терапії (ХПТ), заснованих як на радіосенсибілізуючому ефекті хемопротекторів під час проведення променевої терапії (ПТ), так і на їх самостійному цитотоксичному впливі [1, 2]. Разом з тим, проведення ХПТ часто поєднується з високим ризиком виникнення токсичних ускладнень II–III ступенів, насамперед з боку крові, кишково-шлункового тракту, гепатобіліарної системи, що призводить до порушення білкового обміну. Відомо, що у печінці синтезуються основні білки крові: альбуміни, α<sub>1</sub>-, α<sub>2</sub>-, β і γ-глобуліни, а також велика кількість транспортних білків, фактори згортання крові, сечовина. Крім того, розвиток пухлини в організмі людини супроводжується підвищенням розпадом білків, необхідних для синтезу ферментів, гормонів, імуноглобулінів і багатьох інших біологічно важливих сполук. Тому порушення функції печінки підсилює дефіцит необхідних організмові амінокислот, що пригнічує функцію імунної системи, знижує активність ферментів детоксикації і антиоксидантний захист, тобто негативно впливає на життєдіяльність організму, особливо при проведенні ХПТ [3–5]. Надлишкове накопичення вільних радикалів і продуктів переокиснення ліпідів, як результат дії цитостатичної терапії, є одним з провідних механізмів ураження гепатоцитів, що призводить до ушкодження ліпідного шару клітинних мембран і руйнування клітини. Таким чином, синдром ендотоксикозу, який розвивається внаслідок пухлинної інтоксикації та дії протипухлинних препаратів і ПТ, викликає структурно-функціональні порушення гепатоцитів.

Серед великої кількості гепатотропних препаратів, використовуваних при лікуванні гострих і хронічних захворювань печінки, нашу увагу привернув препарат «Гепасол НЕО 8 %», який являє собою розчин комплексу амінокислот і використовується для лікування трофологічної недостатності, що розвивається внаслідок порушення функції печінки.

Метою роботи було вивчити роль гепатопротекторів «Гепасол НЕО 8 %» та «Гепабене» при хемопротекторній терапії хворих на місцево-поширений рак грудної залози (РГЗ).

Об'єктом досліджень були 27 хворих на місцево-поширені форми РГЗ ШІВ (T<sub>4</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0</sub>) стадії, у яких під час проведення курсу ХПТ розвинулись ознаки печінкової недостатності. Основну I-шу групу склали 15 хворих, яким упродовж курсу ХПТ вводили препарат «Гепасол НЕО 8 %» внутрішньо крапельно зі швидкістю 1,0–1,25 мл/кг маси тіла/год (1 флакон/добу), сумарно 3–5 флаконів, з подальшим призначенням препарату «Гепабене» по 2 капсули тричі на добу per os. У 2-гу контрольну групу ввійшли 12

*Вплив гепатотропних препаратів на динаміку біохімічних показників крові у хворих досліджених груп*

Біохімічний показник	Перша група хворих, n = 15 (ХПТ + гепасол НЕО)		Друга група хворих, n = 12 (ХПТ + гепабене)	
	Інтервал абсолютного показника	M ± m	Інтервал абсолютного показника	M ± m
Загальний білок до лікування, г/л	70,0–76,0	73,53 ± 0,69	70,0–76,0	73,42 ± 0,78
Загальний білок після ПХТ, г/л	65,0–75,0	70,73 ± 1,15	67,0–75,0	71,58 ± 1,04,
Загальний білок після лікування	75,0–81,0	76,87 ± 0,69	66,0–77,0	71,0 ± 1,42
Білірубін до лікування, мкМ/л	17,8–19,7	18,61 ± 0,22	17,1–19,5	18,44 ± 0,31
Білірубін після ПХТ, мкМ/л	25,0–34,3	29,18 ± 1,07	22,1–30,2	25,78 ± 1,05
Білірубін після лікування	14,2–18,3	16,82 ± 0,47	20,2–23,7	21,17 ± 0,49
ALT до лікування, мкМ/(г. л)	0,57–0,64	0,61 ± 0,01	0,43–0,65	0,59 ± 0,03
ALT після ПХТ, мкМ/(г. л)	0,71–0,79	0,74 ± 0,01	0,70–0,73	0,71 ± 0,04
ALT після лікування	0,55–0,66	0,61 ± 0,01	0,65–0,69	0,67 ± 0,05
AST до лікування, мкМ/(г.мл)	0,32–0,44	0,38 ± 0,01	0,34–0,45	0,40 ± 0,01
AST після ПХТ, мкМ/(г.мл)	0,43–0,59	0,50 ± 0,02	0,43–0,52	0,49 ± 0,01
AST після лікування	0,23–0,45	0,41 ± 0,02	0,41–0,49	0,46 ± 0,01
Лужна фосфатаза до лікування, нМ/(сек. л)	940–1980	1445,33 ± 119,29	930–1940	1495,83 ± 130,69
Лужна фосфатаза після ПХТ, нМ/(сек. л)	1078–2360	1981,20 ± 147,05	1040–2230	1667,50 ± 153,99
Лужна фосфатаза після лікування	970–2030	1548,67 ± 121,59	1020–2260	1550 ± 160,461

хворих, яким курс ХПТ проводили на тлі прийому гепабене: 2 капсули тричі на добу per os. Усі пацієнтки перебували у менопаузальному періоді і отримували антиестрогенну гормонотерапію: тамоксифен у дозі 20 мг на добу per os.

Середній вік хворих 1-ї групи становив 65,3 ± 1,7 року (57–72 р.), 2-ї — 64,5 ± 2,1 (55–71 р.). У них усіх був цитологічно верифікований залозистий рак різного ступеня диференціювання.

У разі відсутності протипоказань лікування хворих починали з проведення курсу поліхемотерапії (ПХТ) за схемою САФ внутрішньо крапельно: доксорубіцин — 30 мг/м<sup>2</sup>, циклофосамід — 600 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил — 600 мг/м<sup>2</sup> (на 1-шу і 8-му добу). Повторний курс ПХТ виконували впродовж перерви між I і II етапами опромінення, а також після закінчення двох етапів дистанційної променевої терапії (ДПТ). У подальшому ПХТ проводили кожних 4 тижні, загальною кількістю 4–6 курсів.

Через дві-три доби після закінчення I курсу ПХТ і проведення, за необхідності, дезінтоксикаційної й симптоматичної терапії, розпочинали ДПТ, згідно з радикальною програмою, на гамма-терапевтичному апараті ТЕРАТРОН за розщепленою методикою: сумарну осередкову дозу (СОД) на грудну залозу підводили за два етапи з перервою 2 тижні. Разова осередкова доза (РОД) на грудну залозу і шляхи регіонарного лімфовідтоку (аксиллярні, над-, підключичні, а також парастернальні лімфатичні вузли, при локалізації пухлини у внутрішньому квадранті грудної залози) складала 2,0–2,2 Гр 5 разів на тиждень; СОД на грудну залозу за два етапи становила 60–64 Гр, що відповідало 96–102 од. ЧДФ (час-доза-фракція); 40–44 Гр — на шляхи регіонарного лімфовідтоку (відповідно 72–76 од. ЧДФ).

У всіх хворих до і протягом лікування вивчали показники загальної і гематологічної токсичності хемопроменевого лікування (ступінь мієлосупресії, зміни рівня печінкових ферментів, білірубіну, креатиніну й сечовини, показників згортання крові та вираженість нудоти й блювання). Ток-

сичність лікування оцінювали за шкалою Common Toxicity Criteria Національного інституту раку (CTCNCI) і рекомендаціями EORTC/TOG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer та Radiotherapy Oncology Group). Статистичну обробку отриманих даних проводили за методами варіаційної статистики.

Для оцінки ефективності лікування, крім клінічних даних, використовували інструментальні методи — маммографічне і комплексне ультразвукове дослідження (УЗД) в режимах енергетичного та імпульсного доплерівського картування до лікування, перед початком II етапу опромінення, після курсу ХПТ. Регресію пухлини оцінювали згідно з критеріями ВООЗ з урахуванням динаміки розміру найбільшого діаметра утвору-мішені. Крім того, визначали розміри, структуру, а також васкуляризацію пухлини та регіонарних лімфатичних вузлів за даними УЗД і наявність кальцифікатів при проведенні маммографії.

Таким чином, призначення адекватної дезінтоксикаційної терапії та застосування антиеметиків (ондансетрону, тропісетрону) хворим обох груп під час проведення ХПТ дозволило ефективно запобігти розвиткові нудоти і блювання у переважної більшості хворих і провести курс лікування без вимушених перерв.

Упродовж усього курсу ХПТ спостерігали тенденцію до помірного зниження лейкоцитів у хворих обох груп з мінімальним їх значенням (2,0 × 10<sup>9</sup>/л) у 3 із 15 (20,0%) хворих 1-ї групи та у 2 з 12 (16,7%) хворих 2-ї контрольної групи. Короткочасне зниження рівня лейкоцитів після курсу ПХТ не перевищувало II ступеня токсичності і не потребувало призначення колонієстимулювальних факторів. При використанні невеликих доз кортикостероїдів (дексаметазону 4 мг/добу) ці явища швидко минули. Протягом усього терміну лікування спостерігали тенденцію до помірного зниження рівня гемоглобіну у хворих обох груп, яке не перевищувало II ступеня токсичності.

Слід відзначити, що при вивченні деяких біохімічних показників сироватки крові у хворих обох груп після I етапу

ХПТ виникли токсичні прояви з боку гепатобіліарної системи: підвищення за межі норми загального білірубину, печінкових ферментів — аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази, а також лужної фосфатази. Проте, ці зміни не перевищували II ступеня гепатотоксичності за критеріями EORTC/RTOG (таблиця). Призначення хворим гепатотропних препаратів «Гепасол НЕО 8%» та «Гепабене» на фоні проведення ХПТ сприяло відновленню нормального рівня цих показників і підтриманню їх у межах фізіологічних значень. Разом з тим, ефективнішим виявилось використання гепасолу НЕО 8%, з подальшим вживанням гепабене у хворих 1-ї групи, ніж застосування тільки препарату «Гепабене» у хворих 2-ї контрольної групи, у яких нормалізація біохімічних показників крові відбувалася повільніше, а їх рівень залишався на верхній межі норми (див. таблицю).

Ефект відцитостатичної терапії, згідно з даними моніторингових досліджень, був однаково вираженим у хворих обох груп. Майже повну регресію пухлинного утвору грудної залози (від 70 до 90%) відзначено у 3 із 15 (20,0%) хворих 1-ї групи. У пацієнок контрольної групи цей показник становив 16,7% (у 2 з 12 хворих). Часткову регресію пухлини, більш ніж на 50%, зареєстровано в 12 з 15 (80,0%) жінок 1-ї групи і 10 з 12 (83,3%) хворих на РГЗ контрольної групи.

Отже, застосування препарату «Гепасол НЕО 8%» з подальшим використанням препарату «Гепабене» у хворих на РГЗ під час проведення ХПТ сприяє ефективному відновленню нормального рівня і підтриманню у межах фізіологічних значень основних біохімічних показників сироватки крові, які відображають функціонування гепатобіліарної системи. Таким чином, використання гепатотропних препаратів під час проведення ХПТ зменшує негативний вплив цитостатичної терапії на клітини печінки і прискорює реабілітацію хворих.

## Література

1. Мечов Д.С., Івчук В.П. // *Промен. діагност., промен. терап.* – 2005. – № 4. – С. 58–61.
2. Іванкова В.С., Смоланка І.І., Орел В.Е. та ін. // *Там же.* – 2008. – № 1. – С. 72–75.
3. Звягинцева Т.Д., Глуценко С.В. // *Здоров'я України.* – 2010. – № 1. – С. 46–47.
4. Лапшин А.В. // *РМЖ (Болезни органов пищеварения).* – 2006. – № 1. – С. 43–48.
5. Layrargues G.P. // *Metabol. Brain. Dis.* – 2007. – Vol. 16. – P. 27–35.

В.С. Іванкова, І.І. Смоланка, С.Ю. Скляр,  
О.М. Іванкова, Л.М. Барановська,  
О.Ю. Столярова, О.Ф. Лігірда, М.І. Кротевич  
*Національний інститут раку МОЗ України,  
Київ*

## Шляхи підвищення ефективності лікування хворих на первинно неоперабельний рак грудної залози

### The ways of improving efficacy of treatment for primarily inoperable breast cancer

**Summary.** The purpose of the work was to improve the efficacy of multimodality treatment for primarily inoperable breast cancer. Multimodality treatment was administered to 74 patients with local primarily inoperable IIB-III B breast cancer. Thirty-six patients (main group) were administered multimodality treatment against a background of radio-modification with fluoropyrimidines. The controls (38 pati-

ents) were delivered 4 courses of neoadjuvant polychemotherapy according to FAC protocol (cyclophosphan 500 mg/m<sup>2</sup>, 5-fluoruracil 500 mg/m<sup>2</sup>, doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup>), followed by a course of distant radiation therapy.

The results of treatment were more pronounced in patients from the main group. The indices of relapse-free survival tended to increase in patients of this group.

**Key words:** breast cancer, chemoradiation therapy, radio-modifiers, fluoropyrimidines, relapse-free survival.

**Резюме.** Целью работы было повышение эффективности комплексного лечения больных первично неоперабельным раком грудной железы. Проведено комплексное лечение 74 больных местно-распространенным первично неоперабельным раком грудной железы (IIB–III B ст. заболевания): 36 пациенток (основная группа) — комплексная терапия с использованием традиционного химиолучевого лечения на фоне радиомодификаторов (фторпиримидинов) и 38 пациенток (контрольная группа) — 4 курса неoadъювантной полихимиотерапии по схеме FAC (циклофосфан 500 мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup>, доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup>), после чего — курс дистанционной лучевой терапии.

Результаты лечения были более выраженными у больных основной группы. Показатели безрецидивной выживаемости имели тенденцию к вероятному увеличению у больных этой же группы.

**Ключевые слова:** рак грудной железы, химиолучевая терапия, радиомодификаторы, фторпиримидины, безрецидивная выживаемость.

**Ключові слова:** рак грудної залози, хемопроменева терапія, радіомодифікатори, фторпіримідини, безрецидивна виживаність.

На сучасному етапі більшість учених-онкологів сходяться на думці про доцільність комплексного підходу в лікуванні хворих на місцево-поширений рак грудної залози (РГЗ), що включає проведення системної протипухлинної терапії та оперативного втручання [1–3]. Передопераційна хемопроменева терапія (ХПТ) сприяє зниженню частоти виникнення місцевих рецидивів та мікрометастазів у лімфатичних вузлах і судинах опромінених зон. Поєднане застосування хемо- та променевої терапії (ПТ) пов'язане з відносною резистентністю раку грудної залози (РГЗ) до опромінення в результаті великих розмірів новоутвору, гетерогенності пухлинних клітин, наявності гіпоксичних і аноксичних зон у пухлині, де клітини перебувають в стані спокою [4–6]. Крім того, при поширених процесах наявність мультицентричних вогнищ раку — це, з найбільшою частотою вірогідності, джерело місцевих рецидивів пухлини. Отже, виникає необхідність пошуку додаткових факторів, здатних підсилювати променеве ушкодження пухлини та долати первинну й набуту резистентність злоякісних клітин грудної залози. Такі фактори називають хемо- та радіомодифікаторами [7–9]. Використання останніх в онкології розглядається як один із можливих шляхів підвищення ефективності ПТ злоякісних новоутворів, яким притаманна відносна резистентність до опромінення. Крім того, радіомодифікація ефективніша при лікуванні радіорезистентних пухлин внаслідок радіобіологічних особливостей своєї дії.

В історії онкології широко відомі методи модифікації фізичної та хімічної природи. Проте останнім часом все більше використовуються хеморадіомодифікатори, які підсилюють променеву деструкцію пухлинних клітин шляхом порушення механізмів репарації ДНК, впливу на кінетичні процеси (синхронізацію клітинного циклу), девіталізації резистентних до променевого впливу гіпоксичних клітин пухлини. Досягнення сучасної клінічної фармакології сприяли створенню препаратів фторпіримідинового ряду з можливістю перорального прийому. Їх фармакокінетичні властивості дозволяють підтримувати такі ж самі концентрації в плазмі, які при внутрішньовенних пролонгованих інфузіях 5-ФУ [10–12].