

GALECTINES AS A PROGNOSTIC FACTORES OF THE MALIGNANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES

S. O. Sivkovich ¹, O. A. Kyselova ¹, U. I. Melnyk ², T. B. Zubrytska ², I. M. Serbin ² (Kyiv)

¹S. D. «Institute of Haematology and transfusiology» by National academy of medical sciences of ukraine, ² Kyiv City Clinical Hospital N 9

Galectines are a family of carbohydrate-binding proteins with an affinity for β -galactosides. Galectines is differentially expressed by various normal and pathological tissues and appears to be functionally polyvalent, with a wide range of biological activity. The intracellular and extracellular activity of galectines has been described. Evidence points to galectin and its ligands as one of the master regulators of such immune responses as T-cell homeostasis and survival, T-cell immune disorders, inflammation and allergies as well as host-pathogen interactions. Galectines expression or overexpression in tumors and/or the tissue surrounding them must be considered as a sign of the malignant tumor progression that is often related to the long-range dissemination of tumoral cells (metastasis), to their dissemination into the surrounding normal tissue, and to tumor immune-escape. Elevated levels of galectines have been found to be significantly associated with higher risk progressing of the lymphoproliferative disease. The targeted inhibition of Galectines expression is what should be developed for therapeutic applications against cancer progression. Galectines are the promising molecular target for the development of new and original diagnostic and therapeutic tools.

Key words: malignant lymphoproliferative diseases, prognostic factors, galectines, apoptosis, malignant tumor progression.

УДК 616.3–085.277.3+615.277.3

Надійшла 30.01.2012

Л. А. СИВАК, Н. М. МАЙДАНЕВИЧ, Г. О. ГУБАРЄВА,
С. О. ЛЯЛЬКІН, О. М. АЛЕКСИК, А. В. АСКОЛЬСЬКИЙ (Київ)

ТОКСИЧНИЙ ВПЛИВ ХІМІОТЕРАПІЇ НА ТРАВНИЙ КАНАЛ

Національний інститут раку <nata_maidanevich@ukr.net>

В сучасній онкології хіміотерапія (ХТ) поряд з хірургічним методом і променевою терапією посідає важливе місце в лікуванні хворих з онкологічними захворюваннями. Понад 60 % хворих отримують хіміотерапію на різних етапах лікування. Останнім часом в сучасній ХТ дедалі актуальнішим стає індивідуальний підхід до вибору лікарських засобів та їх доз, спрямований на зниження токсичності ХТ. Ускладнення ХТ значно погіршують ефективність лікування хворих на злоякісні пухлини, оскільки потребують зниження дози протипухлинного препарату або подовження інтервалу між циклами ХТ, що погіршує результати лікування та якість життя хворих. У статті наведено огляд літератури про токсичний вплив цитостатичних препаратів на травний канал.

Ключові слова: хіміотерапія, цитостатичні препарати, гастроінтестинальна токсичність, травний канал.

Виникнення побічних ефектів при проведенні хіміотерапії (ХТ) у хворих з онкологічними захворюваннями пов'язане із специфікою протипухлинного ефекту препаратів, їх низькою вибірковою дією, необхідністю підтримувати досить високу терапевтичну дозу. Найбільш поширеними ускладненнями цитотоксичних препаратів є гематологічна (85–90 %) та гастроінтестинальна (до 90 %) токсичність [2].

Нині немає об'єктивних статистичних даних щодо комплексної оцінки впливу токсичності сучасної цитостатичної терапії на травний канал. Разом з тим профілактичне застосування засобів підтримуючої медикаментозної терапії значно покращує якість життя хворих та ефективність лікування [17].

Однак несвоєчасна корекція ускладнень поліхіміотерапії може зумовити припинення спеціального лікування, зміну схеми заздалегідь ефективною терапії, що

значно погіршить ефективність ХТ, а також прогноз захворювання. Крім того, це спричинить зниження якості життя хворих, необхідність додаткового обстеження та лікування [1].

Дані літератури свідчать про те, що нудота та блювання – найчастіші побічні ефекти ХТ, причому останнє, як правило, розвивається впродовж перших 24 год після введення цитостатичних препаратів. Дуже часто саме нудота та блювання викликають негативне ставлення хворих до проведення ХТ, у зв'язку з чим запобігання цим симптомом має важливе значення для хворих, які отримують ХТ.

Відомо, що головну роль в розвитку гострої нудоти і блювання відіграє серотонін [9]. У відповідь на дію цитостатичних засобів серотонін виділяється з enteroхромафінних клітин слизової оболонки кишечника і стимулює тригерну зону, розміщену в ареа postrema на дні IV шлуночка головного мозку, впливаючи на аферентні нейрони блукаючого нерва [25]. Крім того, на цю ділянку цитостатичні препарати можуть впливати безпосередньо, проникаючи в кров або спинномозкову рідину.

Частота виникнення нудоти та блювання залежить від еметогенного потенціалу конкретних хімотерапевтичних препаратів. На основі консенсусу Міжнародної асоціації з підтримуючої терапії в онкології (MASCC) в 2005 р. [22] було розроблено класифікацію, згідно з якою за ризиком розвитку нудоти та блювання цитостатичні препарати поділено на чотири групи: високо- (ризик розвитку блювання без профілактики > 90 %), середньо- (30–90 %), низько- (10–30 %) та мінімальноеметогенні (< 10 %). Ці класифікації враховують еметогенний потенціал хіміопрепаратів при використанні їх як монохімотерапії, проте нині найчастіше застосовують комбіновану ХТ. Для визначення еметогенності комбінацій цитостатичних препаратів розроблено алгоритм оцінки еметогенності проведеного лікування та рекомендації ESMO (2010) щодо профілактики нудоти та блювання (таблиця) [13].

Профілактика нудоти та блювання, зумовлених хімотерапією
(рекомендації ESMO, 2010)

Еметогенна активність	Рекомендовані препарати
Гостра нудота та блювання	
висока	Антагоністи рецепторів серотоніну + кортикостероїди + апрепітант
помірна	Антагоністи рецепторів серотоніну або кортикостероїди
низька	Один препарат кортикостероїдної групи
мінімальна	Без проведення протиблювотної терапії
Відстрочена нудота та блювання	
висока	Кортикостероїди + апрепітант
помірна	Кортикостероїди або антагоністи серотоніну
низька	Без профілактики
мінімальна	Без профілактики
Особливі ситуації	
Тривала ХТ	Під час проведення ХТ профілактика гострої нудоти та блювання; профілактика відстроченого блювання на наступні 1–2 дні після закінчення ХТ. Апрепітант і палоносетрон не вивчали для цієї мети
Рефрактерна нудота та блювання	Додати антагоністи дофаміну до антагоністів рецепторів серотоніну і кортикостероїдів
Рефлекторна нудота та блювання	Призначити лоразепам/аутотренінг
Високодозна ХТ	Кортикостероїди, антагоністи рецепторів серотоніну або антагоністи дофаміну внутрішньовенно в повних дозах

Дані клінічних досліджень свідчать про те, що до факторів ризику розвитку нудоти та блювання належать: вік хворих до 50 років, жіноча стать, зловживання спиртними напоями, недостатній контроль за нудотою та блюванням під час попередніх курсів ХТ, порушення водно-електролітного обміну, онкологічне захворювання травного каналу, печінки або центральної нервової системи, хронічний запор, застосування опіоїдів, супутні інфекції, септицемія, уремія [7]. Розвиток нудоти та блювання також впливає на психологічний стан хворого (ступінь хвилювання під час інфузії цитостатичних препаратів, очікування розвитку даних побічних ефектів) [21].

У клінічній практиці, залежно від терміну і механізмів розвитку, виділяють три основних типи нудоти і блювання, що виникають у хворих під час проведення ХТ [30]. Гостра нудота і блювання виникають в перші 24 год після введення цитостатичних засобів. Цей тип блювання відрізняється високою інтенсивністю, однак добре контролюється сучасною протиблювотною терапією [23]. Відстрочена нудота і блювання виникають через 24 год від початку ХТ (найчастіше високоеметогенними препаратами), тривають 2–5 діб і є менш інтенсивними порівняно з гострою. Вважають, що гостра і відстрочена нудота та блювання обумовлені впливом біологічно активних продуктів розпаду тканин на специфічні «блювотні» рецептори периферичної і центральної нервової системи [14]. Попередня нудота і блювання розвиваються за механізмом «умовного рефлексу». Як правило, вони виникають перед повторним курсом ХТ (найчастіше перед 3–4-м циклом), особливо у випадках, коли контроль за нудотою і блюванням на попередніх курсах був недостатнім. Крім того, виділяють хронічну нудоту і блювання у хворих з поширеними пухлинами [28]. Хронічна нудота та блювання мають поліетіологічну природу і можуть бути зумовлені пухлинною інтоксикацією, метаболічними порушеннями, метастатичним ураженням головного мозку, застосуванням наркотичних анальгезуючих засобів, антикоагулянтів, цитостатичних препаратів.

Важливим досягненням у профілактиці гострої нудоти та блювання є розробка і клінічне впровадження в клінічну практику антагоністів рецепторів серотоніну [29]. За даними деяких авторів [12], антагоністи рецепторів серотоніну в адекватних дозах запобігають розвитку гострої нудоти та блювання у 60–80 % хворих, які отримують високоеметогенну ХТ, і вони менш токсичні. Доведено, що для кожного препарату з групи антагоністів рецепторів серотоніну існує плато терапевтичної активності, у разі досягнення якого подальше збільшення дози не приводить до підвищення ефективності [11].

Нині відстрочена нудота та блювання залишаються серйозною проблемою, оскільки антагоністи 5-НТ₃-рецептори менш ефективні і не контролюють дане ускладнення. У світі проводять клінічні дослідження з вивчення ефективності препаратів – антагоністів NK₁ – рецепторів (антагоністів нейрокініну), що дозволить досягнути максимального контролю за відстроченою нудотою та блюванням у хворих, які отримують ХТ [24].

Одним з найчастіших побічних ефектів хіміопрепаратів є їх токсична дія на слизову оболонку порожнини рота з розвитком мукозиту. Мукозит порожнини рота (стоматит) є важливою проблемою, бо знижує якість життя хворих через больовий синдром, що призводить до порушення харчування, втрати маси тіла, зміни терміну лікування [26].

За даними R. V. Lalla та співавт. [19], частота ураження слизової оболонки порожнини рота у хворих, які отримують ХТ, становить 30–39 %. Стоматит виникає в результаті прямої ушкоджувальної дії цитостатичних засобів і продуктів їх розпаду на інтенсивно проліферуючі клітини слизової оболонки порожнини рота, найчастіше протягом 5–16 днів після початку ХТ, триває 10–14 днів після завершення циклу. Факторами, що спричиняють розвиток мукозиту порожнини рота і тривалий його перебіг, є недостатня гігієна ротової порожнини, блювання (подразнювальна дія шлункового соку), токсична нейтропенія (абсолютна кількість нейтрофільних гранулоцитів менше 1000 в 1 мм³) [10]. Розвиток даного ускладнення

спричиняють похилий вік хворого, кахексія, порушення вуглеводного (цукровий діабет), ліпідного (ожиріння) обміну, функціонального стану печінки, нирок, гіпо-і диспротеїнемія [3].

Частота і складність ураження слизової оболонки порожнини рота залежать від дозових режимів комбінації цитостатичних засобів і одночасного опромінення. Згідно з критеріями ВООЗ, виділяють шість ступенів ураження слизової оболонки порожнини рота: I – неболюча виразка, почервоніння або незначне запалення; II – неболюче почервоніння, набряк або виразка, але харчування можливе; III – почервоніння, що потребує лікування, набряк або виразка, харчування можливе; IV – некроз слизової оболонки, зневоднення, необхідне ентеральне або парантеральне харчування.

При розвитку стоматиту, індукованого ХТ, бактеріальні ускладнення викликають найчастіше грамнегативні бактерії та коагулозонегативні стафілококи, які часто колонізують слизову оболонку порожнини рота [13]. До найчастіших грибкових ушкоджень порожнини рота належить кандидоз [20].

Проведення ХТ може викликати розвиток вірусного стоматиту, що є наслідком реактивації латентної інфекції організму в результаті імунодефіцитного стану. Згідно з класифікацією ускладнень Національного інституту раку (СТС NCIC), при розвитку стоматиту III або IV ступеня ХТ необхідно припинити і призначити симптоматичне лікування.

Найчутливішими до ушкоджувальної дії хіміопрепаратів є тканини організму, які швидко діляться, до них належить і епітелій кишечника. За даними ряду досліджень [6], гастроінтестинальна токсичність становить 90 % ускладнень ХТ. Несвочасне лікування цього ускладнення може стати причиною розвитку електролітних порушень, зневоднення організму, анорексії, втрати маси тіла, шлункової кровотечі внаслідок надризу слизової оболонки шлунково-кишкового переходу (синдром Мелорі–Вейса) [5]. Виникнення цього ускладнення може призвести до подовження інтервалів між циклами ХТ, зниження дози препаратів і навіть відмови від запланованого спеціального лікування, що значно погіршить ефективність ХТ і відповідно прогноз захворювання.

Ушкодження слизової оболонки шлунка та кишечника під впливом ХТ може проявлятися у гастродуоденіті, псевдомембранозному коліті, навіть призводити до розвитку таких ускладнень, як трансмуральний некроз з перфорацією кишки [16]. Ризик даних ускладнень збільшується при використанні комбінацій цитостатичних препаратів і на фоні нейтропенії [18, 27].

Одним з найчастіших проявів токсичної дії цитостатичних засобів на слизову оболонку тонкої і товстої кишки є діарея (рідке випорожнення об'ємом понад 200 мл з частотою більше 3 разів на добу). Виникнення діареї у 10 % хворих зумовлено прямою токсичною дією хіміопрепаратів на епітелій кишечника, холінергічним впливом на слизову оболонку травного каналу, а також, можливо, розвитком патогенної флори в кишечнику, особливо при фебрильній нейтропенії.

Згідно з класифікацією ВООЗ, виділяють чотири ступеня діареї: I – рідке випорожнення до 3 разів на добу; II – 4–6 разів на добу, вдень і вночі з тенезмами; III – 7–9 разів на добу, нетримання або нестримні тенезми; IV – 10 і більше разів на добу, кровянисті, потрібна парантеральна підтримка [8].

Залежно від механізму розвитку виділяють такі види діареї: секреторна (збільшується секреція електролітів епітелієм кишечника), ексудативна (зумовлена зниженням абсорбції з просвіту кишки електролітів та поживних речовин), моторна (виникає внаслідок зміни рухової активності кишечника – порушення нервової його регуляції при застосуванні нейротоксичних хіміопрепаратів), осмотична (зумовлена порушенням цілісності травлення) [4].

Для хворих з онкологічними захворюваннями, які отримують ХТ, найбільш характерним є поєднаний механізм виникнення діареї, обумовлений дією цитостатичних препаратів на слизову оболонку кишечника та в більшості випадків супутньою патологією травного каналу.

Таким чином, розвиток токсичних ускладнень після проведеної ХТ є важливою проблемою лікування хворих з онкологічними захворюваннями. Виявлення прогностичних маркерів гастроінтестинальної токсичності дозволить ще до початку лікування запобігти або послабити токсичну дію цитостатичних препаратів на слизову оболонку призначенням лікарських засобів з профілактичною метою. Своєчасне лікування даних ускладнень значно покращить якість життя хворих, запобіжить розвитку тяжких наслідків, дозволить своєчасно провести курси ХТ. Отже, прогнозування токсичності ХТ та розробка оптимальної терапії супроводу залишаються актуальними.

Список літератури

1. *Банахевич Н. В., Кулик Г. И., Пономарева О. В.* и др. Медикаментозное лечение злокачественных новообразований (солидные формы): Справочник. – К.: Здоровья, 2006. – 451 с.
2. *Возный Э. К., Добровольская Н. Ю., Гуров С. Н.* и др. Современные методы коррекции побочного действия цитостатиков. Онкология на рубеже 21 века. Возможности и перспективы // Материалы междунар. науч. форума. – М., 1999. – С. 68–69.
3. *Гельфонд В. М.* Инфекционные осложнения у онкологических больных // *Практ. онкология.* – 2009. – № 3. – С. 141–146.
4. *Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Склянская О. А.* Синдром диареи. – М.: Медицина, 2002. – С. 164.
5. *Казюлин А. Н., Королёва И. А., Кучерявый Ю. А.* Поражения желудочно-кишечного тракта как осложнение химиотерапии у онкологических больных. Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения // Материалы VIII вост.-сиб. гастроэнтерол. конф. с междунар. участием и Краснояр. гастроэнтерол. конф. – Красноярск, 2008. – С. 404–412.
6. *Поддубная И. В., Орел Н. Ф., Смирнова Н. Б., Егоров Г. Н.* Побочные реакции и осложнения противоопухолевой терапии и борьба с ними // *Химиотерапия онкологических заболеваний.* – М., 2000. – С. 336–359.
7. *Симптоматическое* лечение осложнений современной химиотерапии и текущего опухолевого процесса. Краткий обзор работ, посвящённых теме преодоления неспецифических расстройств // *Науч.-информац. мед. журн.* – 2004. – № 1. – С. 23–31.
8. *Улейчик С. Г., Шуленки С. Н.* Лечение диарейного синдрома // *Фарминдекс-Практик.* – 2006. – № 2. – С. 49–60.
9. *Яковенко Э. П., Григорьев П. Я., Агафонова Н. А., Яковенко А. В.* Рвота и тошнота: патогенез, этиология, диагностика, лечение // *Фарматека.* – 2005. – Т. 97, № 1. – С. 85–93.
10. *Brown C. G., Wingard J.* Clinical consequences of oral mucositis // *Semin Oncol Nurs.* – 2004. – Vol. 20, N 1. – P. 16–21.
11. *Goodin S., Cunningham R.* 5-HT₃ – receptor antagonists for the treatment of nausea and vomiting: a reappraisal of their side-effect profile // *The Oncologist.* – 2002. – N 7. – P. 424–436.
12. *Grunberg S., Osoba D., Hesketh P.* et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antiemetic agent emetogenicity an update // *Support Care Cancer.* – 2005. – N 13. – P. 80.
13. *Herrstedt J., Roila F., Aapro M.* et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference // *Ann. Oncol.* – 2009. – N 20 (Suppl. 4). – P. 156–158.
14. *Hesketh P.* Understanding the pathobiology of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Providing a basis for therapeutic progress // *Oncology (Williston Park).* – 2004. – N 18. – P. 9.
15. *Hong C. H., Napeñas J. J., Hodgson B. D.* et al. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy // *Support Care Cancer.* – 2010. – N 18. – P. 21.
16. *Ibrahim N. K., Sahin A. A., Dubrow R. A.* et al. Colitis associated with docetaxel-based chemotherapy in patients with metastatic breast cancer // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 281–283.
17. *Karen M., Mustian P.* Treatment of Nausea and Vomiting During Chemotherapy // *U. S. Oncology & Hematology.* – 2011. – N 7. – С. 91–97.
18. *Kreis W., Petrylak D., Savarese D., Budman D.* Colitis and docetaxel-based chemotherapy // *Lancet.* – 2000. – Vol. 355. – P. 21–23.
19. *Lalla R. V., Brennan M. T., Schubert M. M.* Oral complications of cancer therapy. In: Yagiela J. A., Dowd F. J., Johnson B. S., et al. eds.: *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry.* 6th ed. St. Louis, Mo // Mosby Elsevier. – 2011. – N 6. – P. 782–798.

20. *Lalla R. V., Latortue M. C., Hong C. H.* et al. A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy // *Support Care Cancer*. – 2010. – N18. – P. 98–92.
21. *Lotfi-Jam K., Carey M., Jefford M., Schofield P.* Nonpharmacologic Strategies for Managing Common Chemotherapy Adverse Effects: A Systematic Review // *J. Cancer Oncol.* – 2008. – N 34. – P. 26.
22. *Roila F., Herrstedt J., Aapro M.* et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol, 232 (Suppl. 5). – P. 21.
23. *Rudd J., Andrews P.* Mechanisms of acute, delayed, and anticipatory emesis induced by anticancer therapies. In: Hesketh P. Management of nausea and vomiting in cancer and cancer treatment // Jones and Bartlett Publishers Sudbury. – 2005. – N 7. – P. 15.
24. *Saria A.* The tachykinin NK1 receptor in the brain: pharmacology and putative functions // *Eur. J. Pharmacol.* – 1999. – N 51. – P. 375.
25. *Shapiro C., Recht A.* Side effects of adjuvant therapy for breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – N 3. – P. 334.
26. *Sonis S. T.* && // *J. Support Oncol.* – 2004. – N 2. – P. 8.
27. *Stemmler H. J., Kenngotte S., Diepolder H., Heinemann V.* Gastrointestinal toxicity associated with weekly docetaxel treatment // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol. 13, N 6. – P. 978–981.
28. *Steven M., Grunberg M., Nathan B.* et al. Cancer Management a multidisciplinary approach of nausea and vomiting chemotherapy-induced nausea and vomiting // *Br. J. Cancer.* – 2008. – N 14. – P. 85–93.
29. *Steven M., Paul J., Hesketh D.* et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of anti-neoplastic agent emetogenicity – an update // *Support Care Cancer.* – 2005. – N 13. – P. 80–84.
30. *Wickham R.* // *Cancer Symptom Management*. Ed. by C. H. Yarbo, M. H. Frogge, M. Goodman. – 2nd ed. – Sudbury, Mass: Jones and Bartlett Publishers. – 1999. – P. 228–263.

ТОКСИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ХИМИОТЕРАПИИ НА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЙ КАНАЛ

*Л. А. Сивак, Н. Н. Майданевич, А. А. Губарева, С. А. Лялкин,
Е. М. Алексик, А. В. Аскольский (Киев)*

В современной онкологии химиотерапия (ХТ) наряду с хирургическим методом и лучевой терапией занимает важное место в лечении больных с онкологическими заболеваниями. Более 60 % больных на разных этапах лечения получают ХТ. В последнее время в современной ХТ всё более актуальным становится индивидуальный подход к выбору препаратов и их доз, направленный на снижение токсичности ХТ. Осложнения ХТ значительно ухудшают эффективность лечения больных со злокачественными опухолями, поскольку требуют снижения дозы противоопухолевого препарата или удлинение интервалов между циклами ХТ, что ухудшает результаты лечения и качество жизни больных. В статье приведён обзор литературы о токсическом влиянии цитостатических препаратов на пищеварительный канал.

Ключевые слова: химиотерапия, цитостатические препараты, гастроинтестинальная токсичность, пищеварительный канал.

THE TOXIC EFFECTS OF CHEMOTHERAPY ON THE GASTROINTESTINAL TRACT

*L. A. Sivak, N. N. Maidanevich, A. A. Gubareva, S. A. Lyalkin,
E. M. Aleksik, A. V. Askolskiy (Kiev)*

The National Cancer Institute

In modern oncology chemotherapy (CT), along with the surgical technique and radiotherapy is a leader in the treatment of cancer patients. More than 60 % of patients receiving chemotherapy at different stages of treatment. Recently, modern chemotherapy has become more urgent personal approach to the choice of drugs and their doses, aimed at reducing the toxicity of chemotherapy. Complications of chemotherapy significantly degrade the effectiveness of the treatment of patients with malignant tumors, because they require lower doses of anticancer drug, or lengthening the intervals between cycles of chemotherapy, which affects treatment outcomes and quality of life. This paper presents a literature review of toxic effects of cytostatic drugs on the gastrointestinal tract.

Key words: chemotherapy, cytotoxic drugs, gastrointestinal toxicity, alimentary canal.