

Л. А. СИВАК, Г. О. ГУБАРЕВА, К. С. ФІЛОНЕНКО, Н. М. МАЙДАНЕВИЧ, О. М. АЛЕКСИК,  
С. А. ЛЯЛЬКІН, М. Ю. КЛИМАНОВ, А. В. АСКОЛЬСЬКИЙ, Н. В. КАСАП (Київ)

### СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ТОКСИЧНИХ ПРОЯВІВ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ЗЛОЯКІСНІ ПУХЛИНИ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Національний інститут раку <ksfilonenko@yahoo.com>

*Застосування сучасної хіміотерапії (ХТ) сприяло досягненню значних успіхів у лікуванні багатьох злоякісних новоутворень, які раніше вважали фатальними. Підвищення ефективності лікування було досягнуто завдяки інтенсифікації режимів ХТ. Проте інтенсифікація режимів хіміотерапевтичного лікування призвела до збільшення кількості побічних ефектів протипухлинної терапії, які часто викликають зниження інтенсивності обраного режиму, додаткових фінансових затрат на лікування ускладнень та формування негативного ставлення пацієнта до лікування. Таким чином, прояви побічних ефектів хіміотерапії є актуальною проблемою сучасної онкології. Метою огляду літератури було вивчення частоти, проявів та шляхів профілактики і лікування різних типів токсичності хіміотерапевтичного лікування.*

---

**Ключові слова:** хіміотерапія, токсичність, злоякісні пухлини грудної залози, профілактика, лікування.

---

Застосування в онкологічній практиці сучасної хіміотерапії (ХТ) сприяло досягненню значних успіхів в лікуванні багатьох злоякісних новоутворень, які раніше вважали фатальними. Нині підвищення ефективності лікування досягнуто завдяки інтенсифікації режимів ХТ. Проте негативним фактором ХТ є побічні ефекти протипухлинних лікарських засобів, зумовлені низькою селективністю більшості хіміопрепаратів, що суттєво обмежує можливість їх максимальної лікувальної дії. У зв'язку з цим розробка і використання в клінічній практиці лікарських засобів, які зменшують токсичний вплив хіміопрепаратів на організм без зниження їх протипухлинного ефекту, є актуальною проблемою сучасної онкології.

Сучасне консервативне лікування хворих на онкологічні захворювання істотно подовжує тривалість їх життя, а в деяких випадках рак стає хронічним захворюванням. Нині виживаність таких пацієнтів, а також хворих, яких виліковано від раку, достатня для розвитку відстрочених ускладнень хіміотерапевтичного лікування.

Злоякісні пухлини грудної залози (ЗПГЗ) – найбільш поширене онкологічне захворювання серед жіночого населення. В структурі онкологічної захворюваності розвинутих країн серед жінок ЗПГЗ посідають перше або друге місце (20–25 % усіх випадків раку) [18]. За даними ВООЗ, щорічно у світі реєструють понад 1 млн нових випадків ЗПГЗ, від якого помирають протягом року понад 400 тис. жінок. Найвищі показники захворюваності відмічено в економічно розвинутих країнах Європи, США, Канаді та Австралії (75–120 на 100 000 населення), найнижчі – в країнах Сходу. За даними Національного канцер-реєстру, в Україні щорічний приріст цієї онкологічної патології перевищує 2 %. Так, у 2010 р. було зареєстровано понад 16 тис. нових випадків захворювання, а загальна кількість померлих від ЗПГЗ становила близько 7,5 тис. Серед причин смерті жінок питома вага ЗПГЗ найвища і становить 20 % [8].

Більшість хворих на ЗПГЗ отримують комбіноване лікування, яке включає проведення ХТ після радикальної операції (ад'ювантна ХТ). А при місцево поширених стадіях та за наявності несприятливих прогностичних факторів (розмір

первинної пухлини понад 2 см, вік до 35 років, рецепторнегативні та низькодиференційовані пухлини) ХТ проводять до операції (неoad'ювантна ХТ). У разі метастатичних ЗПГЗ ХТ є основним і обов'язковим методом лікування (паліативна ХТ) [9]. Таким чином, ХТ отримують понад 80 % хворих на ЗПГЗ.

ЗПГЗ чутливі до більшості сучасних протипухлинних препаратів. Але перевагу надають антрацикліно- та таксановмісній ХТ. Так, використання антрацикліновмісної ХТ порівняно з ХТ за схемою CMF дозволяє зменшити ризик рецидивів на 12 %, ризик смерті – на 11 %, а п'ятирічну безрецидивну виживаність підвищити на 3,2 %, п'ятирічну загальну виживаність – на 2,7 % [16].

Проте частота побічних явищ, викликаних ХТ, навіть нерідко таких, що загрожують життю пацієнта, залишається досить високою. Тому дедалі більшої актуальності для сучасної ХТ набуває індивідуалізований підхід до вибору хіміопрепаратів та їх доз, спрямований на збереження ефективності при зниженні їх токсичності. Фактори, що впливають на імовірність виникнення проявів токсичності ХТ, нині до кінця не вивчені. Дослідження останніх років показали, що близько 95 % індивідуальних відмінностей в ефективності та токсичності хіміопрепаратів можуть бути генетично зумовленими [21, 37, 38]. Токсичність хіміопрепаратів прийнято оцінювати за шкалою Common Toxicity Criteria NCI.

Наприклад, токсичність найчастіше використовуваної ХТ за схемою FAC, насамперед, зумовлена кардіотоксичністю антрациклінів, що входять до її складу. На підставі проведених численних досліджень [23, 33, 50, 65, 82, 100, 102] було доведено, що ризик розвитку кардіотоксичності різко підвищується при певних кумулятивних дозах антрациклінових хіміопрепаратів. Однак M. Ryberg та співавт. [81] визначили, що прижиттєва максимальна доза антрациклінів може різнитися у пацієнтів залежно від наявності або відсутності різноманітних чинників ризику розвитку кардіотоксичності (швидкість введення хіміопрепаратів, променева терапія на межистіння, вік, жіноча стать). Так, S. Swain та співавт. [91] показали, що ризик розвитку кардіотоксичності у пацієнтів віком старше 65 років в 2,25 раза вищий, ніж в осіб молодшого віку. В декількох нечисленних дослідженнях встановлено, що ліворстороння променева терапія підсилює кардіотоксичність антрациклінів у високих кумулятивних дозах [34, 68]. На відміну від останніх, J. Doyel та співавт. [36] не виявили підвищення ризику розвитку серцевої недостатності та смертності від серцево-судинних захворювань при проведенні променевої терапії у рамках комплексного лікування хворих на ЗПГЗ. В останніх дослідженнях також не спостерігалось підвищення ризику серцевої недостатності у хворих на ЗПГЗ, які отримували променеву терапію та чотири курси ХТ із стандартною дозою доксорубіцину 60 мг/м<sup>2</sup> [22, 75]. Ряд дослідників показали, що кардіальна патологія (коронарна, міокардіальна або клапанна) та артеріальна гіпертензія (АГ) у пацієнтів, які отримують антрацикліни, істотно підвищує ризик токсичності останніх [72]. В іншому дослідженні виявлено, що АГ є єдиним чинником, що потенціює кардіотоксичність антрациклінів [43].

Нині широко та інтенсивно ведуться пошуки шляхів зменшення побічних ефектів ХТ, зокрема кардіотоксичності, що дозволить підвищити її ефективність та поліпшити якість життя пацієнта [30, 58, 67, 70, 83, 87, 93–95, 97, 99, 100]. Так, у рандомізованому дослідженні [68], що включало 40 хворих на лімфому, які отримували антрацикліновмісну ХТ, показано, що щоденне призначення інгібіторів аденозин-перетворюючого ферменту зменшує гостру антрациклінопосередковану кардіотоксичність. Проте не з'ясовано, чи може це лікування запобігати розвитку пізньої кардіотоксичності [103].

Менш загрозливими, але найчастішими токсичними проявами ХТ у хворих на онкологічні захворювання, а також у хворих на ЗПГЗ є гастроінтестинальні ускладнення (зниження апетиту, діарея, запор, нудота, блювання, стоматит, гастрит, коліт тощо) [3].

Частота виникнення нудоти та блювання залежить від еметогенного потенціалу конкретних хіміопрепаратів. На основі консенсусу Міжнародної асоціації з підтримуючої терапії в онкології (MASCC) у 2005 р. була розроблена класифіка-

ція, згідно з якою за ризиком розвитку блювання хіміопрепарати розподілено на чотири групи: 1) високоеметогенні (ризик блювання без профілактики > 90 %), 2) середньоеметогенні (30–90 %), 3) низькоеметогенні (10–30 %), 4) мінімально-еметогенні (< 10 %). Але ця класифікація враховує еметогенний потенціал хіміопрепарату при використанні його як монохіміотерапію, а нині найчастіше застосовують комбіновану поліхіміотерапію.

Головну роль у розвитку нудоти та блювання відіграє серотонін [7]. У відповідь на дію хіміопрепаратів серотонін виділяється з ентерохроматофільних клітин слизової оболонки (СО) кишечника та стимулює тригерну зону, розташовану на дні IV шлуночка головного мозку, шляхом впливу на аферентні нейрони блукаючого нерва [48].

Дані клінічних досліджень свідчать, що до факторів ризику розвитку нудоти та блювання належать вік хворого до 50 років, жіноча стать, зловживання спиртними напоями, недостатній контроль за нудотою та блюванням при попередніх курсах ХТ, порушення водно-електролітного балансу, онкологічна патологія травного каналу, печінки або центральної нервової системи, хронічний запор, застосування опіатів, супутні інфекції, септицемія, уремія [7, 44]. Розвиток нудоти та блювання також впливає на психологічний стан пацієнтів (ступінь хвилювання під час інфузії хіміопрепаратів, очікування розвитку цих побічних явищ) [54].

Залежно від терміну та механізмів розвитку виділяють три основних типи нудоти і блювання, що виникають у хворих в період проведення ХТ, – гострі [90], відстрочені [79] та умовно-рефлекторні [4].

Важливим досягненням в профілактиці гострих нудоти та блювання є розробка і клінічне впровадження в клінічну практику антагоністів рецепторів серотоніну. Так, за даними деяких авторів [69], антагоністи серотоніну здатні запобігати розвитку гострих нудоти та блювання ефективніше, ніж метоклопрамід, маючи при цьому меншу власну токсичність. Численні клінічні дослідження показали, що в адекватних дозах ці препарати з успіхом запобігають розвитку гострих нудоти та блювання у 60–80 % хворих [55, 78, 84], але для кожного з них існує плато терапевтичної активності [59], а як одноразове, так і багаторазове застосування ефективне тільки впродовж однієї доби [88] і пероральна форма не поступається довенній [14, 78, 80, 101]. Доведено, що комбінація антагоністів серотоніну з кортикостероїдами підсилює антиеметичну дію останніх [77, 89].

Нині проводять клінічні дослідження з вивчення ефективності препаратів – антагоністів NK<sub>1</sub>-рецепторів (антагоністи нейрокініну), що, на думку дослідників, дозволить досягнути максимального контролю за відстроченими нудотою та блюванням у хворих, які отримують ХТ [3, 47, 53].

За даними інших авторів [88], серед найбільш поширених побічних явищ при ХТ є гастроінтестинальна токсичність з боку травного каналу, частота якої становить до 90 % серед усіх ускладнень ХТ (стоматит, ентерит, коліт, діарея, запор тощо) [17, 92]. Ризик виникнення даних ускладнень підвищується у разі проведення ХТ на фоні нейтропенії [6, 29]. Найчастішим побічним впливом ХТ на СО тонкої та товстої кишки є діарея, яка у 10 % хворих зумовлена прямою токсичною дією хіміопрепаратів на епітелій кишечника, а також холінергічним впливом на СО травного каналу та може бути пов'язана з надмірним розвитком патогенної флори в кишечнику, особливо у разі фебрильної нейтропенії.

Згідно з критеріями Національного інституту раку США, при оцінці діареї враховують не тільки частоту, а й об'єм рідких випорожнень та абдомінальний біль [86], тому лікувальну тактику спрямовують на відновлення балансу електролітів, особливо коли об'єм випорожнень перевищує 500 мл/доба [100]. Абсорбції електролітів сприяють опіати з антиперистальтичною активністю [6] та похідні соматостатину (сандостатин) з одночасною моторною, антисекреторною і всмоктувальною активністю [11].

Ще одним з частих побічних ефектів ХТ є їх токсична дія на СО порожнини рота з розвитком мукозиту. При мукозиті з порожнини рота частіше висівають *Pseudomonas aeruginosa*, грамнегативні бактерії, коагулонегативні стафілококи

[3]. Доведено, що розвиток вірусного стоматиту є наслідком реактивації латентної герпетичної інфекції організму в результаті набутого імунodefіциту, що виникло внаслідок як механізмів розвитку власне пухлини, так і ХТ [19]. До найчастіших мікотичних уражень порожнини рота при ХТ належить кандидоз, викликаний *Candida spp.* [3, 19]. За рекомендаціями СТС NCI, при появі стоматиту II–IV ступеня необхідно негайно припинити ХТ і розпочати лікування ускладнення.

Оцінка стану травного каналу до початку лікування дозволяє виявити супутню патологію та запобігти або послабити токсичну дію ХТ шляхом призначення лікарських препаратів з профілактичною метою. Розвиток гастроінтестинальної токсичності ХТ на фоні супутніх захворювань значно погіршує загальний стан хворого і часто перешкоджає продовженню спеціального лікування, потребуючи проведення терапії супроводу. Особливо небезпечним є поєднання різних побічних ефектів з порушенням водно-електролітного і енергетичного балансу організму, процесів всмоктування в кишечнику, внаслідок чого можлива втрата маси тіла, розвиток кахексії, зниження імунного захисту, підвищується ризик виникнення інфекційних ускладнень та резистентність до ХТ. Своєчасне лікування даних ускладнень значно покращує якість життя хворого, запобігає розвитку тяжких ускладнень, сприяє своєчасному проведенню ХТ.

У структурі ускладнень ХТ одне з перших місць, за даними багатьох авторів, посідають токсичні ефекти з боку мієлоїдного паростка кровотворення (гематологічні ускладнення), які зустрічаються у 88 % хворих на онкологічні захворювання.

Нейтропенія – найчастіше гематологічне ускладнення ХТ у хворих на онкологічні захворювання. Нейтропенія пов'язана з високим ризиком розвитку бактеріальної інфекції – при зниженні кількості нейтрофільних гранулоцитів у крові нижче  $1 \cdot 10^9$  в 1 л у понад 20 % пацієнтів реєструють бактеріємію. Так, у 10–40 % пацієнтів із солідними пухлинами після застосування стандартних за дозами схем ХТ розвивається фебрильна нейтропенія [52]. Поява лихоманки прямо корелює із ступенем інтенсивності ХТ. Такий стан може загрожувати життю пацієнтів, бо неправильно вибране лікування може призвести до септичного шоку та смерті [24]. Нейтропенія III–IV ступеня є основним лімітуючим фактором, який перешкоджає початку ХТ, викликає необхідність зниження доз хіміопрепаратів, затримку та/чи відміну лікування. Всім хворим з фебрильною нейтропенією призначають емпіричну антибактеріальну терапію препаратами з широким спектром дії та колонієстимулюючі фактори.

Анемічний синдром у хворих з онкологічною патологією, який розвивається після ХТ, перш за все зумовлений зниженням концентрації гемоглобіну та вмісту еритроцитів у крові внаслідок недостатності кістковомозкового кровотворення. Трансфузії еритроцитарного концентрату, як і цільної крові та тромбоконцентрату, пов'язані з ризиком виникнення інфекційних ускладнень (гепатит В та С, СНІД), алоїмунізації, алоїмунної трансфузійної реакції, імуносупресії [13, 15]. У випадках трансфузії відмитих еритроцитів не виникає трансфузійних реакцій на протеїни плазми, але зберігається загроза НЛА-імунізації [16]. Після зникнення гострої потреби у підвищенні рівня гемоглобіну за допомогою трансфузій еритроцитів з метою стимуляції еритропоезу, стабілізації вмісту еритроцитів та рівня гемоглобіну в крові можливе призначення еритропоєтину.

Тромбоцитопенія – пригнічення мегакаріоцитарного паростка внаслідок застосування ХТ. Для запобігання загрозливій для життя кровотечі проводять трансфузії тромбоконцентрату суворо за показаннями та в адекватній дозі. Але приблизно у третини пацієнтів, які регулярно отримували трансфузії тромбоконцентратів, утворюються антитромбоцитарні та антилейкоцитарні антитіла, найчастіше проти людських лейкоцитарних антигенів НЛА-системи, зумовлені домішками лейкоцитів до тромбоконцентрату [76], що призводить як до зниження кількості тромбоцитів, так і до скорочення тривалості їхнього життя. Завдяки впровадженню сучасних технологій фільтрації крові частка алоїмунізованих хворих зменшилася від 30–40 до 15–20 % [26].



Асоційовані з трансфузією тромбоконцентрату стани – реакція трансплантат проти господаря – надзвичайно рідке ускладнення, яке частіше спостерігається у хворих із зниженим імунним статусом. За даними досліджень, такі хворі повинні отримувати гамма-опромінення з метою повної інактивації лімфоцитів [66]. Інші дослідження свідчать, що третина перелитих тромбоцитів відразу секвеструється селезінкою, а 60 % з них не здатні циркулювати в крові через ушкодження, які виникають в період депонування [40]. Більше того, такі фактори, як лихоманка, інфекційні захворювання, введення деяких лікарських препаратів, відіграють додаткову роль у зниженні ефективності трансфузій тромбоцитів [31].

Сучасні дані про гематологічну токсичність тих чи інших схем ХТ нечисленні, а механізми їх розвитку встановлено не для всіх хіміопрепаратів. Гематологічна токсичність ХТ потребує подальшого вивчення.

Як відомо, більшість хіміопрепаратів активується в клітинах печінки, одночасно негативно впливаючи на них. За даними літератури, частота лікарського гепатиту взагалі становить від 1 до 28 % серед усіх побічних дій, пов'язаних з медикаментозною терапією [12]. Співвідношення гострого вірусного гепатиту та гострого лікарського гепатиту становить від 4 : 1 до 6 : 1 [10]. У 20 % хворих на гострий лікарський гепатит з жовтяницею існує високий ризик розвитку фульмінантної печінкової недостатності.

Для хіміопрепаратів, застосовуваних при лікуванні хворих на онкологічні захворювання, характерний великий потенціал негативного впливу на структурно-функціональний стан печінки [5]. Так, метотрексат, азатіоприн та циклофосфамід можуть зумовлювати некроз гепатоцитів, фіброз, цироз, а в ряді випадків – первинний рак печінки [85]. Лікування циклофосфамідом і бусульфаном може призводити до виникнення венооклюзійної хвороби [2], а ципротероном та етопозидом – до гострого гепатиту [20]. При поєднаному застосуванні хіміопрепаратів їх токсична дія може підсилюватися (наприклад, ефекти 6-меркаптопурину підсилюються доксорубіцином).

Механізм токсичного ураження печінки при ХТ залежить від багатьох причин: виду хіміопрепарату, дози, різновиду схеми поліхіміотерапії, способу застосування, комбінації з іншими лікарськими засобами та методами, віку, статі й маси тіла хворого, супутніх хронічних захворювань печінки [25]. За даними літератури, генетичними дефектами, що призводять до розвитку гострого лікарського гепатиту при прийомі препаратів, є дефіцит цитохрому P-450 D6 (CYP2 D6) (пергексиленовий гострий лікарський гепатит); дефіцит цитохрому P-450 2C19 (CYP2 C19); дефіцит глутатіонсинтетази (1 : 10000); дефіцит глутатіон-S-трансферази [62]. Токсичне ураження печінки при ХТ може проявлятися у вигляді некрозу, стеатозу, фіброзу, холестазу та ушкодження судин [49].

Гепатотоксичність провокують не лише хіміопрепарати, але й інші лікарські засоби (антибіотики, анальгетики, антиеметики), власне пухлина, імуносупресія, супутні захворювання (вірусний гепатит, інші інфекції), кахексія, парентеральне харчування або введення їжі. Тому необхідно диференціювати вже існуюче ураження печінки з гепатотоксичним впливом ХТ [60]. За даними більшості дослідників, гепатотоксичність ХТ не залежить від дози препарату [74].

Нині в клінічній практиці в схемах ХТ широко застосовують алкілюючі агенти, такі як мехлоретамін, циклофосфан, іфосфамід, мелфалан, хлорамбуцил [35]. В літературі є декілька повідомлень про підвищення рівня печінкових ферментів у пацієнтів, які отримували циклофосфан [61], в них висловлюється думка, що, можливо, це зумовлено реакцією ідіосинкразії, а не прямою дією. Такі антиметаболіти, як метотрексат, цитозин, азатіоприн, гемцитабін, 5-фторурацил (5-ФУ), 6-меркаптопурин, 6-тіогуанін, катаболізуються в печінці. Незважаючи на те, що печінка відіграє основну роль в процесі катаболізму 5-ФУ, гепатотоксичності не спостерігається при пероральному застосуванні препарату та рідко виявляється при його введенні довенно [28]. За даними інших авторів, при введенні препарату в артерію за допомогою інфузійної помпи у хворих з метастазами колоректального раку в печінку відмічена виражена гепатотоксичність [46]. Інші автори

виділяють два основних моменти гепатотоксичності: а) безпосереднє ушкодження гепатоциту з підвищенням рівня трансаміназ, лужної фосфатази та загального білірубину; б) поява стриктур внутрішніх і зовнішніх печінкових протоків з підвищенням рівня лужної фосфатази та білірубину [32]. В цьому дослідженні виявлено пряму залежність гепатотоксичності від дози препарату та тривалості його введення. За даними інших авторів, прояви гепатиту можуть зменшуватися після припинення ХТ, проте виникнення вторинного склерозуючого холангіту може бути незворотним [69, 73]. Автори наголошують, що введення 5-ФУ внутрішньо-артеріально спричинює більш виражену гепатотоксичність порівняно з його до-венним введенням [61].

Протипухлинні антибіотики (доксорубіцин, адрибластин, даунорубіцин, епі-рубіцин, мітоксантрон, блеоміцин, мітоміцин, актиноміцин) повністю метаболізуються в печінці. Антиоксидантна властивість печінки шляхом утворення глутатіону сприяє захисту її від ушкодження вільними радикалами [64]. За даними авторів, у 6 хворих, які отримували в схемі поліхіміотерапії доксорубіцин, спостерігали підвищення вмісту аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатаміно-трансферази (АсАТ) та білірубину, що супроводжувалося набряком, стеатозом і було розцінено як ідіосинкратична реакція [27]. За даними літератури, проведення ад'ювантної ХТ при лікуванні хворих на ЗПГЗ за схемою CMF також може супроводжуватися розвитком гепатотоксичності [98].

При вивченні впливу ХТ за схемою FАС в режимі ад'ювантної ХТ у 77 пацієнтів виявлено відхилення функції печінки [45]. Ці зміни проявлялися в перші 3 міс після початку лікування і нормалізувалися впродовж одного року. Картину холестатичного гепатиту спостерігали у хворих, які отримували фторафур, доксорубіцин та циклофосфан. За даними авторів, біопсію печінки можна застосовувати не тільки для діагностики метастазів, а також і для виявлення змін, викликаних лікарськими препаратами [57].

Слід зазначити, що описано випадки ушкодження гепатоцитів та навіть жовтяниці при використанні антиеметичного препарату, інгібітора серотоніну – ондансетрону [71].

Питання про вплив ХТ на функціональний стан печінки і виникнення зумовленої ним гепатотоксичності залишається актуальним для лікарів-онкологів, бо функція печінки є предиктором ефективності спеціального лікування хворих на ЗПГЗ. За даними авторів [42], у хворих з порушенням функції печінки захворювання прогресує навіть на фоні протипухлинної терапії, що свідчить про неефективність засобів спеціального лікування при медикаментозному ураженні печінки у хворих.

Ключову роль в нормальній роботі печінки відіграють S-адеметіонін та глутатіон-S-трансфераза. Більшість генів, відповідальних за функцію печінки, залежні від S-адеметіоніну метилтрансферазами.

Нині відсутні чіткі критерії медикаментозного ушкодження органів, специфічні біомаркери, які можна було б застосувати для ранньої діагностики токсичності та виявлення груп ризику. Визначення таких факторів, розробка методів лікування медикаментозної токсичності дозволять підвищити ефективність ХТ, покращать суб'єктивний стан пацієнтів та поліпшать якість життя хворого в період лікування і реабілітації.

Ведуться дослідження з вивчення молекулярних прогностичних чинників чутливості деяких пухлин до того чи іншого хіміопрепарату. Так, показано, що експресія гена топоізомерази II є потенційним чинником, здатним передбачати ефективність ХТ антрациклінами у жінок з HER-2/neu + ЗПГЗ. Крім того, висока експресія топоізомерази II корелює з більшою частотою об'єктивних відповідей, тривалішим безрецидивним періодом і загальною тривалістю життя. Але необхідні подальші клінічні дослідження з вивчення маркерів, що прогнозують чутливість пухлини до хіміопрепаратів, а також визначають ризик розвитку токсичності.

Останнім часом дедалі більше проводять досліджень з вивчення спадкового індивідуального потенціалу організму метаболізувати токсичні речовини та їх

похідні. Глутатіон-S-трансферази (GSTs) – ферменти II фази детоксикації ксенобіотиків, що беруть участь у метаболізмі канцерогенів, хіміопрепаратів та продуктів їх розпаду. У світі інтенсивно досліджують потенційну роль генетичного поліморфізму генів GSTs у захисті організму від оксидативного стресу, виникнення та несприятливого перебігу злоякісних новоутворень.

GSTs каталізують реакцію глутатіону з різноманітними аліфатичними, ароматичними, епоксидними і гетероциклическими радикалами екзогенних шкідливих речовин. GSTs відповідають за кон'югацію сульфгідрильної групи SH<sub>2</sub> з електрофільними атомами С, N, S, O молекул ксенобіотиків. GSTs виявлено у всіх ссавців, а також у рослин. У людини виділяють чотири основних класи GSTs: αGSTA, μGSTM, θGSTT та πGSTP.

Підродина πGSTP включає один фермент – глутатіон-S-трансферазу P1 (GSTP1). Ген GSTP1 бере участь у процесах детоксикації широкого спектра електрофільних сполук, включаючи мутагенні канцерогени навколишнього середовища. Він також бере участь у регулюванні клітинної проліферації та апоптозу. Деякі хіміопрепарати, такі як антрацикліни, препарати платини, алкілюючі агенти, та стероїдні гормони також є субстратами GSTP1.

Ген, що кодує GSTP1, поліморфний. Поліморфізм гена GSTP1 за одним нуклеотидом у 105-му кодоні (5-й екзон) є результатом заміщення нуклеотиду аденіну (A) гуаніном (G), що призводить до заміни амінокислоти ізолейцину валіном (Ile → Val). Відомо, що різним поліморфним варіантам гена GSTP1 властива різна субстрат-специфічна каталітична активність [41]. За даними різних авторів, індивідуальні відмінності у ферментативній активності GSTP1, опосередковані поліморфізмом гена, можуть бути асоційовані з ризиком розвитку онкологічних захворювань, їх несприятливим перебігом, формуванням резистентності до ХТ та впливати на розвиток токсичності [63].

Метилен-тетра-гідрофолат-редуктаза (MTHFR) – ключовий фермент, що бере участь у метаболізмі фолату і метіоніну, та важливий фактор метилування і синтезу ДНК. Він також бере участь у метаболізмі антинеопластичних та антиревматоїдних препаратів (метотрексат, 5-фторурацил). Зниження активності ферменту призводить до підвищення рівня гомоцистеїну в крові хворих (гіпергомоцистеїнемія), активації онкогенів і підвищеної чутливості до факторів, здатних пошкоджувати ДНК (як наслідок нестачі метіоніну). Відомо близько двох десятків мутацій цього гена, які порушують функцію ферменту. Найбільш вивчена мутація, при якій нуклеотид цитозин (C) в позиції 677 замінює тимідином (T), що призводить до заміни амінокислотного залишку аланіну залишком валіну (позиція 223) у сайті зв'язування фолату. В осіб з мутацією відмічають термолабільність ферменту MTHFR і зниження його активності приблизно до 35 % середнього значення при генотипі C/T та на 70 % при генотипі T/T. Можливо, генотипування за поліморфізмом MTHFR C677T дозволить виділити різні генотипи за фармакогенетичними ефектами ХТ у різних пацієнтів, що в майбутньому дасть можливість персоналізувати фармакотерапію хворих [39, 96].

Таким чином, фактори, що впливають на токсичність ХТ, до кінця не вивчені. За даними деяких авторів, до факторів ризику належать: молодий вік, жіноча стать, нудота і блювання під час вагітності, супутня патологія, попереднє хіміотерапевтичне лікування, променева терапія, зловживання спиртними напоями, емогенні ускладнення під час попередньої ХТ.

Розрахунки показали, що близько 95 % індивідуальних відмінностей в ефективності та токсичності ХТ можуть бути генетично спрямованими. Відомо, що однією з груп генів, що асоціюються з розвитком різних захворювань, є гени ферментів детоксикації ксенобіотиків. Визначення нуль-алелей GSTP1 та MTHFR у пацієнтів, які отримують ХТ, може стати допоміжним молекулярно-генетичним діагностичним критерієм виявлення осіб групи високого ризику розвитку ускладнень хіміотерапевтичного лікування, оцінки індивідуального ризику розвитку ускладнень ХТ та своєчасного призначення профілактичних заходів, спрямованих на мінімізацію шкідливих впливів ХТ.

Проведення адекватної за часом та інтенсивністю терапії супроводу пацієнтів з високим ризиком розвитку токсичності ХТ може запобігти ускладненням протипухлинної терапії, зменшити їх прояви та дозволити провести спеціальне лікування хворих на ЗПГЗ у повному обсязі й у встановлені терміни.

Нині в Україні не існує стандартів лікування ускладнень ХТ, тому розробка та впровадження в клінічну практику алгоритмів терапії супроводу хіміотерапевтичного лікування хворих на ЗПГЗ мають велике значення як для покращання результатів лікування, так і для поліпшення якості життя цих пацієнтів.

Підсумовуючи наведені дані, слід зазначити, що будь-яка ХТ може викликати токсичні ефекти різного ступеня тяжкості. Незважаючи на проведення численних досліджень, спрямованих на дослідження ускладнень ХТ, основна їх частина присвячена вивченню окремих хіміопрепаратів, а щодо токсичної дії схем поліхіміотерапії з використанням відразу декількох хіміопрепаратів – публікації поодинокі. Щодо комплексного дослідження токсичного впливу схем ХТ на органи та системи організму хворих на ЗПГЗ, то кількість їх незначна і не відображає проблеми в повному обсязі.

Ускладнення ХТ значно погіршують ефективність лікування хворих на ЗПГЗ, оскільки потребують або зниження дози протипухлинного препарату, або подовження інтервалів між курсами ХТ, що погіршує результати лікування та якість життя таких пацієнтів.

Тому перспективним буде багатофакторне вивчення комплексу клініко-лабораторно-інструментальних показників токсичності та пошуки найінформативніших і об'єктивних факторів прогнозу розвитку токсичності ХТ при лікуванні хворих на ЗПГЗ, що дозволить своєчасно використовувати адекватну терапію супроводу. Вона дасть можливість запобігти розвитку токсичних ускладнень ХТ, провести її в повному обсязі та у встановлені терміни, що покращить результати лікування та якість життя хворих.

#### Список літератури

1. *Бабак О. Я.* Лекарственные поражения печени: вопросы теории и практики // *Ліки України*. – 2008. – № 2. – С. 96–99.
2. *Багирова Н. С., Дмитриева Н. В.* Дрожжевые грибы: идентификация и резистентность к противогрибковым препаратам в онкогематологическом стационаре // *Инфекции и антимикробная терапия*. – 2004. – № 6. – С. 178–182.
3. *Банахевич Н. В., Кулик Г. И., Пономарева О. В.* и др. Медикаментозное лечение злокачественных новообразований (солидные формы). – К., 2006. – 455 с.
4. *Гельфонд В. М.* Инфекционные осложнения у онкологических больных // *Практ. онкология*. – 2009. – № 3. – С. 141–146.
5. *Городецкий В. М.* Осложнения противоопухолевой терапии // *Гематология и трансфузиология*. – 2008. – № 1. – С. 11–15.
6. *Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Склянская О. А.* Синдром диареи. – М.: Медицина, 2002. – 164 с.
7. *Казюлин А. Н., Козлов С. В., Королёва И. А., Кучерявый Ю. А.* Частота поражения желудочно-кишечного тракта при проведении противоопухолевой химиотерапии рака молочной железы // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2007. – № 5. – С. 173–176.
8. *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 Восточно-Сибирской гастроэнтерологической и Красноярской конф. с междунар. участием*. – Красноярск, 2008. – С. 404–412.
9. *Клинические рекомендации. Онкология* / Под ред. В. И. Чиссова, С. Л. Дарьяловой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 638 с.
10. *Ларионова В. Б., Горожанская Э. Г., Коломейцев О. А.* Гепатотоксичность лекарственных препаратов у онкологических больных // *Вестн. интенсив. терапии*. – 2004. – Т. 3. – С. 1–10.
11. *Лопаткина Т. Н.* Сандостатин – синтетический аналог соматостатина в лечении заболеваний органов пищеварения // *Клин. фармакология и терапия*. – 2007. – № 7. – С. 45–47.



12. Лопаткина Т. Н., Бурневич Э. З. Лекарственные поражения печени // Врач. – 2003. – № 12. – С. 18–20.
13. Моисеенко В. М., Волков О. М. Симптоматическая терапия больных распространённым раком ободочной кишки // Практик. онкология. – 2002. – № 1. – С. 38–42.
14. Поддубная И. В., Орёл Н. Ф., Смирнова Н. Б., Егоров Г. Н. Побочные реакции и осложнения противоопухолевой терапии и борьба с ними // Химиотерапия онкологических заболеваний. – М.: Медицина, 2000. – 392 с.
15. Подольцева Э. И. Профилактика и лечение гематологических осложнений химиотерапии у онкологических больных // Практик. онкология. – 2000. – № 2. – С. 31–37.
16. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н. И. Переводчиковой. – 3-е изд., доп. и пер. – М.: Практик. медицина, 2011. – 512 с.
17. Улейчик С. Г., Шуленин С. Н. Лечение диарейного синдрома. – СПб: ФАРМиндекс-Практик, 2006. – С. 49–60.
18. Федоренко З. П., Гайсенко А. В., Гулак Л. О. и др. Рак в Україні, 2010–2011. Захворюваність, смертність, виживаність, показники діяльності онкологічної служби // Бюл. Нац. канцерреєстру України. – 2012. – № 13. – С. 46–47.
19. Шевола Д., Дмитриева Н. Антибиотикопрофилактика в медицинской практике. – М.: Медицина, 1999. – 128 с.
20. Шерлок Ш., Дули Д. Заболевания печени и жёлчных путей / Под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – С. 386–423.
21. Abraham J., Earl H. M., Pharoah P. D., Caldas C. Abraham J. Pharmacogenetics of cancer chemotherapy // Biochim. Biophys. Acta. – 2006. – Vol. 1766, N 2. – P. 168–183.
22. Altena R., Perik P. J., van Veldhuisen D. J. et al. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection // Lancet Oncol. – 2009. – Vol. 10. – P. 391–399.
23. Alter P., Herzum M., Soufi M. et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil // Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. – 2006. – Vol. 4, N 1. – P. 1–5.
24. Anassie E. J., Kiwan E. N. Management of febrile neutropenia in patients with hematological malignancies // The American Society of Hematology / Eds by G. P. Shechter, R. Hoffman, S. L. Schrier, J. L. Bajus. – Education Program Book, 1999. – P. 550–558.
25. Andrade R. J., Lucena M. I., Fernandez M. C. et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 129. – P. 512–521.
26. Andreu G., Dewailly J., Leberre C. et al. Prevention of HLA immunization with leukocyte-poor packed red cells and platelet concentrates obtained by filtration // Blood. – 2008. – Vol. 72. – P. 964–969.
27. Aviles A., Herrera J., Ramos E. et al. Hepatic injury during doxorubicin therapy // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2004. – Vol. 108. – P. 912–913.
28. Bateman J. R., Pugh R. P., Cassidy F. R. et al. 5-Fluorouracil given once weekly: comparison of intravenous and oral administration // Cancer. – 2001. – Vol. 28. – P. 907–913.
29. Beglinger C., Dreve J. Somatostatin and octreotide: physiological background and pharmacological application // Digestion. – 2009. – Vol. 60, N 2. – P. 2–8.
30. Benvenuto G. M., Ometto R., Fontanelli A. et al. Chemotherapy-related cardiotoxicity: new diagnostic and preventive strategies // Ital. Heart. J. – 2003. – Vol. 4. – P. 655–667.
31. Bishop J. F., Matthews J. P., McGarh K. et al. Factors influencing 20-hour increments after platelet transfusion // Transfusion. – 2001. – Vol. 31. – P. 392–396.
32. Chang A. E., Schneider P. D., Sugarbaker P. H. et al. A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases // An. Surg. – 2007. – Vol. 206. – P. 685–693.
33. Chatterjee K., Zhang J., Honbo N. et al. Acute vincristine pretreatment protects adult mouse cardiac myocytes from oxidative stress // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2007. – Vol. 43, N 3. – P. 327–336.
34. Clark M., Collins R., Darby S. et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 2087–2106.
35. DeSmet V. J. Drug induced liver disease: pathogenetic mechanisms and histopathological lesions // Eur. J. Med. – 2003. – Vol. 2. – P. 36–47.
36. Doyle J. J., Neugut A. I., Jacobson J. S. et al. Radiation therapy, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in early – stage breast cancer patients // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2007. – P. 1329–1337.
37. Efferth T., Volm M. Pharmacogenetics for individualized cancer chemotherapy // Pharmacol. Ther. – 2005. – Vol. 107, N 2. – P. 155–176.

38. *Evans W. E., McLeod H. L.* Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348, N 6. – P. 538–549.
39. *Fernandez-Peralta A. M., Daimiel L., Nejda N.* et al. Association of polymorphisms MTHFR C677T and A1298C with risk of colorectal cancer, genetic and epigenetic characteristic of tumors, and response to chemotherapy // *Int. J. Colorectal. Dis.* – 2010. – Vol. 25, N 2. – P. 141–151.
40. *Harker I. A.* The role of the spleen in Thrombokinetis // *J. Lab. Clin. Med.* – 2001. – Vol. 77. – P. 247–256.
41. *Hayes J. D., Flanagan J. U., Jowsey I. R.* Glutathione transferases // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2005. – N 45. – P. 51–88.
42. *Heiberg J. K., Svejgaard E.* Toxic hepatitis during ketoconazole treatment // *Br. Med. J.* – 2001. – Vol. 283. – P. 825–826.
43. *Hershman D. L., Russell M. B., Eisenberger A.* et al. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B–cell non-Hodgkin’s lymphoma // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 3159–3165.
44. *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.
45. *Hetherington M. L., Buchanan G. R.* Elevated serum transaminase values during therapy for acute lymphoblastic leukemia correlate with prior blood transfusion // *Cancer.* – 2008. – Vol. 62. – P. 1614–1618.
46. *Hohn D., Melnick J., Stagg R.* et al. Biliary sclerosis in patients receiving hepatic arterial infusions of floxuridine // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 3. – P. 98–102.
47. *Ibrahim N. K., Sahin A. A., Dubrow R. A.* et al. Colitis associated with docetaxel-based chemotherapy in patients with metastatic breast cancer // *Lancet.* – 2003. – Vol. 355. – P. 281–283.
48. *Imai H., Kuroi K., Ohsumi S.* et al. Economic evaluation of the prevention and treatment of breast cancer – present status and open issues // *Brest. Cancer.* – 2007. – Vol. 14, N 1. – P. 81–87.
49. *Ishak K. G., Zimmerman H. J.* Morphologic spectrums of drug-induced liver disease // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* – 2005. – Vol. 24. – P. 759–786.
50. *Jurcut R., Wildiers H., Ganame J.* et al. Detection and monitoring of cardiotoxicity what does modern cardiology offer? // *Support Care Cancer.* – 2008. – Vol. 16. – P. 437–445.
51. *King P. D., Perry M. C.* Hepatotoxicity of chemotherapy // *The Oncologist.* – 2001. – Vol. 6. – P. 162–176.
52. *Klastersky J.* Current Attitudes for Therapy of Febrile Neutropenia with Consideration to Cost -Effectiveness // *Curr. Op. In. Oncol.* – 2008. – Vol. 10. – P. 284–290.
53. *Kreis W., Petrylak D., Savarese D., Budman D.* Colitis and docetaxel-based chemotherapy // *Lancet.* – 2003. – Vol. 355. – P. 2164.
54. *Lalla R. V., Brennan M. T., Schubert M. M.* Oral complications of cancer therapy / In: J. A. Yagie-la, F. J. Dowd, B. S. Johnson et al. // *Pharmacology and Therapeutics for Dentistry.* 6<sup>th</sup> ed. St. Louis. – Mosby Elsevier, 2011. – P. 805–810.
55. *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. – Vol. 18, N 8. – P. 92–98.
56. *Lapeire-Mestre M., Gregoire N., Bugat R.* et al. Vinorelbine – related cardiac events: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 18. – P. 97–105.
57. *Larroquette C. A., Hortobagyi G. N., Buzdar A. U.* et al. Subclinical hepatic toxicity during chemotherapy for breast cancer // *JAMA.* – 2006. – Vol. 256. – P. 2988–2990.
58. *Lenihan D. J., Esteva F. J.* Multidisciplinary strategy for managing cardiovascular risks when treating patients with early breast cancer // *Oncologist.* – 2008. – Vol. 13. – P. 1224–1234.
59. *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.
60. *Maria V. A. J., Victorino R. M. M.* Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 26. – P. 664–669.
61. *Martin J. K., O’Connell M. J., Wieand H. S.* et al. Intra arterial floxuridine vs systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial // *Arch. Surg.* – 2000. – Vol. 125. – P. 1022–1027.
62. *McDonnell M. E., Braverman L. E., Patel K. P.* et al. Drug-related hepato-toxicity // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – N 354. – P. 2191–2193.
63. *McIlwain C. C., Townsend D. M.* Glutathione S-transferase polymorphisms: cancer incidence and therapy // *Oncogene.* – 2006. – N 25. – P. 1639–1648.

64. Meredith M. J., Reed D. J. Depletion in vitro of mitochondrial glutathione in rat hepatocytes and enhancement of lipid peroxidation by Adriamycin and 1,3 chloroethyl-nitrosourea (BCNU) // *Biochem. Pharmacol.* – 2003. – Vol. 32. – P. 1383–1388.
65. Meydan N., Kundak I., Yavuzsen T. et al. Cardiotoxicity of de Gramont's regimen: incidence, clinical characteristics and long-term follow-up // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 35, N 5. – P. 265–270.
66. Moroff G., George V. M., Siegl A. M., Luban N. L. C. The influence of irradiation on stored platelets // *Transfusion.* – 2006. – Vol. 26. – P. 423–456.
67. Nagy A. C., Csere P. Z., Tolnay E. et al. Early diagnosis of chemotherapy-induced cardiomyopathy: a pro-spective tissue Doppler imaging study // *Pathol. Oncol. Res.* – 2008. – Vol. 14. – P. 69–77.
68. Nakamae H., Tsumura K., Terada Y. et al. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone // *Cancer.* – 2005. – Vol. 104. – P. 2492–2498.
69. Niederhuber J. E., Grochow L. B. Status of infusion chemotherapy for the treatment of liver metastases // *Princ. Pract. Oncol. Updates.* – 2009. – Vol. 3. – P. 1–9.
70. O'Brien M. E. R., Wigler N., Inbar M. et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trials of pegylated liposomal doxorubicin HCL (Caelyx/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer // *Ann. Oncol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 440–449.
71. Patakfalvi A., Gelencser E., Sipos J. Drug hepatitis of cholestatic type in association with a FAC-regimen for breast cancer // *Acta Med. Hung.* – 2007. – Vol. 44. – P. 377–385.
72. Perez E. A., Suman V. J., Davidson N. E. et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Adjuvant Breast Cancer Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 1231–1238.
73. Pettavel J., Gardiol D., Bergier N. et al. Fatal liver cirrhosis associated with long term arterial infusion of floxuridine // *Lancet.* – 2006. – Vol. 2. – P. 1162–1163.
74. Pratt D. S., Kaplan M. M. Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 1266–1271.
75. Raschi E., Vasina V., Ursino M. G. et al. Anticancer drugs and cardiotoxicity: insights and perspectives in the era of targeted therapy // *Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 125. – P. 196–218.
76. Rebutta P. Formulae for definition of refractoriness to platelet transfusion // *Transfus. Med.* – 2003. – N 3. – P. 91–93.
77. Redding S. W. Role of herpes simplex virus reactivation in chemotherapy – induced oral mucositis // *NCI Monogor.* – 2005. – Vol. 102, N 2. – P. 103–105.
78. 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.
79. Rubenstein E. B., Peterson D. E., Schubert M. et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis // *Cancer.* – 2004. – Vol. 100 (Suppl. 9). – P. 2026–2046.
80. Rudd J., Andrews P. Mechanisms of acute, delayed, and anticipatory emesis induced by anticancer therapies. – Sudbury, MA: Jones & Bartlett, 2005. – 280 p.
81. Ryberg M., Nielsen D., Cortese G. et al. Insight into epirubicin cardiac toxicity: Competing risks analysis of 1097 breast cancer patients // *J. Nat. Cancer. Inst.* – 2008. – Vol. 100. – P. 2162–2168.
82. Salvatorelli E., Menna P., Cascegnà S. et al. Paclitaxel and docetaxel stimulation of doxorubicinol formation in the human heart: implications for cardiotoxicity of doxorubicin-taxane chemotherapies // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2006. – Vol. 318, N 1. – P. 424–433.
83. Salvatorelli E., Menna P., Gianni L., Minotti G., Salvatorelli E. Defective taxane stimulation of epirubicinol formation in the human heart: Insights into the cardiac tolerability of epirubicin – taxane chemotherapies // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2007. – Vol. 320, N 2. – P. 790–800.
84. Shapiro C., Recht A. Side effects of adjuvant therapy for breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 334. – P. 1997–2008.
85. Shepherd P., Harrison D. J. Idiopathic portal hypertension associated with cytotoxic drugs // *J. Clin. Pathol.* – 2000. – Vol. 43. – P. 206.
86. Shiller L. R. Review article: anti-diarrhoeal pharmacology and therapeutics // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – N 9. – P. 87–106.
87. Simbre V. C., Duffly S. A., Dadlani G. H. et al. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: implications for children // *Paediatr. Drugs.* – 2005. – Vol. 7, N 3. – P. 187–202.

88. *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.
89. *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. – Vol. 14, N 2. – P. 85–93.
90. *Steven M., Paul J., Hesketh D.* et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity – an update // *Support. Care Cancer.* – 2005. – N 13. – P. 80–84.
91. *Swain S. M., Whaley F. S., Ewer M. S.* Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials // *Cancer.* – 2003. – Vol. 97. – P. 2869–2879.
92. *Takasuna K., Hagivara T., Watanabe K.* et al. Optimal antidiarrhea for antitumor agent irinotecan hydrochloride (CPT-11) induced delayed diarrhea // *Cancer Chemoprevention Pharmacol.* – 2006. – Vol. 58, N 4. – P. 494–503.
93. *Tassan-Mangina S., Codorean D., Metivier M.* et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study // *Eur. J. Echocardiogr.* – 2006. – Vol. 7. – P. 141–146.
94. *Teixeira L., Barry S., Debourdeau P.* et al. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil // *Bull. Cancer.* – 2004. – Vol. 91 (Suppl. 3). – P. 154–158.
95. *Theodoulou M., Hudis C.* Cardiac profiles of liposomal anthracyclines: Greater cardiac safety versus conventional doxorubicin // *Cancer.* – 2004. – Vol. 100. – P. 2052–2063.
96. *Toffoli G., Russo A., Innocenti F.* et al. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T polymorphism on toxicity and homocysteine plasma level after chronic methotrexate treatment of ovarian cancer patients // *Int. J. Cancer.* – 2003. – Vol. 103, N 3. – P. 294–299.
97. *Tsavaris N., Kosmas C., Vadiaka M.* et al. 5-fluorouracil cardiotoxicity is a rare, dose and schedule – dependent adverse event: a prospective study // *J. BUON.* – 2005. – Vol. 10, N 2. – P. 205–211.
98. *Tsuji T., Sawai T., Takeshita H.* et al. Tumor dihydropyrimidine dehydrogenase in stage II and III colorectal cancer: low level expression is a beneficial marker in oral-adjuvant chemotherapy, but is also a predictor for poor prognosis in patients treated with curative surgery alone // *Cancer Letter.* – 2004. – Vol. 204, N 1. – P. 97–104.
99. *Van den Belt-Dusebout A. W., Nuver J., de Wit R.* et al. Long term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24, N 3. – P. 467–475.
100. *Vivataakin B., Jongpipatvanish S., Haricul S.* et al. Control study of oral rehydration solution (ORS)/ORS + dioctahedral smectite in hospitalized Thai infants with acute secretory diarrhea // *South. Asian. J. Trop. Med. Public. Health.* – 2002. – Vol. 23, N 30. – P. 414–419.
101. *Wilkes J. D.* Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy // *Semin Oncol.* – 2008. – Vol. 25, N 5. – P. 538–551.
102. *Ye E. T., Bickford C. L.* Cardiovascular complications of cancer therapy // *JACC.* – 2009. – Vol. 53. – P. 2231–2247.
103. *Yeh E. T., Tong A. T., Lenihan D. J.* et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis and management // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 3122–3131.

#### СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ ТОКСИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Л. А. Сивак, А. А. Губарева, Е. С. Филоненко, Н. Н. Майданевич, Е. М. Алексик, С. А. Лялькин,  
М. Ю. Климанов, А. В. Аскольский, Н. В. Касан (Киев)*

Использование современной химиотерапии (ХТ) позволило достичь значительных успехов в лечении многих злокачественных новообразований, которые ранее считали фатальными. Повышение эффективности лечения было достигнуто путём интенсификации режимов ХТ. Однако интенсификация режимов химиотерапевтического лечения спровоцировала увеличение количества побочных эффектов противоопухолевой терапии, которые часто приводят к снижению интенсивности выбранного режима, дополнительным финансовым затратам на лечение осложнений и формированию негативного отношения пациента к лечению. Таким образом, проявления побочных эффектов химиотерапии являются актуальной проблемой современной онкологии. Целью данного обзора литературы стало изучение частоты, проявлений и путей профилактики и лечения разных типов токсичности химиотерапевтического лечения.

**Ключевые слова:** химиотерапия, токсичность, злокачественные опухоли молочной железы, профилактика, лечение.



## MODERN APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHEMOTHERAPY TOXICITY IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

L. A. Syvak, H. O. Hubareva, K. S. Filonenko, N. M. Majdanevych, O. M. Aleksyk,  
S. A. Lyalkin, M. J. Klimanov, A. V. Askolskyi, N. V. Kasap (Kyiv, Ukraine)

National Cancer Institute

The use of modern chemotherapy (CT) allowed to achieve significant progress in the treatment of many malignant tumors that were previously considered fatal. Improving the efficiency of the treatment was achieved by the intensification of chemotherapy. However, intensification of chemotherapy regimes provoked increase in the number of side effects of anticancer therapy, which often lead to a decrease in the intensity of the selected mode, the additional financial costs of treating the complications and the formation of the negative attitude of the patient to treatment. Thus, the side effects of chemotherapy are the actual problem of modern oncology. The purpose of this literature review was to investigate the frequency, symptoms and ways to prevent and treat various types of toxicity of chemotherapy.

**Key words:** chemotherapy, toxicity, breast cancer, prophylaxis, treatment.

УДК 616.8:616.89:615.272.07]-092-07

Поступила 30.05.2014

О. А. ЛЕВАДА<sup>1</sup>, Н. В. ЧЕРЕДНИЧЕНКО<sup>2</sup>

**МОЗГОВОЙ НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЙ ФАКТОР BDNF: НЕЙРО-БИОЛОГИЯ, МАРКЁРНОЕ ЗНАЧЕНИЕ В НЕЙРОПСИХИАТРИИ**

<sup>1</sup>ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования Минздрава Украины»,

<sup>2</sup>КУ «Центральная больница Коммунарского района» <oleg\_levada@ukr.net>

*Проанализированы публикации, посвящённые нейробиологии и маркёрному значению мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в нейропсихиатрии. Показано, что BDNF является важным членом семейства нейротрофинов, широко представленным в различных структурах центральной нервной системы. В пренатальном периоде BDNF участвует во всех этапах формирования нейрональных сетей, а в постнатальном периоде его главная роль состоит в поддержании нормальной архитектуры мозга, участии в процессах нейрогенеза и реализации нейропротективных функций. Посредством вышеуказанных механизмов, а также путём участия в функционировании основных медиаторных систем мозга BDNF играет важную роль в процессах обучения и памяти, в организации пищевого и двигательного поведения. Мозговая экспрессия BDNF снижается с возрастом, а также при дегенеративных и сосудистых дементирующих процессах, аффективных, тревожных и поведенческих расстройствах. Снижение уровня BDNF в сыворотке крови отражает уменьшение его церебральной экспрессии и может служить нейробиологическим маркёром указанной патологии, а повышение вследствие проводимой терапии – маркёром эффективности лечения.*

**Ключевые слова:** мозговой нейротрофический фактор, нейробиология, маркёрное значение, нейропсихиатрия.

Нейротрофины – семейство растворимых полипептидов с молекулярной массой от 27 до 43 кДа, которые регулируют жизнеспособность, развитие и функционирование нейронов в структурах центральной и периферической нервной системы [32, 52, 83]. К ним относятся фактор роста нервов (NGF), мозговой нейротрофический фактор (BDNF), нейротропин 3 (NT3), нейротропин 4/5 (NT4/5) [12, 32, 52, 78, 83].

В основу данного обзора положен анализ современных публикаций, посвящённых нейробиологии и маркёрному значению мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в нейропсихиатрии.