

СОВРЕМЕННАЯ СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ В ПРАКТИКЕ РАДИОГИНЕКОЛОГА

Ю.М. Крейнина, В.А. Титова

Российский научный центр рентгенодиагностики Минздрава России, г. Москва
kreynina@yandex.ru

В работе рассматриваются современные тенденции в лучевой терапии злокачественных новообразований женских половых органов, проведен сравнительный анализ токсических реакций и ранних осложнений конвенционального и модифицированного лечения гинекологического рака, обоснована необходимость разработки современных технологий их медикаментозной и немедикаментозной профилактики, исходя из частоты и спектра прогнозируемых осложнений. Подробно описаны основные компоненты современного комплекса сопровождения лучевой терапии гинекологического рака, продемонстрирована эффективность адеметионина (Гептрал®) в профилактике и терапии гепатотоксичности при облучении опухолей женской репродуктивной системы.

Ключевые слова: лучевая терапия, химиотерапия, сопроводительная терапия, рак матки, Гептрал®.

ACTUAL CONCOMITANT THERAPY FOR RADIOGYNECOLOGIST'S USUAL PRACTICE

J.M. Kreynina, V.A. Titova

Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Moscow, Russia

The work describes the current tendencies in radiotherapy of malignant neoplasms of female reproductive organs, performs a comparative analysis of the toxic reactions and early complications of conventional and modified treatment of gynecological cancers, substantiates the necessity of developing the modern advanced technologies of their medicamentous and non-medicamentous prevention based on the frequency and spectrum of the predictable complications. The work presents the detailed description of the major constituents of the modern complex of measures aimed at minimizing and alleviating the side effects of radiotherapy of gynecological cancer; provides and documents evidence of the effectiveness of Ademetionine (Heptral®) in the prevention and therapy for hepatotoxicity during radiotherapy of tumors of female reproductive system.

Key words: radiation therapy (radiotherapy), chemotherapy, accompanying therapy, uterine cancer, Heptral®.

В последние два десятилетия развития онкогинекологии произошли поистине революционные изменения в подходах к терапии опухолей женской репродуктивной системы всех локализаций [6, 7, 9, 10, 14, 17, 19, 20]. До 70-х годов XX столетия наиболее часто используемым, а подчас и единственным методом лечения злокачественных опухолей женской половой системы была лучевая терапия, лишь при опухолях начальных стадий эффективно сочетавшаяся с хирургическим вмешательством. Химиотерапия в первичном радикальном лечении применялась исключительно при опухолях яичников и трофобластической болезни [4, 5, 7, 8, 13]. Последние две декады во всем мире стали использоваться комбинированные и комплексные методы терапии, с применением широкого спектра новых цитостатиков и расширением показаний к более радикальному объему хирургического вмешательства при распространенных опухолевых процессах [1, 3, 9, 10, 20, 26, 27]. Это позволило достигнуть так называемой «технической операбельности» у 55–70% больных, ранее признанных неоперабельными. Но, как показывает практика, эти пациенты имеют

определенный риск развития ранних и поздних осложнений в результате повреждающего воздействия всех компонентов лечения [2, 3, 6, 11, 14, 16, 18, 19].

Особую проблему составляет поиск оптимальных режимов сочетания лучевой терапии с цитостатиками. Противоопухолевая цитостатическая терапия оказывает самостоятельное повреждающее действие на различные органы и системы организма, априори снижая толерантность тканей к последующему лучевому воздействию. Препараты платины отличает высокая эметогенность и нефротоксичность, выраженность которых особенно высока при применении цисплатина, но значительно ниже у карбоплатины и оксалиплатины; при использовании гемцитабина, особенно в сочетании с цисплатином, дополнительными лимитирующими видами токсичности являются анемии и тромбоцитопения; таксаны вызывают периферическую нейропатию и реакции гиперчувствительности, а также кардиальные, сосудистые реакции и транзиторные гипертонии, связанные с применением для премедикации больших доз кортикостероидов; ифосфамид повреждает уротелий (циститы,

отек слизистой мочеточников) и требует обязательного применения уропротектора — месны в дозе 20–100% от введенной дозы ифосфамида; капецитабин (кселода) инициирует гастро-интестинальную токсичность и ладонно-подшвенный синдром; иринотекан (кампто) — транзиторный холинергический синдром, раннюю и отсроченную диарею, анемию, мукозиты, а винорельбину свойственна нейротоксичность, затруднение дыхания, флебиты при внутривенном введении [11, 18, 21, 23, 24, 25, 28, 30].

В целом до последнего времени основными лимитирующими факторами при лечении опухолей женской репродуктивной системы с одномоментным применением современной химио- и лучевой терапии считались гематологические и гастро-интестинальные осложнения, а также местные реакции со стороны органов и тканей, окружающих опухолевый очаг, однако данные об их частоте значительно варьируют даже в рамках лечения одной нозологии. Так, при лечении местно-распространенного рака шейки матки, по данным разных авторов, частота лейкопении I–II степени составляет от 14% до 98%, III–IV степени — от 1,5% до 88%, нейтропении III–IV степени от 26% до 83%, фебрильной нейтропении — от 3% до 21%; анемии I–II степени — от 12% до 58%, III–IV степени — от 8,6% до 26%; тромбоцитопении I–II степени — от 12% до 45%, III–IV степени — от 9% до 16%; нейротоксичности I–II степени — от 3% до 78%; тошноты и рвоты I–II степени от 3% до 87%; дерматологической токсичности — до 86,8%. Такие местные осложнения, как циститы I–II степени, встречаются в 3,8–67,2% случаев; ректиты I–II степени — от 3,8% до 15%, энтероколиты I–II степени — от 3,8% до 13,5% [2, 3, 6, 7, 9, 10, 15, 18, 24, 28].

В то же время при расширении объемов облучения и эскалации очаговых доз в сочетании с современными схемами ПХТ, характерном для современной радиогинекологии, все чаще встречаются различные виды органной токсичности, в первую очередь нефро- и гепатотоксичности. При многокомпонентном лечении гинекологического рака функции почек страдают в первую очередь из-за обструкции мочеточников различного генеза; другой важной причиной развития нарушений со стороны почек становится прямое нефротоксическое действие цитостатиков, прежде всего препаратов платины, повреждающее действие которых может потенцироваться применением в симультанном курсе с лучевой терапией [6, 18, 20, 26, 27].

Современные концепции терапии предусматривают расширение объемов облучения, с включением в терапевтический изодозный контур зоны парааортальных лимфатических узлов при выявлении факторов, существенно ухудшающих прогноз заболевания. К этим факторам относятся: наличие элементов опухоли в границах резекции, опухолевые эмболы в просвете кровеносных сосудов и лимфатических щелях, метастазы в регионарных лимфатических узлах, низкой степени терапевтический патоморфоз в первичной опухоли и регионарных

лимфоузлах после неoadьювантного лечения. Это влечет негативное воздействие на верхние мочевыводящие пути: мочеточники на всем протяжении, почечные ножки, медиальные отделы почек, входящих в 30–75% изодозный контур. При этом толерантность почечной ткани к облучению относительно невысока: тотальное облучение здоровой почки дозой, превышающей 15Гр, в половине случаев приводит к нефропатии; доза в 30Гр считается критической, после которой крайне высока вероятность развития острого лучевого нефрита. Применение химиопрепаратов, выводящихся почками, может усиливать поражающий эффект облучения [9, 11, 18].

Гепатотоксичность — один из наиболее частых побочных эффектов химиотерапии, создающих дополнительную угрозу развития клинически значимой печеночной и полиорганной недостаточности на фоне гастро-интестинальных осложнений, характерных для облучения таза. По данным ведущих исследователей [12, 21, 22, 23, 29], цитостатики могут вызывать любые известные повреждения печени, включая некроз, стеатоз, фиброз, холестаз и поражение сосудов этого органа. Авторы подчеркивают, что несмотря на различие механизмов развития повреждений печени, каждая группа препаратов, используемых в современном лекарственном лечении злокачественных опухолей женской половой сферы, в большей или меньшей степени неблагоприятно воздействует на функциональное состояние печени.

Так, алкилирующие агенты (циклофосфан, ифосфамид) могут приводить к развитию центрлобулярного или перипортального повреждения, холестаза; антиметаболиты (фторурацил — ФУ, метотрексат, гемцитабин) вызывают развитие веноокклюзионной болезни, холестаза и оказывают прямое цитотоксическое повреждающее действие на гепатоциты; противоопухолевые антибиотики (доксорубин, блеомицин, митомин, дактиномицин, митоксантрон) повреждают мембрану гепатоцита с образованием свободных радикалов; винкаалколоиды и таксаны вызывают различные токсические повреждения печени, включая стеатогепатиты; ингибиторы топоизомеразы I (этопозид, иринотекан, топотекан) при биотрансформации образуют токсический метаболит SN-38; производные платины вызывают стеатозы, стеатогепатиты, вено-обструктивную болезнь; гормонотерапия (тамоксифен, антиандрогены) может приводить к развитию холестаза; таргетная терапия в ряде случаев ассоциируется с синусоидальной дилатацией [12, 21, 23]. Таким образом, ни один из имеющихся препаратов не может считаться идеальным по эффективности и профилю токсичности для сочетания с лучевой терапией при гинекологическом раке, что требует комплексного подхода к прогнозированию и профилактике осложнений сочетанного генеза.

Разработка современных алгоритмов сопроводительной терапии приобретает особое значение при кардинальных технических и методологических изменениях, которые претерпела на стыке столетий и сама радиогинекологическая практика. Расширение объемов облучения, обеспеченное появлением новой техники и технологий

дистанционной лучевой терапии с модулируемой интенсивностью и сложной коллимацией терапевтических пучков, увеличение локальных поглощенных доз, использование динамических режимов фракционирования, обеспечило на 15–25% достоверное улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения и качества жизни онкогинекологических больных, ранее считавшихся обреченными. Однако неизбежными при этом оказались и изменение спектра, и рост частоты возникающих осложнений, способных нивелировать успехи противопухолевого лечения [2, 3, 13, 14, 15, 16, 18, 28].

Безусловный прогресс технологий контактного облучения, связанный с переходом на источники высокой мощности и созданием условий для комфортного лечения за счет сокращения длительности сеансов облучения, разрешения психологической проблемы длительной изоляции больных в зоне радиации, а также проблемы радиационной защиты персонала, сопряжен, тем не менее, с кратным увеличением риска осложнений со стороны полых органов, напрямую зависящего не столько от абсолютного значения максимальной суммарной поглощенной дозы, сколько от значения этой дозы в определенном объеме полого органа. Формирование и развитие концепции индивидуального объемного планирования лучевого лечения с оптимизацией его параметров на основании индивидуально сформированных гистограмм доза-объем (dose-volume histogram—DVH) признано специалистами одним из определяющих факторов снижения частоты и степени тяжести развивающихся осложнений [6, 8, 14, 16, 19], отсутствие которого не может быть преодолено назначением самой современной медикаментозной терапии. Однако повышение эффективности лечения онкогинекологических больных за счет улучшения переносимости одного из ключевых этапов — лучевого воздействия — напрямую связано с разработкой и активным внедрением современных технологий сопроводительной терапии.

Настоящая работа отражает наш многолетний опыт лучевого лечения больных злокачественными новообразованиями женской половой системы, акцентируя внимание на методиках сопроводительной терапии, использованных у 1449 больных раком женских половых органов. Лечение проводилось в РНЦРР в 1996–2011 гг. пациенткам по поводу опухолей шейки матки (РШМ) — 828 человек, тела матки (РТМ) — 407 человек, вульвы (РВ) — 130 человек, влагалища (первичных, метастатических, РВЛ) — 84 человека. В основную группу вошли 821 (56,7%) больных, получавших лучевую терапию в рамках многокомпонентного лечения в 2000–2011 гг., в том числе 500 (60,9%) больных, страдавших РШМ, 207 (25,2%) — РТМ, 70 (8,5%) — РВ, 44 (5,4%) — РВЛ. 628 (43,3%) больных, подвергавшихся конвенциональному лучевому лечению, составили контрольную группу. Лучевая терапия в послеоперационном периоде была проведена 790 (54,5%) больным, включенным в анализ; истинно адьювантным ее характер мог быть признан только у 76 (9,6%) из них. Во всех прочих случаях облу-

чение имело терапевтический характер, у 659 (45,7%) — в рамках консервативной терапии. Наряду с облучением в последовательном (неадьювантном) или альтернирующем режиме 322 (39,2%) больным основной группы проводилась системная терапия цитостатиками. Использовались комбинированные схемы с включением препаратов платины (цисплатин, карбоплатин), таксанов (паклитаксел, доцетаксел), гемцитабина, 5-фторурацила, циклофосфана, блеомицина, доксорубина в стандартных терапевтических дозах, с количеством циклов от 1 до 4, по 2–3 цикла у 79,5% леченых. Достоверных различий в частоте применения тех или иных схем полихимиотерапии (ПХТ) в рамках последовательного или симультанного курсов не отмечено, в обоих случаях преобладали платиносодержащие схемы ПХТ. Расширенные варианты дистанционного облучения, с включением лимфоузлов парааортальной зоны, использовались у 179 (21,9%) больных основной группы, эскалированные варианты дистанционного и/или контактного компонентов — у 523 (63,7%).

Осложнения оценивались в соответствии с наиболее принятыми в современной радиологической практике классификациями RTOG/EORTC и LENT SOMA [4, 18, 19]; при этом мы считали целесообразным придерживаться отечественной традиции дифференцированной оценки реакций, возникающих в процессе лучевого лечения и ранних осложнений, диагностируемых у пролеченных больных на сроке 90–100 дней после окончания лечения. Анализировали общее состояние больных (шкалы ECOG и Karnovsky) по окончании и спустя 90–100 дней после лучевого лечения, спектр возникших реакций, их частоту, степень тяжести, динамику в процессе лучевой терапии, влияние на проводимый курс облучения (незапланированные перерывы, общая пролонгация лучевого этапа лечения, редукция доз, прекращение лечения). При оценке ранних осложнений оценивали их спектр, степень тяжести, течение в ходе постлучевой терапии в первые три месяца после лучевого лечения. Вышеназванные параметры в контрольной группе анализировались ретроспективно на основании первичной документации (амбулаторные карты, истории болезни, выписки из историй болезни при лечении в других медицинских учреждениях) и составили основу для формирования основных направлений терапии сопровождения. Сравнительная характеристика токсических реакций в основной и контрольной группах представлена в таблице 1.

Значимого изменения спектра токсичности в основной группе по сравнению с контрольной не зафиксировано: все наблюдавшиеся осложнения имели прогнозируемый характер, соответствовавший избранному варианту многокомпонентного лечения. Характерны гематологические осложнения, в первую очередь лейко- и нейтропения; гастро-интестинальные — анорексия, тошнота, энтероколит, ректит; осложнения со стороны верхних и нижних мочевых путей — почечная недостаточность, цистит, уретрит; реакции со стороны кожных покровов

Спектр и частота токсических реакций, регистрируемых у больных гинекологическим раком при лучевой терапии в основной и контрольной группах

Вид осложнения (орган, ткань)	Частота осложнений, абс., %±р, %	ОСНОВНАЯ ГРУППА N=821		КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА N=628	
		ДЛТ СОД30Гр	Окончание ЛТ	ДЛТ СОД30Гр	Окончание ЛТ
Гематологические: лейкопения, нейтропения	I-II	19,9±2,5	26,0±2,8	12,5±3,4	27,1±4,5
	III	5,3±1,4	8,1±1,7	3,1	5,2
	IV	0,4	1,6	—	—
Анемия	I-II	18,7±2,5	28,9±2,9	22,9±4,3	28,1±2,3
	III	3,3±1,7	4,9±1,4	2,1	2,1
	IV	—	1,1	—	—
Тромбоцитопения	I-II	5,7±1,5	7,3±1,7	4,2	7,3±2,7
	III	0,8	0,4	—	—
	IV	—	—	—	—
Мочевыделительная система: цистит, уретрит	I-II	24,8±2,8	37,0±3,1	20,8±4,1	33,3±4,6
	III	3,0±1,8	5,7±1,5	2,1	12,5±2,7
	IV	—	—	—	—
Почки: почечная недостаточность	I-II	5,7±1,5	8,5±1,8	3,1	7,3±2,7
	III	—	—	—	—
	IV	—	—	—	—
Гастро-интестинальные: верхние отделы ЖКТ (анорексия, тошнота, рвота, боли в желудке)	I-II	20,3±2,6	28,9±2,9	19,8±4,1	28,1±4,8
	III	0,8	1,6	—	—
	IV	—	—	—	—
Нижние отделы ЖКТ: энтероколит, ректит, боли в животе, обострение хр. геморроя	I-II	22,0±2,6	31,3±3,0	21,9±4,2	27,1±4,6
	III	5,3±1,4	8,9±1,8 ¹	1,0	2,1
Печень: печеночная недостаточность	I-II	6,5±1,6	9,4±1,9	3,1	4,3±1,7
	III	—	0,8	—	1,0
	IV	—	—	—	—
Кожа, слизистые: эпителиит, эпидермит	I-II	17,1±2,4 ¹	51,6±3,2 ¹	51,0±5,1	81,3±4,0
	III	0,8 ¹	7,3±1,7 ¹	11,5±3,3	18,7±4,0
	IV	—	—	—	—

N — число больных в подгруппе лечения, %±р, %-выборочная доля и стандартная ошибка доли в %.

¹ статистически значимые различия с контрольной группой (P≤0,05). ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

и слизистых зон облучения, в том числе слизистых половых путей — эпидермиты и эпителииты. У больных, подвергавшихся до облучения лечению цитостатиками, спектр токсических реакций также соответствовал таковому в контрольной группе без применения ПХТ. Наиболее часто регистрировались гематологические,

гастро-интестинальные токсические реакции и реакции со стороны мочевых путей.

Обращает на себя внимание отсутствие значимых различий между основной и контрольной группами в частоте лейко-нейтропений и анемий I–III степени на момент окончания облучения, хотя после первого этапа

ДЛТ на первичный очаг при суммарных дозах 30Гр соответствующие показатели в основной группе значимо превосходили таковые в контрольной — $25,2 \pm 4,8\%$ против $15,6 \pm 3,4\%$ соответственно. Частота тромбоцитопений при консервативном варианте лечения в основной группе значимо превосходила таковую при послеоперационной лучевой терапии на протяжении всего периода облучения, составив $8,5 \pm 2,9\%$ против $3,3 \pm 1,4\%$ на СОД30Гр и $11,7 \pm 3,3\%$ против $4,6 \pm 1,7\%$ по окончании лечения соответственно ($P \leq 0,05$); значимых различий между основной группой и контрольной группой не выявлено.

Нивелирование различий мы связываем в первую очередь с изменением подходов к терапии сопровождающей в период лучевой терапии в основной группе, ориентированной на профилактику прогнозируемых осложнений, с использованием как медикаментозных, так и немедикаментозных способов коррекции. Для профилактики гематологических осложнений в курс сопроводительной терапии включались иммуномодуляторы (полиоксидоний, галавит), в том числе в форме суппозитория с трансвагинальным и трансректальным путями введения, а также поддерживающие дозы кортикостероидов краткими — до 5–7 дней — курсами.

При указании в анамнезе у больной на наличие нейтропении \geq II степени, в первую очередь вследствие проведенного ранее лечения цитостатиками, мы использовали с профилактической целью препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстим). Режим введения: еженедельные однократные профилактические инъекции на протяжении всего курса лучевой терапии, подкожно в стандартной дозе для однократного введения, не ранее чем через 24 ч после окончания предыдущего и не позднее чем за 24 ч до предстоящего сеанса облучения. Из немедикаментозных вариантов терапии предпочтение отдавали комплексной озон-лазерной терапии, методики и результаты изолированного применения которой излагались нами ранее [6, 14].

Мы не отметили негативного влияния многокомпонентного лечения на частоту и интенсивность реакций со стороны слизистых и кожных покровов: их частота в основной группе была значимо ниже, чем в контрольной, что отражает отмечаемые большинством радиологов преимущества визуально-контролируемой лучевой терапии в предотвращении поверхностных реакций при фотонном облучении на мегавольтных линейных ускорителях электронов (ЛУЭ) по сравнению с традиционной гамма-терапией [9, 14, 16]. Снижению частоты эпителиитов и мукозитов при облучении пациенток с онкогинекологической патологией также способствуют регулярные аппликации после сеанса лучевого лечения мазевых форм препаратов, усиливающих регенерацию тканей (метилурацил, пантенол, бепантен).

Осложнения со стороны мочевых путей несколько чаще регистрировались в основной группе, преимущественно у больных, получавших лечение цитостатиками. Однако при углубленном анализе значимые различия

между подгруппами с/без применения ПХТ отмечены только в частоте циститов/уретритов III степени ($10,6 \pm 3,2\%$ против $2,6\%$) и ХПН необструктивного характера I–II степени ($16,0 \pm 3,8\%$ против $3,9 \pm 1,6\%$). Различия между основной и контрольной группами статистически не значимы, что демонстрирует, с одной стороны, аддитивность токсического воздействия использованных режимов ПХТ и облучения мочевыводящих путей, а с другой — иллюстрирует позитивное влияние индивидуального планирования лучевого лечения на основе принципов визуально-контролируемой лучевой терапии в отношении органов риска, способного до определенной степени компенсировать этот аддитивный эффект.

Для профилактики осложнений со стороны верхних и нижних мочевыводящих путей в общий комплекс сопроводительной терапии на протяжении всего курса облучения и в течение 4–6 недель после его окончания мы широко использовали фитоуросептики (урологический сбор, канефрон, цистон, леспенефрил) в стандартных терапевтических дозах, с длительностью применения не более 30–40 дней. Такого рода профилактические мероприятия особенно актуальны при хронических заболеваниях мочевых путей и у пациенток с установленными мочеточниковыми стентами на фоне проводимой лучевой терапии. При подборе антибактериальной и уросептической терапии очень важен индивидуальный подход, поэтому всем больным до начала лечения необходимо выполнять бакпосев со слизистых половых путей и ПЦР-диагностику мочи.

Многокомпонентное лечение, в том числе с применением цитостатиков, в основной группе больных не оказало значимого негативного влияния на частоту гастро-интестинальных осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ на фоне последующего облучения. Отсутствие значимых различий в частоте этих осложнений между основной и контрольной группами мы связываем с позитивным влиянием индивидуального планирования параметров облучения и интенсификацией терапии сопровождения, с акцентом на профилактический ее этап, начиная с первых сеансов лучевой терапии. Сопроводительный комплекс обязательно должен включать эубиотики, с переходом к препаратам с антидиарейным эффектом по мере набора поглощенной дозы. Важное значение при первых симптомах нарушения функций кишечника имеет также нутритивная поддержка специализированными энтеральными смесями, с индивидуальным подбором продукта, исходя из соматического статуса пациентки.

Облучение парааортальной зоны требует соблюдения особого диетического режима для восполнения недостатка естественных питательных элементов с помощью сбалансированных энтеральных смесей, с обязательным включением в сопроводительный комплекс гастропротекторов различного механизма действия (омепразол, H2-блокаторы гистаминовых рецепторов, обволакивающие средства), антиэметиков центрального действия

Опухоли шейки матки

(латран, зофран, китрил). Помимо прочего, применение жидких гастропротекторов (альмагель, фосфалогель, маалокс) и специализированных питательных коктейлей позволяет успешно проводить лечение при заполнении полых органов, входящих в зону расширенного облучения.

Сопроводительный комплекс оказал значимое позитивное влияние и на частоту осложнений со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (энтероколитов, ректитов) при послеоперационных вариантах облучения в основной группе по сравнению с контрольной — $11,2 \pm 2,6\%$ против $21,9 \pm 4,2\%$ ($P=0,036$). В то же время при консервативном лечении в основной группе на всех этапах мониторинга наблюдался рост частоты энтероколитов и ректитов в процессе лучевого лечения по сравнению с контрольной группой, причем наиболее существенные различия отмечены для осложнений III степени, требовавших перерывов в лучевом лечении — $12,8 \pm 3,4\%$ против $1,0\%$ на СОД 30Гр от ДЛТ и $19,1 \pm 4,1\%$ против $2,1\%$ по окончании лечения соответственно ($P < 0,001$). Проведенный дополнительно индивидуальный анализ токсических реакций со стороны ЖКТ и мочевых путей на всех этапах лечения продемонстрировал рост частоты токсических проявлений у пациенток со II и выше степенью реакций в ходе неоадъювантной терапии, а также у больных, получавших симультанное химиолучевое лечение. Эти же тенденции сохранялись при анализе причин двукратного роста частоты гепатотоксичности в основной группе по сравнению с контрольной — $9,4 \pm 1,9\%$ против $4,3 \pm 1,7\%$.

Было отобрано 30 больных основной группы, которым двойным слепым методом в комплекс сопроводительной терапии был включен адеметионин (Гептрал®). Препарат применялся у пациенток с нарушениями функции печени I–II степени вследствие хронического воспалительного процесса или предшествующей терапии. Адеметионин — основной эндогенный донор метильной группы в биологических реакциях трансметилирования,

необходимый для синтеза нуклеиновых кислот и белка, играющий основную роль в синтезе полиаминов и являющийся источником цистеина, необходимого для образования глутатиона — важнейшего эндогенного гепатопротектора [12, 21, 23]. Мы изучили ряд работ отечественных и иностранных авторов, свидетельствующих о положительных терапевтических эффектах использования адеметионина при поражениях печени различной этиологии, в том числе вследствие применения цитостатиков [12, 21, 22, 23, 29]. Полиэтиологичный характер нарушений со стороны печени у больных основной группы позволил использовать Гептрал® в качестве этиотропной гепатопротекторной терапии.

Подгруппу сравнения составили 30 пациенток также основной группы, отобранных методом подбора пар, не получавших гепатопротекторную терапию. Подгруппы были сопоставимы по возрасту, спектру, стадиям и методам лечения онкологических заболеваний, характеру, дозам и объемам лучевого воздействия; среди леченых не было пациенток с метастатическим поражением печени и органов ЖКТ. На момент начала лучевого лечения печеночные пробы были в пределах нормы у 44 (73,3%) больных обеих групп; у 16 (26,6%) пациенток были признаки нарушений функции печени I степени со средними значениями АСТ — $62,4 \pm 6,3$ Е/мл, АЛТ — $77,2 \pm 8,2$ Е/мл. В исследуемой подгруппе на фоне лучевого лечения пациентки получали 10 ежедневных инфузий Гептрала® в дозе 800 мг, затем переходили на пероральный прием таблетированной формы препарата по 400 мг два раза в день до окончания курса лучевой терапии. Уровни трансаминаз, прямого и связанного билирубина, щелочной фосфатазы контролировались еженедельно в обеих подгруппах, оценивались также общее состояние больных в процессе лечения, степень астенизации, необходимость дополнительной инфузионной, дезинтоксикационной терапии, наличие перерывов

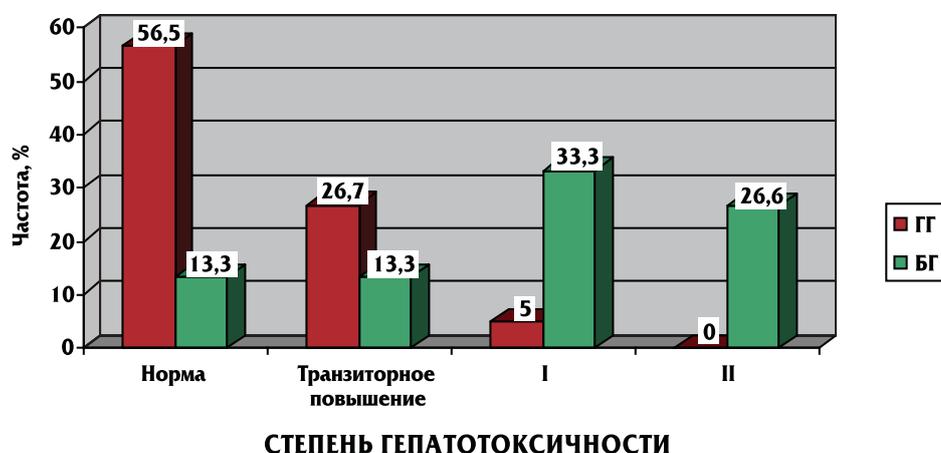


Рис. 1. Сравнительная характеристика частоты и степени гепатотоксичности на момент окончания лучевого этапа лечения у онкогинекологических больных, получавших (ГГ) и не получавших (БГ) терапию Гептралом®.

в лечении, обусловленных нарастанием степени печеночной недостаточности.

По результатам сравнительного анализа в целом подгруппа больных, получавших Гептрал®, характеризовалась достоверно лучшей переносимостью лучевого лечения (рис. 1): запланированный курс без дополнительных перерывов был проведен у всех 30 больных.

Нормальные уровни печеночных проб сохранялись на протяжении всего курса лечения у 17 (56,7%) больных. У 8 (26,7%) пациенток транзиторное повышение отмечалось в среднем не более, чем на 15%, с последующей нормализацией показателей АСТ, АЛТ и их соотношения к концу курса. Нарастания степени печеночной недостаточности в подгруппе больных, получавших курс

Таблица 2

Спектр и частота ранних осложнений противоопухолевого лечения, регистрируемых у больных в основной и контрольной группах

Вид осложнения (орган, ткань)	Частота осложнений, абс., %±р, %	ОСНОВНАЯ ГРУППА N=821	КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА N=628
Гематологические: лейкопения, нейтропения	I-II	13,8±2,2	16,7±3,8
	III	1,6±0,8	1,1
	IV	-	-
Анемия	I-II	16,3±2,4 ¹	5,2±2,3
	III	-	-
	IV	-	-
Тромбоцитопения	I-II	4,5±1,3	3,1
	III	-	-
	IV	-	-
Мочевыделительная система: небактериальный цистит, уретрит	I-II	9,3±1,9	17,7±3,9
	III	1,6	-
	IV	-	-
Почки: почечная недостаточность	I-II	3,3±1,1	1,1
	III	-	-
	IV	-	-
Гастро-интестинальные: верхние отделы ЖКТ (анорексия, тошнота)	I-II	11,4±2,0	7,3±2,7
	III	-	-
	IV	-	-
нижние отделы ЖКТ (энтероколит, ректит)	I-II	19,9±2,5 ¹	15,6±3,7
	III	2,8±1,1	-
Печень: печеночная недостаточность	I-II	3,3±1,1	2,1±1,5
	III	-	-
	IV	-	-
Кожа, слизистые: эпителиит, эпидермит	I-II	19,5±2,5 ¹	30,2±4,7
	III	0,8 ¹	-
	IV	-	-

* N — число больных в подгруппе лечения, % ±р, %-выборочная доля и стандартная ошибка доли в %, ¹ — значимые различия с контрольной группой (P≤0,05), ² — значимые различия между подгруппами в основной группе (P≤0,01).

терапии Гептралом® на фоне облучения, не отмечено; средние показатели АСТ у 5 (16,6%) пациенток с признаками гепатотоксичности I степени на момент окончания лучевого лечения составили $46,7 \pm 5,8$ Е\мл, АЛТ — $48,3 \pm 7,3$ Е\мл. Побочных реакций, связанных с приемом препарата, не зафиксировано.

В группе сравнения нормальные уровни печеночных проб сохранились на протяжении всего курса лучевого лечения только у 4-х (13,3%) больных; у 4-х (13,3%) пациенток отмечено транзиторное повышение трансаминаз в среднем на 24,8%, с последующей нормализацией показателей к концу курса облучения на фоне дезинтоксикационной терапии. С признаками гепатотоксичности I степени закончили курс лучевой терапии 14 (33,3%) больных, II степени — 8 (26,6%) пациенток, причем 3-м (10%) больным потребовались незапланированные перерывы в лечении в связи с нарастанием печеночной недостаточности, подъемом уровня трансаминаз выше 200 Е\мл при выраженной астенизации II–III степени. Различия статистически значимы ($P < 0,05$).

Вышеописанные тенденции в течение токсических реакций имели соответствующее отражение и при анализе ранних осложнений на сроке 90–100 дней после окончания лечения (табл. 2). На этом этапе отмечена положительная динамика в течение всех токсических реакций, отмечавшихся на момент окончания лучевого лечения, с регрессией их частоты и степени тяжести при отсутствии достоверных различий ($P > 0,1$) между основной и контрольной группами с учетом большинства видов осложнений.

При углубленном сравнительном анализе обращала на себя внимание замедленная реконвалесценция

больных, получавших симультанное химиолучевое лечение с применением цисплатина в сочетании с 5-фторурацилом, капецитабина, иринотекана. Так, только при этом варианте многокомпонентного лечения спустя три месяца после его окончания у 13 (1,6%) больных регистрировались явления цистита/уретрита III степени, требовавшие интенсивной восстановительной терапии, включая интервенционные вмешательства; у 23 ($2,8 \pm 1,1$ %) больных сохранялись явления энтероколита III степени. Небольшое число наблюдений не позволяет установить достоверно степень корреляции указанных параметров с вариантом терапии и схемой ПХТ, однако акцентирует внимание на ведущем значении профиля токсичности используемого цитостатика в многокомпонентном лечении гинекологического рака с применением ПХТ.

Подводя итоги, подчеркнем, что современная тактика лечения онкогинекологических заболеваний во многих случаях заключается в применении высокоагрессивных многокомпонентных методов с высоким потенциальным риском аддитивных побочных эффектов. Поэтому профилактика осложнений на лучевом этапе должна включать рациональное пространственное дозиметрическое планирование, оптимальные дозо-временные соотношения, разумный подход к выбору схем лекарственной терапии, объемов хирургических вмешательств базирующийся на четком представлении о возможностях химиотерапии и операции в каждом конкретном случае, а также своевременную коррекцию сопутствующей патологии и обязательное применение комплексной сопроводительной терапии медикаментозного и немедикаментозного характера.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аирафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И., Добровольская Н.Ю. Хирургический этап как один из основных компонентов в комплексном лечении рака шейки матки IIb–IIIb стадии // Российский онкологический журнал. 2007. № 3. С. 21–25.
2. Бардычев М.С. Лучевые повреждения: В кн.: Лучевая терапия злокачественных новообразований / Под ред. Е.С.Киселевой. М.: Медицина, 1996. С. 437–459.
3. Важенин А.В., Жаров А.В., Шимоткина И.Г. Актуальные вопросы клинической онкогинекологии: Практическое руководство. М.: Стром, 2010. С. 6–30.
4. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии: СПб., 2002.
5. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007г. // Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. 17. 3(1). С. 156.
6. Каприн А.Д., Титова В.А., Крейннина Ю.М., Костин А.А. Урологические осложнения в онкогинекологической практике: диагностика, интервенционная и консервативная коррекция. М. 2011.
7. Козаченко В.П. Клиническая онкогинекология. М: Мед. 2005.
8. Костромина К.Н. Современное состояние и перспективы развития лучевой терапии гинекологического рака // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2001. 46. № 1. С. 48–51.
9. Крикунова Л.И., Мкртчян Л.С., Шентерева Н.И., Сыченкова Н.И. Лучевая терапия в онкогинекологии: В кн.: Терапевтическая радиология: Руководство для врачей / Под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. М.: ООО «МК», 2010. С. 347–383.
10. Кузнецов В.В., Козаченко В.П., Баринов В.В. и др. Злокачественные новообразования женской репродуктивной системы. В кн.: Энциклопедия клинической онкологии: Руководство для практических врачей. М.: РЛС-2005. С. 398–454.
11. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. 2 изд., доп. М.: Практическая медицина, 2005.

12. Снеговой А.В., Манзюк Л.В. Эффективность Гептрала® в лечении печеночной токсичности, обусловленной цитостатической химиотерапией // Фарматека. 2010. № 6. С. 1–5.
13. Титова В.А., Харченко Н.В., Столярова И.В. Автоматизированная лучевая терапия злокачественных опухолей женской половой системы. М., Медицина, 2006.
14. Титова В.А., Столярова И.В., Крейнина Ю.М. Современные технологии комплексного лечения рака эндометрия. М.-СПб.: Фолиант, 2012.
15. Davila M., Bresalier R.S. Gastrointestinal complications of oncologic therapy // *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008. 5(12). P. 682–96.
16. Dawson L.A., Sharpe M.B. Image-guided radiotherapy: rationale, benefits, and limitations // *The Lancet*. 2006. 17. P. 848–59.
17. Fowler J., Tome W., Fenwick J. et al. A challenge to traditional radiation oncology // *Int J Radiat oncol Biol Phys*. 2004. 60. P. 1241–56.
18. Gaffney D. Gynecological Radiotherapy Toxicity: Promises and Perils [Электронный ресурс] // 2009 ABS School of GYN Brachytherapy. Chicago, 2009. Режим доступа: www.americanbrachytherapy.org/meetings/index.cfm.
19. Gerbaulet A., Putter R., Mazon J., Meertens H., van Limbergen E. The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy // Leuven, Belgium. 2002. 680 p.
20. Green J., Kirwan J., Tierney J. et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005. № 3.
21. King P.D., Perry M.C. Hepatotoxicity of chemotherapy // *The Oncologist*. 2001. № 6. P. 162–76.
22. Larrey D. Drug-induced liver diseases // *J. Hepatol*. 2000. № 32. P. 77–88.
23. Paul D. Hepatotoxicity of chemotherapy // *The Oncologist*. 2001. № 6. P. 162–76.
24. Lhomme C., Fumoleau P., Fargeot P., Krakowski Y. et al. Results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer. Early Clinical Studies Group Phase II Trial of First-Line Irinotecan in Patients With Advanced or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix // *J Clin Oncol*. 1999. № 17. P. 3136–3142.
25. Long H., Bundy B, Grendys C. et al. Randomized Phase III Trial of Cisplatin With or Without Topotecan in Carcinoma of the Uterine Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol*. 2005. № 23(21). P. 4626–4633.
26. Lopez-Graniel C., Reyes M., Chanona G. et al. Type III radical hysterectomy after induction chemotherapy for patients with locally advanced cervical carcinoma // *Int J Gyn Cancer*. 2001. № 11. P. 210–217.
27. Naumann R., Higgins R. The use of adjuvant radiation therapy by members of the Society of Gynecological Oncologists // *Gyn Oncol*. 1999. № 75(1). P. 4–9.
28. Monk B.J., Huang H.Q., Cella D., Long H.J. III. Quality of life outcomes from a randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in advanced carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study // *J Clin Oncol*. 2005. № 23. P. 4617–25.
29. Pessayre D., Larrey D., Biour M. Drug-induced liver injury // *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, 2nd edn. Oxford University Press. 1999. № 2. P. 1261–315.
30. Pizzolato J.F., Saltz L.B. The camptothecins // *Lancet*. 2003. № 361. P. 2235–42.