

## НАШ ДОСВІД ЛІКУВАННЯ ОНКОТОЛАРИНГОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ З ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ

*ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України»  
(дир. – академік НАМНУ, проф. Д.І. Заболотний)*

На ефективність протипухлинної терапії онкоотоларингологічних хворих суттєво впливають супутні захворювання шлунково-кишкового тракту, печінки, підшлункової залози, які інколи не дають можливості провести заплановане лікування належним чином.

Високодозна хіміотерапія (ХТ), як правило, дає побічні ефекти у онкохворих. Проте широке використання ХТ, згідно з протоколами лікування, продиктоване необхідністю боротьби з раковою хворобою. І у випадках, коли призначення ХТ є необхідністю, у пацієнтів слід застосовувати профілактично-лікувальні заходи по відношенню до тих органів, які найбільше зазнають агресивного впливу ХТ.

До числа найбільш типових ускладнень ХТ належать реакції верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, печінки, підшлункової залози, які проявляються у вигляді нудоти, блювання, болю, і частіше за все зустрічаються при високих дозах ХТ. Функціонування печінки, підшлункової залози і жовчного міхура тісно пов'язане з функціонуванням травного тракту. Печінка виконує багато функцій, зокрема і утворення травного секрету – жовчі. Жовчний міхур накопичує і концентрує жовч. Підшлункова залоза утворює травний сік, що містить високоактивні ферменти. Жовч і підшлунковий сік, багатий на різні ферменти (амілаза, ліпаза, трипсин та ін.), виділяються у 12-палу кишку і мають важливе значення для нормального травлення. А отже, порушення у роботі одного органа призводить до проблем у всій травній системі [1].

При використанні ХТ відбувається токсичне ураження підшлункової залози з порушенням секреторної функції і активності її ферментів, що призводить до такого захворювання, як панкреатит. Хронічний панкреатит характеризується рецидивуючим перебігом і поступовим заміщенням паренхіми органа сполучною тканиною, а відтак зниженням його екзо- і ендогенних функцій. Хронічний панкреатит поділяють на первинний і вторинний. Вторинний може бути пов'язаний із захворю-

ваннями шлунка, печінки, жовчного міхура та жовчовивідних шляхів.

Основним механізмом розвитку захворювання є активація ферментів у паренхімі підшлункової залози, внаслідок чого власними протеолітичними і ліполітичними ферментами пошкоджується тканина залози. Активація ферментів спричиняється рефлюксом жовчі у протоки підшлункової залози (при захворюваннях жовчовивідних шляхів), потраплянням кишкового вмісту у протоки залози внаслідок збільшення внутрішньокишкового тиску (при захворюваннях 12-палої кишки).

Досить часто загострення хронічного панкреатиту супроводжується збільшенням печінки (реактивний гепатит), дисфункцією жовчовивідних шляхів, кишечника.

Важливою є проблема токсичного впливу ХТ на печінку, що викликає розвиток медикаментозних гепатитів, дистрофічних процесів в органі, загострення хронічних захворювань, геморагічні та інші ускладнення. Крім того, в умовах печінкової недостатності небажана дія ХТ може призводити до подальшого порушення функцій гепатоцитів і створити загрозу виникнення печінкової коми.

Медикаментозний гепатит може проявлятися болем у правому підребер'ї, збільшенням печінки, іктеричністю слизової оболонки та шкіри. Інколи наявні лише симптоми сенсibiliзації організму (висипання, свербіння, артралгії, еозинофілія в крові). Визначається помірне підвищення активності АЛАТ, АсАТ.

Все це веде до порушень структурно-функціональної цілісності мембран гепатоцитів, матрицю яких складають фосфоліпіди. Впливаючи безпосередньо на цитоплазматичні і мітохондріальні мембрани гепатоцитів, ХТ уражає печінку, змінює внутрішньоклітинний метаболізм і структуру та викликає загибель клітини [2].

Слід зауважити, що будь-які, навіть мінімальні, зміни функції печінки, при дії небажаних факторів, в подальшому можуть призвести до досить серйозних наслідків [5].

У онкоотоларингологічних пацієнтів клінічний діагноз супутнього захворювання печінки та підшлункової залози визначався на основі анамнезу, клінічних, лабораторних, ультразвукових, КТ та МРТ методів дослідження.

При цьому оцінювалась наявність астеничного, больового, диспептичного, жовтушного синдромів, функціональний стан печінки та підшлункової залози за даними біохімічного дослідження (вивчався вміст білірубину, АлАТ, АсАТ, лужної фосфатази, холестерину, загального білка, цукру, тимолова проба) [6].

При клінічних і лабораторних ознаках печінкової недостатності (збільшення рівня білірубіна, активності трансаміназ, зміни холестерину, білкового обміну) та хронічного панкреатиту в крові відмічається помірна гіпохромна анемія, збільшення ШОЕ, нейтрофільний лейкоцитоз, гіпроотеїнемія, диспротеїнемія (за рахунок зростання вмісту глобулінів); підвищення рівня прямого і непрямого білірубину у разі приєднання механічної жовтухи, а також рівня ліпази, амілази, трипсину та їх інгібіторів, лужної фосфатази, а тому слід призначати гепатопротекторні та ферментні препарати.

При ураженні печінки застосовуються есенціальні фосфоліпіди, які виконують ряд функцій, зокрема гепатопротекторну, стимулюють синтез ендогенних фосфоліпідів, відновлюють мембранні структури клітин печінки, модулюють імунологічні реакції на клітинному рівні.

Фосфоліпіди являються високоспеціалізованими ліпідами, які входять до компонентів клітинних мембран і мембранних структурних елементів клітин, зокрема мітохондрій. Головною їх функцією є формування подвійного ліпідного шару в мембранних клітинах.

Крім того, фосфоліпіди виконують в організмі людини й інші численні функції, до основних з яких належить: структурна (клітинні мембрани на 2/3 складаються з фосфоліпідів), а також стимуляція активності ферментних систем, участь в молекулярному транспорті, поділ і диференціювання клітин [4].

Застосування есенціальних фосфоліпідів є патогенетично обґрунтованим, бо вони мають позитивний вплив на метаболізм білків і ліпідів та підвищують детоксикаційну функцію печінки [3].

Фосфоліпіди беруть участь у відновленні і збереженні клітинної структури печінки і фосфоліпідозалежних ферментних систем. Есенціальні фосфоліпіди сприяють відновленню і збереженню клітинної структури печінки, її фосфоліпідозалежних ензиматичних систем; зменшенню рівня її енерговитрат; нормалізації функції печінки і ферментної активності гепа-

тоцитів; покращанню та нормалізації метаболізму нейтральних жирів і холестерину, обміну ліпідів, білків, детоксикаційної функції; стабілізації фізико-хімічних властивостей жовчі; уповільненню формування сполучної тканини в печінці [9].

При дефіциті фосфоліпідів відбувається порушення ліпідного обміну, що призводить до жирової дистрофії печінки. Завдяки своїм якимось фосфоліпіди викликають регенерацію клітинних мембран [10].

При ураженні печінки застосування есенціальних фосфоліпідів дозволяє знизити рівень печінкових ферментів (АСТ, АЛТ, ГГТ) і послабити перекисне окислення ліпідів, що свідчить про зменшення мембранних уражень; знизити або усунути жирову інфільтрацію гепатоцитів і прискорити їх регенерацію, стримувати розвиток фіброзу в тканинах печінки [8].

На фоні прийому есенціальних фосфоліпідів швидше купірується синдром правого підбер'я й диспепсичний синдром.

Зважаючи на те, що сучасна ХТ не являється безпечною для хворих, у випадку її проведення необхідно призначати гепатопротектори для попередження ускладнень з боку печінки та поліферментні препарати з метою корекції секреторної недостатності підшлункової залози.

Препарат «Енерлів» є одним з гепатопротекторів, активною речовиною якого слугують знежирені, збагачені фосфоліпіди із соєвих бобів, до складу котрих входить не менше 60% полінасиченого фосфодитилхоліну. Препарат випускається в желатинових капсулах, 1 капсула включає 300 мг есенціальних фосфоліпідів. На відміну від інших представників цієї групи, енерлів не має барвників, детергентів та смакових додатків [8].

В ході наших досліджень препарат «Енерлів» призначався по 2 таблетки 3 рази на день до їжі в добовій дозі 1800 мг на протязі 1 міс. У всіх пацієнтів на початку і при закінченні курсу терапії, крім загальних аналізів, виконувались печінкові проби (аланінамінотрансфераза, аспаратамінотрансфераза,  $\gamma$ -глутамілтрансфераза, лужна фосфатаза, загальний, прямий і непрямий білірубін) і визначались показники ліпідного обміну (загальний холестерин і тригліцериди). Також в кінці лікування додатково оцінювалась переносимість проведеної ХТ, а саме: негативні прояви з боку шлунково-кишкового тракту, печінки та підшлункової залози.

В контрольній групі (20 пацієнтів), у котрих проводилась неoad'ювантна ХТ, не було можливості застосовувати есенціальні і ферментні препарати, тому з перших днів здійснен-

ня ХТ відмічався диспепсичний синдром і зміни біохімічних показників крові. Симптоми з боку підшлункової залози полягали у порушенні процесу травлення: больовий синдром різної інтенсивності, здуття, бурчання у животі після прийому їжі; порушення дефекації (чергування закрепів і проносів) і втрати маси тіла.

В основній групі (30 хворих) під час неoad'ювантної таксано- та платинотерапії виконувався лікарський супровід енерлівом і пангролом.

На фоні прийому енерліву покращилися показники ліпідного обміну, а також стабілізувалися й інші показники функціонального стану печінки. Так, нормалізувались рівні білірубину, трансамінази,  $\gamma$ -глутамілтрансферази і лужної фосфатази. Після лікування пангролом спостерігалось поліпшення загального стану пацієнтів, нормалізація рівня ферментів у крові.

Терапевтичний ефект препаратів визначався за динамікою суб'єктивних показників, об'єктивних симптомів і параметрів функціонального стану печінки та підшлункової залози. Суттєвий ефект енерліву і пангролу виявлено на підставі аналізу динаміки скарг та клініч-

них симптомів: вже на 10-й день застосування препаратів в основній групі спостерігалось покращання суб'єктивного стану хворих, а нормалізація всіх показників відбулася на 25-й день лікування.

При проведенні досліджень дії препарату «Енерлів» на організм вивчено, що він нормалізує ферментативну активність гепатоцитів та сприяє регенерації клітин печінки.

При використанні препарату «Енерлів» в комплексному лікуванні онкологічних хворих з супутньою патологією печінки швидше нормалізувався рівень білірубину, трансамінази, показники тимолової проби, лужної фосфатази, загального білка, що вказувало на покращання функції печінки і свідчило про високу терапевтичну ефективність енерліву. Отже, при лікуванні онкоотоларингологічних пацієнтів з супутніми захворюваннями печінки у якості гепатопротекторного засобу рекомендується застосування препарату «Енерлів», який є сучасним вискоелективним гепатопротектором, що складається з есенціальних фосфоліпідів, і дозволяє попередити побічні ураження печінки цитостатиками.

1. Блюгер А.Ф., Майоре Ф.Я. Биомембраны гепатоцитов и патология заболеваний печени. – Рига, 1986. – С.660-672.
2. Бреинг Ф. Клиника и терапия повреждения мембран печени. – Дюссельдорф, 2003. – 23 с.
3. Гундерманн К.Й. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2002. – №4. – С. 14.
4. Даценко З.М., Донченко Г.В., Шахман Е.В., Губченко К.М., Хмель Т.О. Роль фосфоліпідів у мембранах функціонально різних клітин та порушення антиоксидантної системи // Укр. біохім. журн. – 1996. – Т. 68, № 1. – С. 49-54.
5. Подымова С.Д. Болезни печени: 3-е изд. – М.: Медицина, 1998. – 704 с.
6. Чернышев А.Л., Мельников В.Л. Диагностические тесты при заболеваниях органов пищеварения. – Пенза: ПГУ, 2005. – 228 с.
7. Шульпекова Ю.О. Эссенциальные фосфолипиды в лечении заболеваний печени // Med-LinKS.Ru. rmj.ru.
8. Clemmensen J.O., Hoy C.E., Jeppesen P.B., Ott P. Plasma phospholipid fatty acid pattern in severe liver disease // J. Hepatol. – 2000, Mar. – 32(3). – 4817.
9. Huang Y.S., Chern H.D., Su W.J. et al. Cytochrome P 450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis // Hepatology. – 2003. – Vol. 37, №4. – P. 924-930.
10. Oneta C.M., Mak K.M., Lieber C.S. Dilinoleoylphosphatidylcholine selectively modulates lipopolysaccharide-induced Kupffer cell activation // J. Lab. Clin. Med. – 1999. – Nov. 134(5). – 46670.

Надійшла до редакції 30.05.11.

© В.В. Паламарчук, 2011