

Отже, отримані результати засвідчують, що використання гамма-лазероманітної терапії за пропонуваною схемою приводить до більшого зниження активності трипсиноподібних протеїназ і зниження рівня α_1 -ІІІ у сироватці крові хворих. Нормалізацію рівнів основних показників протеїназ-інгібіторної системи можна розцінювати як позитивний чинник, який свідчить про ефективність виконуваної терапії.

Подальше вивчення ролі окремих компонентів протеїназ-інгібіторної системи у процесі протипухлинної терапії дозволить обґрунтувати можливість використання їх визначення для оцінки ефективності здійснюваного лікування.

Діагностична інформація, яку отримують при контрольному КТ-дослідженні, дозволяє об'єктивно оцінити результати променевого лікування в цього важкого контингенту хворих.

Використання пропонованої схеми радіомодифікації при ПТ РГ значно підвищує ефективність виконуваного лікування за показниками як безпосередніх, так і віддалених результатів, перешкоджає розвитку пізніх променевих уражень, істотно скорочує терміни перебування хворих у стаціонарі, поліпшує якість життя.

Література

1. Киселева Е.С., Голдобенко Г.В., Канаев С.В. и др. Лучевая терапия злокачественных опухолей / Под ред. Е.С.Киселевой. — М.: Медицина, 1996. — С. 116–129.
2. Андреев В.Г., Мардынский Ю.С. Лучевое и комбинированное лечение рака гортани. — М.: Медицина, 1998. — 116 с.
3. Панкратов В.А., Андреев В.Г., Рожнов В.А и соавт. // Сибир. онкол. журн. — 2007. — № 1. — С.18–22.
4. Кринская А.В., Пасхина Т.С. Количественное определение калликрейна и калликрейногена в сыворотке (плазме) крови человека // Совр. метод. биохим. — М.: Медицина, 1977. — С. 163–170.
5. Оглоблина О.Г., Платонова Л.В., Мясникова Л.В., Лившиц М.Б., Пасхина Т.С. // Вопр. мед. химии. — 1980. — № 3. — С. 387–392.
6. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. // Там же. — 1979. — № 4. — С. 494–499.
7. Переводчикова Н.И. // Тер. архив. — 1996. — № 10. — С. 37–41.

В.Ф. Почерняєва, А.В. Чорнобай, Л.О. Лимар

ДП «Державний фармакологічний центр МОЗ України», Київ,

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава,

Полтавський обласний клінічний онкологічний диспансер

Гепатопротектори в терапії супроводу онкологічних хворих

Hepatoprotectors in accompanying therapy of cancer patients

Summary. The authors analyze the mechanisms of liver lesion at chemoradiation therapy. Clinical manifestations of liver lesions with the drug were determined. The criteria of its assessment and diagnosis principles are described. It is recommended to administer hepatoprotectors at chemoradiation therapy.

Key words: chemoradiation therapy, liver, lesions, diagnosis, treatment.

Резюме. В работе анализируются механизмы повреждения печени при проведении химиолучевой терапии. Определены

клинические проявления лекарственного повреждения печени, даны критерии его оценки и принципы диагностики. Даны рекомендации назначения гепатопротекторов при проведении химиолучевой терапии.

Ключевые слова: химиолучевая терапия, печень, поражения, диагностика, лечение.

Ключові слова: хемопроменева терапія, печінка, ушкодження, діагностика, лікування.

Подальше підвищення ефективності хемопроменевої терапії обмежене токсичністю її дії. З огляду на це розробка і клінічне використання лікарських засобів, які зменшують токсичність цитостатиків та ушкоджувальної дії іонізуючого випромінювання (ІВ) на організм без зниження їх протипухлинного ефекту, є актуальною проблемою сучасної онкології.

У розробці подібних препаратів необхідно виділити спільні для цитостатиків та ІВ ефекти, визначальні для механізму цитотоксичної дії променевої і хемотерапії.

На модельних системах було показано, що іонізувальна радіація сприяє утворенню радикалів ненасичених жирних кислот, які з киснем дають перекисні радикали, що реагують з негативними жирними кислотами і утворюють гідроперекиси, тобто ініціюється ланцюгова реакція окиснення у присутності кисню. Взаємодія радикалів може сприяти утворенню полімерів ліпідів, білок-ліпідних «зшивок», призводячи до порушення ліпідів біомембран. Спричинене опроміненням підвищення концентрації у тканинах вільних радикалів (ВР) та ініціація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) призводять до ушкодження клітинних мембран і гальмування синтезу ДНК, через що, вочевидь, пригнічується проліферація [1].

Експериментальні дослідження механізмів токсичної дії хемопрепаратів на організм дозволили встановити, що спільним механізмом ушкоджувальної дії цитостатиків (даунамідин, адриаміцин, циклофосфан, мітомідин, цисплатин та ін.) також є ініціація вільнорадикального окиснення і ПОЛ з наступним ушкодженням клітинних мембран та ДНК.

Основний удар завдається печінці, як основній ланці біотрансформації ксенобіотиків та метаболізму радіоактивних. За даними офіційної медичної статистики, приблизно 2–3 % гострих захворювань печінки пов'язані з впливом хемічних сполук.

Цитостатики належать до отрут прямої дозозалежної гепатотоксичної дії III класу токсичності. Більшість протипухлинних засобів блокують поділи клітин у всіх локусах організму, особливо в тих, де відбувається активна проліферація: в пухлині, червоному кістковому мозку, ростовому шарі шкіри та в епітелії кишечника, у периферичних гепатоцитах. Цей процес знижує кількість нових гепатоцитів і ослаблює функції печінки. Головна мішень гепатотоксичності на клітинному рівні — це мітохондріальний апарат, дисфункція якого визнана визначальною в реалізації гепатотоксичності; відбувається порушення енергоутворення, руйнування цитоскелета і виведення кальцію. Безпосередньою причиною некрозу є окиснювальний стрес, посилення процесів ВР ПОЛ з ушкодженням мембран і формуванням велетенських мітохондрій. Альдегіди — продукти ПОЛ — здатні активувати

зірчасті клітини печінки, які є основними продуцентами колагену. Внаслідок цих ушкоджень виникають фібрози, апоптози, дистрофії, запалення у вигляді різних гепатопатичних синдромів. Виникає медикаментозний гепатит, подібний до алкогольного або хемічного. Внаслідок зниження проліферативної здатності печінки клітини, які загинули, не замінюються гепатоцитами, а замість них відкладаються волокна сполучної тканини (фіброз) [2, 3].

Унаслідок ушкодження печінки гальмуються всі її функції і, особливо, детоксикаційна. Цитостатики блокують функцію детоксикації і регенерації клітин, а це спричиняє накопичення ЛЗ і посилення ушкоджувальної дії на печінку.

Особливу увагу стосовно гепатотоксичності необхідно звернути на 6-меркаптопурин, метотрексат, циклофосфан, адриаміцин та інші протипухлинні антибіотики.

У генезі гепатопатій виділяють три компоненти: зниження специфічної функції гепатоцитів; порушення гемодинаміки; порушення виділення жовчі. В результаті формуються такі варіанти порушень печінки [2–4]: гепатоцелюлярний варіант (підвищена Ал АТ); холестатичний (підвищена лужна фосфатаза ЛФ); змішаний (підвищена ЛФ+підвищена Ал АТ).

Частота гепатотоксичних реакцій різна. Вона залежить не тільки від потенціалу гепатотоксичності препарату, але й від спектра його медичного використання і факторів ризику.

Чинники, які визначають реакцію печінки на ліки:

- генетична схильність;
- вік, стать;
- трофологічний статус;
- вагітність;
- доза і тривалість прийому препарату;
- медикаментозні взаємодії;
- поліморфізм ферментів;
- фонове захворювання печінки;
- фонове системне захворювання.

Вірусна інфекція відіграє значну роль у розвитку патологічних змін у печінці, ризик розвитку яких зумовлений частим переливанням компонентів крові при використанні цитостатиків. Наявність вірусної інфекції може суттєво ускладнити проведення поліхемотерапії (ПХТ) й призвести до розвитку тяжких наслідків.

Зокрема, частість вірусних гепатитів В і С до початку лікування гемабластозу складає 5,9 %, у період ремісії після проведення ПХТ — 18,5 %, а у віддаленому періоді лікування 72 % [4, 5].

Ушкодження печінки разом із запальними змінами жовчних шляхів можуть розвинути і при інших вірусних інфекціях, зокрема, герпетична і цитомегаловірусна. Меншою мірою ці ускладнення характерні для вартіцелла-зостервірусної, аденовірусної та ентеровірусної інфекції. Відповідно, віруси-збудники цих інфекцій не розглядаються як гепатотропні, але в імуноскомпрометованих осіб (до таких можна віднести майже всіх хворих онкологічного профілю) саме вони відіграють провідну роль у розвитку патологічного процесу в печінці і можуть спровокувати форми уш-

кодження як без жовтяниці, так і з нею.

Досі не розроблено специфічних діагностичних тестів медикаментозного ураження печінки (МУП). Проте існують критерії її оцінки, які можуть бути використані у щоденній медичній практиці (American Association for the Study of Liver Diseases — Guidelines in the Recognition and Prevention of Hepatotoxicity in Clinical Practice, 2001) [6]:

часовий інтервал між прийомом препарату і розвитком гепатотоксичної реакції:

можливий — від 5 до 90 днів;

сумнівний — 90 днів і більше;

виключення альтернативної причини МУП шляхом ретельного обстеження, зокрема й біопсії печінки; перебіг реакції після скасування препарату:

«можливе МУП» — зниження рівня печінкових ферментів на 50 % від початкового протягом 8 днів;

«визначене МУП» — зниження рівня печінкових ферментів на 50 % протягом 30 днів — для гепатоцелюлярного і 180 днів — для холестатичного ураження печінки;

позитивна відповідь на повторне введення препарату — підвищення рівня ферментів у 2 і більше разів [5].

Припускаючи гепатотоксичність ЛЗ, необхідно насамперед провести дослідження функціональних проб печінки і правильно їх інтерпретувати. Найчастіше в діагностиці МУП доводиться звертати увагу на зміну величин таких показників, як рівні трансамінази і білірубину, оскільки доведено, що у разі підвищення рівня трансаміназ на 2–3 %, рівень білірубину перевищує 1,5 N («Нью's Law») [5].

Підтвердженням печінково-клітинної недостатності також буде підвищення рівнів трансаміназ, порушення екскреторної функції печінки — рівня білірубину, біліарної обструкції — рівня лужної фосфатази (ЛФ). Підвищення рівня трансаміназ (3N або вище), білірубину і ЛФ є підставою, за наявності сукупності анамнестичних даних, припустити МУП. Слід відзначити, що у деяких пацієнтів дані про МУП можуть включати тільки підвищення рівня білірубину без ознак біліарної обструкції (підвищення рівня ЛФ).

Оптимальним вважають проведення моніторингу функціональних проб печінки впродовж 2–4 тижнів. Істотне підвищення рівнів трансаміназ (у 8–10 разів і вище) вимагає контролю всіх параметрів гемостазу [5, 7].

Використання протипухлинних препаратів у 40–50 % випадків супроводжується розвитком гепатотоксичних реакцій. Ступінь гепатотоксичності визначається згідно рекомендаціям ВООЗ і NCIC (табл. 1).

Лікарська тактика при проведенні хемотерапії складається із заходів профілактики розвитку побічних реакцій з боку печінки і корекції токсичності, яка розвинулась, і вирішення питання про необхідність модифікації режиму хемотерапії.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, виділяють п'ять ступенів інтенсивності побічної дії протипухлинних препаратів, зокрема й проявів гепатотоксичності від 0 — відсутність проявів до 4 — печінкова кома. З урахуванням цього розроблено наступну корекцію

доз цитостатиків залежно від збереження функції печінки:

зменшення дози антрациклінів на 50 %, інших цитостатиків — на 25 % при підвищенні рівня загального білірубину в 1,26–2,50 разу, трансаміназ — у 2–5 разів.

Зниження дози антрациклінів на 75 %, інших цитостатиків — на 50% при підвищенні рівня загального білірубину в 2,6–5,0 разу, трансаміназ — у понад 5 разів.

При подальшому відхиленні лабораторних показників від нормального рівня рекомендується припинити протипухлинну терапію [17], як видно з табл. 2.

Гепатопротектори — це група лікарських засобів із різними механізмами дії, спрямованими на нормалізацію функціональної активності печінки, зниження активності процесів фібротизації, ініціювання репаративно-регенеративних процесів, відновлення гомеостазу та підвищення резистентності печінки до дії патогенних факторів: вірусних, хемічних, радіаційних, алкогольних, медикаментозних.

До гепатопротекторів належать препарати:

біофлавоноїдного походження (на основі розтопші плямистої, куркуми довгої, рутки лікарської, артишоку польового, філантусу — легалон, карсил, гепарсил, гепабене, гепатофальк планта, фебіхол, хофітол, піфламін);

фосфатидилхоліну (есенціале Н, ліволін форте, ліпін, ліолів);

препарати-донатори тіолових сполук (адеметіонін, гептрал, ліпоева кислота);

ті, які містять природні амінокислоти (глутаргін, цитраргінін, гепамерц, орнідетил);

препарати урсодезоксихолевої кислоти (урсофальк,

урсосан, урсохол);

синтетичні гепатопротектори (антраль, тіотріазолін, тіоктацид);

інгібітори функціональної активності купферівських клітин (бідеклол);

препарати з опосередкованим гепатопротекторним ефектом (лактолоза, вітаміни в лікувальних дозах, імуномодулятори, наприклад, галавіт);

гомеопатичні та антигомтоксичні (галстена, гепаркомполітум, хепель) [7–10].

У низці досліджень розглянуто роль ушкоджувальної дії вільних радикалів, продуктів перекисного окиснення ліпідів у патогенезі МУП, а також обґрунтовано можливість застосування препаратів антиоксидантної дії. Серед прямих класичних антиоксидантів виділяють ферментні та неферментні захисні системи: супероксиддисмутазу (СОД), каталазу, глутатіонпероксидазу, токоферол. До непрямих антиоксидантів належать вітаміни групи В, іони міді та заліза, каротини, каротиноїди, аскорбінова кислота, які стимулюють білоксинтетичні та енергетичні процеси, окисне фосфорилування в мітохондріях гепатоцитів, усувають гіпоксичні явища, мають імуномодулювальну активність. На сьогодні в Україні зареєстровано понад 80 різних препаратів, віднесених до групи гепатопротекторів. Загалом налічується 88 гепатопротекторів (297 торгових назв препаратів, які випускають 160 фірм виробників лікарських засобів). Найбільшу частку іноземних гепатопротекторних засобів традиційно виробляють фірми Німеччини та Індії [8, 9] (табл. 3).

Специфічного лікування МУП, заснованого на принципах доказової медицини, на жаль, не існує. Втім, при перших клінічних симптомах МУП найголовнішим є припинення прийому всіх препаратів. Проте якщо у пацієнта немає клінічних симптомів

Таблиця 1

Шкала гепатотоксичності (Common Toxicity Criteria NCIC)

Показник	Ступінь				
	0	1	2	3	4
Лужна фосфатаза	УМН	≤ 2,5 г вН	2,6-5,0г вН	5,1-20,0г вН	> 20,0г вН
Ал Ат	УМН	≤ 2,5 г вН	2,6-5,0г вН	5,1-20,0г вН	> 20,0г вН
Ас Ат	УМН	≤ 2,5 г вН	2,6-5,0г вН	5,1-20,0г вН	> 20,0г вН
Білірубін	УМН	—	< 5 г вН	1,5-3,0г вН	>3,0г вН
ЛДГ	УМН	≤ 2,5 г вН	2,6-5,0г вН	5,1-20,0г вН	> 20,0г вН
Клініка	—	—	—	Прекома	Печінкова кома

Примітка. УМН — у межах норми, вН — верхня межа норми.

Таблиця 2

Модифікація доз цитостатиків при порушенні функції печінки (таблиця Beretta, 1991)

Показник		Доксорубіцин	Даунорубіцин	Вінбластин Вінкрисдин Етопозид	Циклофосфамід метотрексат	5-ФУ	Паклітаксел (доза мг/м ²)	Доцетаксел (таксотер)
Білірубін (N)	Ас Ат, Од/л							
< 1,5	< 60	100%	100%	100%	100%	100%	< 135 мг/м ²	100%
1,5–3,0	60–180	50%	75 %	50%	100%	100%	< 75 мг/м ²	75 %
3,1–5,0	> 180	25 %	50%	відміна	75 %	100%	< 50мг/м ²	Відстрочення введення 2 тижні (75 %)
5,0		Відміна	Відміна	Відміна	Відміна	Відміна	Відміна	Відміна

Особливості використання гепатопротекторів у хворих із патологією печінки

Назва	Показання	Особливості
Ліпін,ліолів	Хронічні токсичні,вірусні гепатити; алкогольна хвороба печінки (всі стадії); цирози печінки	Обережно призначати хворим із холестаазом, внутрішньо № 10–20
Есенціале,ессель, ліволін	Хронічні токсичні гепатити; алкогольна хвороба печінки (стадія стеатозу,стеатогепатиту)	2–3 г на добу протягом 2–6 міс. Обережно хворим із холестаазом
Урсофальк (УДХК)	Хронічні гепатити із синдромом холестазу; ПБЦ; склерозівний холангіт; АГ; хронічний вірусний гепатит С	Доза при хронічних гепатитах — 10–12мг на 1кг маси тіла. При ПБЦ — 15–18 мг/кг. Термін лікування залежить від тяжкості захворювання — від 1–2 до 6 міс. і більше
Хофітол	Хронічні токсичні гепатити; алкогольна хвороба печінки	Завдяки дезінтоксикаційній та діуретичній дії ефективний у разі патології нирок як препарат супроводу під час лікування антибіотиками
Глутаргін (аргінін, глутамінова кислота)	Гострі алкогольні гепатити; цирози печінки; хронічні токсичні гепатити	За рахунок зв'язування аміаку ефективний у профілактиці та лікуванні хворих з ознаками енцефалопатії
Препарати розторопші	Хронічні токсичні гепатити	Необхідне тривале застосування
Гептрал	Хронічні токсичні гепатити; алкогольна хвороба печінки	Діє антидепресивно
Цитраргінін	Профілактика алкогольного ураження печінки; хронічні токсичні препарати	Можна використовувати як додаткове лікування хворих із печінковою енцефалопатією
Гепатофальк	Хронічні гепатити різної етіології, хронічні холецистити з гіпертонічною дискінезією жовчного міхура та сфінктера Одді	Діє спазмолітично. Обережно застосовувати у хворих із дуоденогастральним рефлюксом

хвороби печінки на фоні мінімального, помірного або скороминущого медикаментозно-індукованого підвищення трансаміназ і не існує іншої альтернативної схеми лікування (наприклад, хемотерапія при онкологічних захворюваннях), терапія може бути продовжена з ретельним контролем ферментів печінки і клінічних симптомів.

Проте лікар не повинен ставати спостерігачем при МУП. Поза сумнівом, завданням медикаментозної корекції має бути призначення таких препаратів, які б захищали гепатоцити від руйнування, відновлювали їх мембранні структури, усували або запобігали розвитку жирової дистрофії печінки, стримували явища фіброзу, перешкождали прогресуванню морфологічної деструкції печінки, не вступали в антагоністичну взаємодію з препаратами базисної терапії.

Пацієнти онкологічного профілю становлять особливий контингент хворих, що зумовлене кількома факторами: нерідко латентним перебігом пухлинних ушкоджень печінки; токсичною дією поліхемотерапії (ПХТ); глибокою імуносупресією, зумовленою як самою пухлиною, так і лікуванням; часто — неадекватним трактуванням клінічної симптоматики і рівнів клініко-лабораторних показників на фоні інфікування вірусами гепатитів [11–13].

Розвиток пухлинного процесу в організмі супроводжується порушенням усіх видів метаболізму. Однією з основних причин структурно-функціональних порушень гепатоцитів є синдром ендотоксикозу, який розвивається в результаті пухлинної інтоксикації, приєднаних бактеріальних і вірусних інфекцій, а також масованого лізису пухлинної тканини у відповідь на

введення протипухлинних препаратів.

Крім того, слід мати на увазі, що хемопроменеву терапію в онкології проводять у хворих на фоні вже стимульованого злоякісною пухлиною процесу ПОЛ.

З огляду на викладене, метою реабілітаційних заходів при проведенні хемотерапії онкологічним хворим є: здійснення метаболічної реабілітації хворих; зниження токсичної дії на організм хемотерапевтичних препаратів при достатній їх ефективності.

Ураховуючи існування численних застосовуваних сьогодні груп препаратів з різними механізмами гепатопротекторної дії, а також дані клінічних досліджень, доцільним для лікування МУП є проведення тривалих курсів гепатопротекторної терапії (не менше 2–3 місяців). Важливим, з погляду практичного лікаря, видається поєднання застосування різних гепатопротекторів. Найбільш виправданою є комбінація препаратів з різноспрямованими механізмами гепатотропної дії. Подальші дослідження в цьому напрямку можуть не тільки розширити межі толерантності організму-пухлиноносія до спеціальних методів лікування, підвищити ефективність уже існуючих способів хемопроменевої терапії, але і дозволять збільшити разові і сумарні дози променевої і хемотерапії з метою подальшого підвищення ефективності лікування онкологічних хворих [11–14].

Література

1. Гонський Я.І., Корда М.М., Кліш І.Н., Фіра Л.С. // Патол. фіз. і експ. терап. — 1996. — № 2. — С. 43–45.
2. Бабак О.Я. // Ліки України. — 2008. — № 2. — С. 96–99.
3. Голіков С.Н., Саноцький І.В., Тіунов Л.А. Загальні механізми токсичної дії. — М.: Медицина, 1986. — 280 с.

4. Иванников И.О. *Общая гепатология*. — М.: Медпрактика, 2003. — 197 с.
5. Шапошников А. В. // *Рос. журн. гастроэнтер., гепатол. и колопроктол.* — 2005. — Т. 15, № 4. — С. 88–92.
6. Liu Z. X., Kaplowitz N. // *Clin. Liver Dis.* — 2002. — № 6. — P. 755–774.
7. Дегтярѳова Г. Г., Скрипник Г. М., Козачок М. М., Куц Т. В. // *Лікарська справа*. — 2004. — № 8. — С. 70–76.
8. Вовк А. Д., Матяш В. Г., Архіпенко О. В. // *Ліки України*. — 2000. — № 1–2. — С. 10–11.
9. Дегтярѳова Г. Г., Скрипник Г. М., Невойт А. В. и др. // *Новые мед. технол.* — 2002. — № 6. — С. 18–23.
10. Дроговоз С. М. *Гепатопротекторы — сегодня и завтра в Украине (В помощь врачу, провизору): Метод. указания*. — 2003. — 12 с.
11. Губський Ю. Г. *Корекція хімічного ураження печінки*. — К.: Здоров'я, 1989. — 123 с.
12. Дегтярѳова Г. Г., Козачок М., Куц Т., Осюдо Г. // *Ліки України*. — 2004. — № 6. — С. 100–103.
13. Долина Н. Б., Луняк Н. К., Бабанов А. А., Виноградов Д. В. // *Рос. мед. журн.* — 2007. — № 2. — С. 43–46.
14. Ларионова В. Б., Рябухина Ю. Е., Косухина Н. В. // *Онкол.* — 2006. — № 2. — С. 2–4.

Н. Г. Семікоз, О. В. Кайряк, Н. Ю. Лісовська,
С. Д. Васильєв, М. Л. Тараненко

*Донецький національний медичний
університет ім. М. Горького*

Кореляція клінічної ефективності лікування з показниками апоптозу й імунного статусу у хворих на колоректальний рак та з метастазами в печінку

Correlation of clinical efficacy of treatment and with the parameters of apoptosis and immune state in patients with colorectal cancer and liver metastases

Summary. The patients with colorectal cancer with liver metastases with favorable prognosis had lower titers of antibodies to extracellular one-thread serum DNA. Lower frequency of peripheral leukocyte affinity to the liver metastases is observed. Correlation of the presence of one-thread DNA fragments in the peripheral lymphocytes and complete tumor regression is observed.

Key words: colorectal cancer with liver metastases, tumor-associated immunity, DNA electrophoresis.

Резюме. У больных колоректальным раком с метастазами в печень с благоприятным прогнозом зарегистрированы более низкие титры антител к внеклеточной однонитевой ДНК сыворотки. Наблюдается более низкая частота аффинитета лейкоцитов периферической крови к имеющимся метастазам в печень. Отмечена корреляция между наличием однонитевых фрагментов ДНК в лимфоцитах периферической крови и полной регрессией опухоли.

Ключевые слова: колоректальный рак с метастазами в печень, опухолеассоциативный иммунитет, ДНК электрофорез.

Ключові слова: колоректальний рак з метастазами в печінку, пухлиноасоційований імунітет, ДНК електрофорез.

Проблеми, пов'язані з лікуванням колоректального раку (КР), є актуальними для сучасної клінічної медицини, оскільки КР займає вагомe місце в структурі загальної онкологічної захворюваності. Відзначається досить високий відсоток хворих, які звернулися по

медичну допомогу в IV стадії захворювання, зокрема — з метастазами в печінку. Разом з тим, рівні показників виживання відрізняються у хворих з ідентичними клінічними характеристиками та однаковим обсягом виконаного лікування. Цей відомий факт стимулює пошук загальнобіологічних і молекулярно-генетичних факторів, які впливають на перебіг захворювання та прогноз при захворюванні на КР. Основна маса таких досліджень присвячена вивченню молекулярно-генетичних маркерів безпосередньо в первинній пухлині і регіонарних лімфовузлах. Даний підхід обмежений неможливістю одержати операційний і біопсійний матеріал в усіх захворілих. З огляду на те, що пухлинна хвороба є системним феноменом, необхідним є інший діагностичний підхід, оскільки саме точність діагностики поширеності пухлинного процесу визначає адекватність лікувальної тактики. Fidler висловив гіпотезу, що імунна система за наявності клінічно розвиненої пухлини виконує не імунний нагляд, а допускає пухлинний ріст і сприяє прогресуванню пухлинної хвороби. Якщо дане припущення прийняти за аксіому, то лімфоцити є ймовірним об'єктом для тестування імунологічних і генетичних особливостей, які визначають перебіг та прогноз захворювання у даного хворого.

До даного дослідження були включені 34 хворих на КР з метастазами в печінку, які одержували хемотерапію у Донецькому протипухлинному центрі.

За планом комбінованого лікування 15 пацієнтам були виконані паліативні оперативні втручання в радикальному обсязі з подальшою хіміотерапією 5-фторурацилом, інші 19 осіб одержували тільки хемотерапію. Всім пацієнтам призначали 5-фторурацил шляхом 5–6-годинних ендолімфатичних інфузій. Хворим проведено від 3 до 11 курсів хемотерапії залежно від клінічної ефективності. Безпосередній ефект лікування оцінювали за критеріями ВООЗ.

Для виявлення взаємозв'язку між генетичними особливостями організму пухлиноносія й ефективністю подальшої хемотерапії проведена оцінка здатності лімфоцитів периферичної крові до апоптозу за реєстрацією однострощових фрагментів ДНК у гелелектрофорезі.

Кров для дослідження забирали з літрової вени. Мононуклеарну фракцію лейкоцитів крові виділяли загальноприйнятим методом за Воупт. Виділені мононуклеари лізували буфером, який містить 20 мМ ЕДТА, 50 мМ Tris-HCl pH 7,5. Надосадову рідину послідовно обробляли SDS (1%), 5М калію ацетатом; витримували на холоді 15 хв. Із супернатантом двічі проводили хлороформну екстракцію, забираючи водну фазу. Потім до останньої додавали ізопропанол до утворення осаду. Осад, який містить ДНК, кілька разів послідовно промивали 70%-вим етанолом. Після центрифугування осаду ДНК розчиняли в 100 мкл ТЕ-буфера. В електрофорезну камеру вміщували 1,8%-й агарозний гель, у лунки якого вносили ДНК, виділену з 10⁶ клітин. До камери заливали буфер і проводили електрофорез. Для візуа-