

УДК 616.24-006-085.277.3-001.91-036-07-092-08

Ю.В. Думанський, В.А. Степко, О.В. Синяченко, Г.С. Такташов, О.А. Гомозова

ЧИННИКИ, ЩО ВИЗНАЧАЮТЬ УСКЛАДНЕННЯ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РАК ЛЕГЕНІВ

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького (м. Лиман)

Резюме. Різні ускладнення хіміотерапії спостерігаються в $\frac{1}{4}$ від числа хворих на рак легенів, на що впливають паралельна променева терапія і дози опромінення, наявність супутніх хвороб (первинна артеріальна гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легенів, хронічний панкреатит), які визначають розвиток гострої судинної недостатності, тубуло-інтерстиціального нефриту, інтерстиціального пневмоніту, легеневої гіпертензії й тромбофлебіту, що, разом з іншими побічними діями хіміопрепаратів, пов'язано з тяжкістю перебігу захворювання, великоклітинним варіантом карциноми, наявністю ексудативного плевриту, проростання пухлини в стравохід та характером

метастазування. Найбільший вплив на ускладнення чинять групи антиметаболітів, антрациклінів, камптотецинів, подофілотоксинів і таксанів, а серед окремих препаратів – вінкрестин, гемцитабін, флуороурацил, цисплатин й етопозид, при цьому прогностичними критеріями побічної дії використання хіміопрепаратів у хворих на рак легенів можуть бути показники в крові трансформуючого фактора зростання b1, судинного ендотеліального чинника зростання, С-реактивного протеїну та фібронектину, поверхневих параметрів в'язкості й еластичності сироватки.

Ключові слова: рак легенів, хіміотерапія, ускладнення.

Вступ. Хіміотерапія (ХТ) у хворих на рак легенів (РЛ) викликає чималу кількість різних ускладнень, а найчастішою з них вважається мієлодисплазія [4, 11]. У 15% від числа таких пацієнтів у процесі ХТ виникають тромбофлебіт і флеботромбози [6], що переважно спостерігається при аденокарциномі легенів III-IV стадії [18, 19], причому ризик розвитку подібних судинних ускладнень підвищує паралельна променева терапія (ПТ) [9]. Зміна регулювання нормальних регенеративних процесів у відповідь на дію фармацевтичних чинників ХТ призводить до порушення синтезу позаклітинної матриці з розвитком патологічного фіброзу в легенях й серці [10, 15, 17].

ХТ РЛ завжди повинна відповідати одній з найголовніших вимог – високому співвідношенню «ефективність/безпека» [3]. У зв'язку з цим потрібна розробка надійних критеріїв прогнозування можливих ускладнень ХТ у такої категорії хворих [8, 14].

Мета дослідження. Оцінити характер ускладнень протипухлинної ХТ у хворих на РЛ, визначити чинники, що їх визначають.

Матеріал і методи. Обстежено 437 осіб віком від 26 до 86 років (у середньому $59 \pm 0,5$ року). Серед цих пацієнтів було 84,9 % чоловіків і 15,1 % жінок. У розробку методом випадкової вибірки увійшли лише ті хворі, які з приводу РЛ раніше не були оперовані, а після встановлення діагнозу отримували ХТ, причому 56,8 % з них – комбіновану з ПТ. Медіастинальний варіант хвороби мав місце в 9,8 % від числа пацієнтів. У 80,1 % обстежених відзначено центральну форму РЛ, у 19,9 % периферійну. Дрібноклітинний гістологічний варіант захворювання виявлено у 27,7 % випадків, а недрібноклітинний – у 72,3 %, серед яких аденокарциному констатовано в 38,4 % від загального числа обстежених пацієнтів і в 53,2 % спостережень недрібноклітинної форми, плоскоклітинну карциному – відповідно у 26,1 % і 36,1 %, великоклітинну – у 7,8 % і 10,8 %.

Серед проявів захворювання в 13,3 % від числа пацієнтів мав місце ексудативний плеврит, у 8,5 % – компресійний синдром, у 5,7 % – проростання пухлини в трахею, у 3,4 % – обтураційний ателектаз, у 2,3 % – відповідно проростання в стравохід та грудну стінку, у 2,1 % – у ребра, в 1,8 % – стиснення поворотного нерва і в 1,4 % – верхньої порожнистої вени, а в 0,7 % – проростання пухлини в перикард. Метастази в лімфатичні вузли, віддалені органи та кістки відповідно виявлено у 89,0 %, 39,4 % і 19,7 % хворих.

Задля рентгенодіагностики та комп'ютерної томографічної діагностики захворювання використали апарати «Multix-Compact-Siemens» (Німеччина), «Somatom-Emotion-6-Siemens» (Німеччина) і «Gygoscan-Intera-Philips» (Нідерланди), фіброезофагогастроскоп «Olympus-GIF-Q20» (Японія) і сонограф «Envisor-Philips» (Нідерланди). Оцінювали ступінь диференціації РЛ (GDT) і його стадію, підраховували інтегральний індекс тяжкості пухлинного процесу (TSI). При оцінці результатів радіохіміотерапії вивчали потужність лікування. Так, середні дози препаратів {<M+SD} визначали як мінімальні в 1 бал, дози {M+SD, M+2SD} – як помірні в 2 бали {M+2SD, M+3SD} – як високі в 3 бали, {>M+3SD} – як дуже високі в 4 бали.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою комп'ютерного варіаційного, непараметричного, кореляційного, регресійного, одно- (ANOVA) і багатофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсійного аналізу (програми «Microsoft Excel» і «Statistica-StatSoft», США). Оцінювали середні значення (M), їх стандартні похибки (m) та відхилення (SD), коефіцієнти кореляції (r), критерії дисперсії (D), регресії (R), Стьюдента (t), Уїлкоксона-Рао (WR), Макнемара-Фішера (χ^2). Критичний рівень значимості критерію вірогідності (p) при перевірці статистичних гіпотез дорівнював 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення.

Застосовували одночасно від 3 до 6 препаратів (у середньому $3,8 \pm 0,05$, а так звана потужність ХТ складала $0,61 \pm 0,014$ в.о. У 92,7 % від числа пацієнтів використали препарати платини (цисплатин, поліплатинен), у 62,9 % – подофілотоксини (етопозид), у 61,3 % – алкіланти (циклофосфамід, іфосфамід, ломустин, темозоломід, хдофіден), у 58,6 % – антрацикліни (доксорубіцин, епірубіцин, блеоміцин, мітоміцин), у 36,2 % – алкалоїди барвінку (вінбластин, вінорельбін, вінкрисин), у 27,2 % – антиметаболіти (гемцитабін, метотрексат, флуороурацил), у 16,3 % – таксани (доцетаксел, паклітаксел), у 3,4 % – камптотецини (топотекан, іринотекан).

Розвиток мієлодепресії відзначено у 9,6 % від загального числа хворих і в 39,3 % випадків з ускладненнями, кровохаркання – відповідно у 3,2 % та 13,1 %, поява легеневої гіпертензії – у 2,5 % і 10,3 %, виникнення гострого інтерстиціального пневмоніту – у 2,3 % і 9,4 %, езофагіту – у 2,1 % і 8,4 %, гострої судинної недостатності, тромбофлебіту, пневмофіброзу, різних ступенів гострого порушення мозкового кровотоку, блювання й діареї – у 1,4 % і 5,6 %, гострого коронарного синдрому та гострого тубуло-інтерстиціального нефриту – в 1,1 % і 4,7 %, тромбоемболії різних гілок легеневої артерії та набряк легенів – у 0,7 % і 2,8 %, тромбоз мезентеріальних судин та жовтяниця – у 0,5 % і 1,9 %.

Ускладнення в процесі лікування констатовано у 24,5 % від кількості хворих на РЛ (у середньому $1,4 \pm 0,07$ на одного пацієнта). Привертала увагу високовірогідна дія на появу інтегральних побічних дій ХТ використання паралельної ПТ, про що свідчив багатофакторний дисперсійний аналіз Уїлкоксона-Рао ($WR=7,25$, $p<0,001$). Ускладнення відзначено у 25,9 % від числа хворих на тлі ХТ і в 23,3 % випадків ХТ+ПТ (відмінності за даними критерію Макнемара-Фішера відсутні). Кількість ускладнень на одного хворого при комбінованій хіміорадіотерапії була більшою, ніж при ізольованій ХТ, відповідно складаючи $1,57 \pm 0,113$ і $1,24 \pm 0,075$ ($t=2,50$, $p=0,014$).

За даними виконаного ANOVA, на розвиток ускладнень ХТ впливають супутні первинна (есенційна) артеріальна гіпертензія ($D=4,42$, $p=0,002$), хронічне обструктивне захворювання легенів ($D=27,09$, $p<0,001$) і хронічний панкреатит ($D=15,81$, $p<0,001$). Від першого коморбідного захворювання залежало виникнення гострої судинної недостатності ($D=6,74$, $p=0,010$) та тубулоінтерстиціального нефриту ($D=23,43$, $p<0,001$), від другого – гострого інтерстиціального пневмоніту ($D=7,18$, $p=0,008$) і легеневої гіпертензії ($D=6,36$, $p=0,012$), від третього – тромбофлебіту ($D=6,50$, $p=0,011$). Перераховані дисперсійні зв'язки визначають такі супутні хвороби, як чинники ризику відповідних ускладнень лікувальних заходів.

У випадках ізольованої ХТ на число ускладнень впливають показник TSI ($D=3,19$, $p=0,015$),

великоклітинна карцинома ($D=3,45$, $p=0,009$), наявність ексудативного плевриту ($D=3,43$, $p=0,010$), проростання пухлини в стравохід ($D=2,91$, $p=0,023$), кількість віддалених органів із метастазами ($D=4,49$, $p=0,002$), що показав однофакторний дисперсійний аналіз. Як свідчить кореляційний аналіз, існують прямі зв'язки числа ускладнень з TSI ($r=+0,558$, $p=0,020$).

За даними ANOVA, на тлі ХТ від TSI залежить розвиток гострого інтерстиціального пневмоніту, фіброзу й набряку легенів (відповідно $D=14,97$, $p<0,001$, $D=10,21$, $p=0,002$, $D=6,65$, $p=0,011$), від GDT – поява кровохаркання ($D=5,02$, $p=0,028$) і діареї ($D=4,84$, $p=0,029$). Локалізація пухлинного процесу чинить дію на появу тромбофлебіту ($D=4,85$, $p=0,029$), компресійний синдром – на тромбоемболію легеневої артерії та пневмоніт (відповідно $D=12,30$, $p=0,001$ і $D=7,43$, $p=0,007$), обтураційний ателектаз – на гострий коронарний синдром ($D=4,26$, $p=0,040$), стиснення пухлиною верхньої порожнистої вени – на тромбоз мезентеріальних судин ($D=26,49$, $p<0,001$), аденокарцинома й великоклітинна карцинома – на виникнення легеневої гіпертензії ($D=6,01$, $p=0,015$ і $D=5,78$, $p=0,017$) та порушень мозкового кровопостачання ($D=9,98$, $p=0,002$ і $D=9,32$, $p=0,003$). Як при ізольованій ХТ, так і у випадках комбінованої хіміорадіотерапії форма РЛ (центральна, периферійна) впливає на розвиток мієлодепресії (відповідно $D=7,33$, $p=0,008$ і $D=25,35$, $p<0,001$).

У групі пацієнтів, що отримували ХТ+ПТ, на виникнення ускладнень чинять дію стать обстежених ($D=4,69$, $p=0,004$) та локалізація раку ($D=2,99$, $p=0,032$). Якщо ускладнення констатовано у 20,6 % чоловіків, то в жінок – у 2,1 раза частіше ($\chi^2=7,58$, $p=0,006$). Побічні дії хіміорадіотерапії виявилися характернішими для пацієнтів із периферійною формою пухлини ($\chi^2=4,36$, $p=0,037$). У процесі ХТ+ПТ кількість кісткових метастазів визначала появу тромбофлебіту ($D=5,61$, $p=0,019$), дрібноклітинного варіанта РЛ – гострого тубуло-інтерстиціального нефриту ($D=4,35$, $p=0,038$), аденокарциноми – езофагіту ($D=4,39$, $p=0,037$), великоклітинної карциноми – тромбоемболії легеневої артерії ($D=9,19$, $p=0,003$). Слід підкреслити, що загальна потужність ПТ впливала на число ускладнень ($D=8,91$, $p<0,001$), а за даними регресійного аналізу від неї прямо залежали поява легеневої гіпертензії ($R=+3,09$, $p=0,037$) і гострого тубуло-інтерстиціального нефриту ($R=+2,42$, $p=0,046$).

Існує позитивна кореляція числа ускладнень з показником потужності ХТ ($r=+0,158$, $p=0,001$). У таблиці подано дисперсійні й кореляційні стосунки кількості ускладнень із потужністю використаних окремих груп хіміопрепаратів. Побічними діями у високих дозах при РЛ володіють антиметаболіти і камптотецини, що продемонстрував дисперсійний аналіз, а з антиметаболітами, окрім того, відзначено достовірну пряму кореляцію.

Виконаний ANOVA виявив вплив на розвиток мієлодепресії препаратів платини ($D=5,58$,

Таблиця

Дисперсійно-кореляційні зв'язки числа ускладнень використаних груп хіміопрепаратів у хворих на рак легенів

Групи препаратів	Характер зв'язків			
	Вплив на число ускладнень		Кореляції з числом ускладнень	
	D	p D	r	p r
Похідні платини	0,64	0,632	+0,057	0,231
Подофілотоксини	1,82	0,124	+0,086	0,074
Антиметаболіти	3,26	0,012	+0,144	0,003
Алкіланти	1,20	0,311	-0,080	0,097
Таксани	0,78	0,536	-0,017	0,731
Камптотецини	2,49	0,043	+0,012	0,796
Алкалоїди барвінку	0,14	0,969	+0,003	0,943
Антрацикліни	1,58	0,179	-0,039	0,414

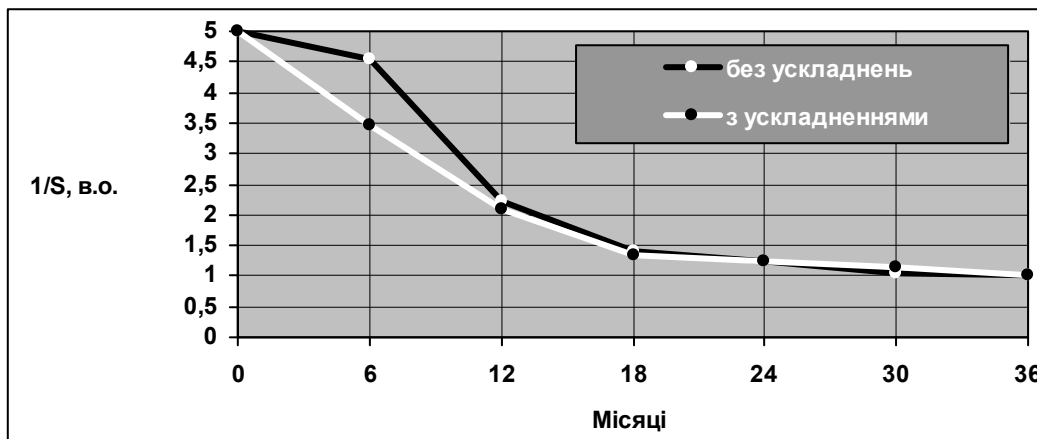


Рис. Обернені кумулятивні показники трирічної виживаності хворих на рак легенів

$p=0,019$) та алкалоїдів барвінку ($D=9,17$, $p=0,002$), тромбофлебіту – таксанів ($D=8,02$, $p=0,008$), тромбоемболії легеневої артерії й гострого коронарного синдрому – антрациклінів (відповідно $D=18,73$, $p<0,001$ і $D=7,37$, $p=0,007$), гострого пневмоніту, легеневої гіпертензії і фіброзу легенів – подофілотоксинів (відповідно $D=4,44$, $p=0,036$, $D=4,30$, $p=0,039$, $D=15,52$, $p<0,001$), гострого тубуло-інтерстиціального нефриту – таксанів, антрациклінів та антиметаболітів ($D=13,07$, $p<0,001$, $D=5,17$, $p=0,024$, $D=5,12$, $p=0,024$).

Гемцитабін та вінкристин здатні викликати мієлодепресію (відповідно $D=19,29$, $p<0,001$ і $D=5,18$, $p=0,025$), доцетаксел – тромбофлебіт ($D=3,89$, $p=0,049$), етопозид – гострий інтерстиціальний пневмоніт ($D=4,49$, $p=0,038$) і пневмофіброз ($D=8,36$, $p=0,004$), флуороурацил – порушення мозкового кровотоку ($D=22,45$, $p<0,001$), цисплатин – езофагіт ($D=4,46$, $p=0,036$) та гострий тубуло-інтерстиціальний нефрит ($D=7,69$, $p=0,006$).

Як свідчать дані літератури, при аденокарциномі легенів найчастішими побічними діями (за абеткою) гемцитабіну, вінорельбіну, карбоплатину, паклітакселу, пеметрекседу й цисплатину є розвиток нейтропенії, тяжкої нудоти і виразного блювання [2, 5, 12]. Існують дані, що комбінація препаратів «цисплатин+пеметрексед» при ліку-

ванні РЛ менш токсична, ніж «цисплатин+вінорельбін» [16]. Доцетаксел, топотекан і гемцитабін не пропонується використовувати у хворих на РЛ з наявністю хронічної супутньої бронхопультмональної патології [1, 7, 13].

Кількість ускладнень впливала на тривалість життя хворих, що померли ($D=1,86$, $p=0,003$), зокрема, сказане торкалося гострих пневмоніту ($D=5,16$, $p<0,001$) й коронарного синдрому ($D=1,77$, $p=0,006$). Від гострого інтерстиціального пневмоніту виявлено обернену регресійну залежність тривалості життя ($R=-2,58$, $p=0,010$). Необхідно відзначити, що розвиток ускладнень лікування погіршував виживаність хворих тільки впродовж перших 6 місяців спостережень, а потім відмінності цього показника нівелювалися (рисунок).

Існують достовірні дисперсійно-кореляційні зв'язки числа ускладнень ХТ з початковими параметрами в крові трансформуючого фактора зростання b1 ($D=3,12$, $p=0,030$; $r=+0,268$, $p=0,030$), С-реактивного протеїну ($D=8,04$, $p<0,001$; $r=+0,436$, $p<0,001$), фібрoneктину ($D=2,94$, $p=0,038$; $r=+0,311$, $p=0,004$) і поверхневої в'язкості ($D=4,42$, $p=0,006$; $r=-0,273$, $p=0,011$). Фіброз легенів залежить від показників С-реактивного протеїну ($R=+2,26$, $p=0,027$), гострий інтерстиціальний пневмоніт – від трансформуючого фактора зростання b1 ($R=+2,02$, $p=0,047$) і судинного ендоте-

ліального чинника зростання ($R=+2,58$, $p=0,012$), легенева гіпертензія – від поверхневої в'язкості ($R=-2,09$, $p=0,040$), гострий тубулоінтерстиціальний нефрит – від поверхневої еластичності ($R=-2,80$, $p=0,006$).

З урахуванням даних дисперсійного, кореляційного і регресійного аналізу зроблено наступні висновки, що мають певну практичну спрямованість: 1) прогнознегативними ознаками відносно розвитку фіброзу легенів є показники С-реактивного протеїну >10 мг/л і фібронектину >800 мкг/мл ($>M+SD$ хворих на РЛ); 2) гострого інтерстиціального пневмоніту – параметри трансформуючого фактора зростання b1 >500 нг/мл і судинного ендотеліального >600 пг/мл; 3) легеневої гіпертензії – поверхневої в'язкості <10 мН/м ($<M-SD$); 4) гострого тубулоінтерстиціального нефриту – поверхневої еластичності (пружності) <40 мН/м.

Висновки

1. Різні ускладнення хіміотерапії спостерігаються в $\frac{1}{4}$ від числа хворих на рак легенів, на що впливають паралельна променева терапія і дози опромінення, наявність супутніх хвороб (первинна артеріальна гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легенів, хронічний панкреатит), визначаючи розвиток гострої судинної недостатності, тубуло-інтерстиціального нефриту, інтерстиціального пневмоніту, легеневої гіпертензії й тромбофлебіту.

2. Побічні дії хіміопрепаратів пов'язані з тяжкістю перебігу захворювання, великоклітинним варіантом карциноми, наявністю ексудативного плевриту, проростанням пухлини в стравохід та характером метастазування.

3. Найбільший вплив на ускладнення діють групи антиметаболітів, антрациклінів, камптотецинів, подофілотоксинів і таксанів, а серед окремих препаратів – вінкристин, гемцитабін, флуороурацил, цисплатин та етопозид.

4. Прогностичними критеріями побічної дії використання хіміопрепаратів у хворих на рак легенів можуть бути параметри в крові трансформуючого фактора зростання b1, судинного ендотеліального фактора зростання, С-реактивного протеїну і фібронектину, поверхневої в'язкості й еластичності сироватки.

Перспективи подальших досліджень. Ми сподіваємося, що подані дані дозволятимуть поліпшити медичну технологію медикаментозного лікування хворих на РЛ, надійно прогнозувати кількість побічних дій протипухлинних препаратів, знизити число ускладнень ХТ.

Література

1. A commentary on interstitial pneumonitis induced by docetaxel: clinical cases and systematic review of the literature / G. Genestreti, M. Di Battista, R. Trisolini [et al.] // *Tumori*. – 2015. – Vol. 101, № 3. – P. 92-95.
2. A phase I trial of tarsirolimus and pemetrexed in patients with advanced non-small cell lung cancer / S.N. Waqar, M.Q. Baggstrom, D. Morgensztern [et al.] // *Chemotherapy*. – 2016. – Vol. 61, № 3. – P. 144-147.

3. Chang J.Y. Intensity-modulated radiotherapy, not 3 dimensional conformal, is the preferred technique for treating locally advanced lung cancer / J.Y. Chang // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2015. – Vol. 25, № 2. – P. 110-116.
4. Complement is a central mediator of radiotherapy-induced tumor-specific immunity and clinical response / L. Surace, V. Lysenko, A. O. Fontana [et al.] // *Immunity*. – 2015. – Vol. 42, № 4. – P. 767-777.
5. Crizotinib versus platinum-based double-agent chemotherapy as the first line treatment in advanced anaplastic lymphoma kinase-positive lung adenocarcinoma / Q. Zhang, N. Qin, J. Wang [et al.] // *Thorac. Cancer*. – 2016. – Vol. 7, № 1. – P. 3-8.
6. Efficacy and safety of chemotherapy for newly diagnosed advanced non-small cell lung cancer with venous thromboembolism / X. Zhang, H. Li, W. Chen, Y. Yang [et al.] // *Thorac. Cancer*. – 2015. – Vol. 6, № 6. – P. 772-777.
7. Interstitial lung disease associated with gemcitabine: A Japanese retrospective cohort study / T. Hamada, H. Yasunaga, Y. Nakai [et al.] // *Respirology*. – 2016. – Vol. 21, № 2. – P. 338-343.
8. Kong F. M. Nondosimetric risk factors for radiation-induced lung toxicity / F. M. Kong, S. Wang // *Semin. Radiat. Oncol.* – 2015. – Vol. 25, № 2. – P. 100-109.
9. Pabinger I. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer / I. Pabinger, J. Thaler, C. Ay // *Blood*. – 2013. – Vol. 122, № 12. – P. 2011-2018.
10. Pozzi M. Radiotherapy following surgery in keloids treatment: personal protocol / M. Pozzi, G. Zoccali, N.C. Drago [et al.] // *G. Ital. Dermatol. Venereol.* – 2015. – Vol. 24, № 4. – P. 178-187.
11. Radiotherapy- and chemotherapy-induced myelodysplasia syndrome: a nationwide population-based nested case-control study / L. M. Sun, C. L. Lin, M. C. Lin, J. A. Liang // *Medicine*. – 2015. – Vol. 94, № 17. – P. 737.
12. Results of a prospective dose intensity and neutropenia prophylaxis evaluation programme (DIEPP) in cancer patients at risk of febrile neutropenia due to myelosuppressive chemotherapy / R. Mądry, L. Popławska, F. Haslbauer [et al.] // *Wien Klin. Wochenschr.* – 2016. – Vol. 8, № 1. – P. 123-128.
13. Safety of topotecan monotherapy for relapsed small cell lung cancer patients with pre-existing interstitial lung disease / Y. Enomoto, N. Inui, S. Imokawa [et al.] // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 76, № 3. – P. 499-505.
14. Slotman B. J. Which patients with extensive stage small-cell lung cancer should and should not receive thoracic radiotherapy? / B. J. Slotman, H. van Tinteren // *Transl. Lung Cancer Res.* – 2015. – Vol. 4, № 3. – P. 292-294.
15. Straub J. M. Radiation-induced fibrosis: mechanisms and implications for therapy / J.M. Straub, J. New, C.D. Hamilton // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 25, № 4. – P. 189-198.
16. Three-year follow-up of a randomized phase II trial on refinement of early-stage nsclC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine (the TREAT Study) / M. Kreuter, J. Vansteenkiste, J. R. Fischer [et al.] // *J. Thorac. Oncol.* – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. 85-93.
17. Time and cell type dependency of survival responses in co-cultured tumor and fibroblast cells after exposure to modulated radiation fields / K.T. Butterworth, S.J. McMahon, J. C. McKee [et al.] // *Radiat. Res.* – 2015. – Vol. 183, № 6. – P. 656-664.
18. Venous thromboembolism and lung cancer: a review / C. Vitale, M. D'Amato, P. Calabrò [et al.] // *Multidiscip. Respir. Med.* – 2015. – Vol. 10, № 1. – P. 28-38.
19. Venous thromboembolism in patients diagnosed with lung cancer / E. Salla, E. P. Dimakakos, S. Tsagkouli [et al.] // *Angiology*. – 2015. – Vol. 9, № 11. – P. 138-144.

**ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ
У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКИХ***Ю.В. Думанский, В.А. Степко, О.В. Сняченко, Г.С. Такташов, Е.А. Гомозова*

Резюме. Различные осложнения химиотерапии наблюдаются у ¼ от числа больных раком легких, на что влияют параллельная лучевая терапия и дозы облучения, наличие сопутствующих болезней (первичная артериальная гипертензия, хроническое обструктивное заболевание легких, хронический панкреатит), которые определяют развитие острой сосудистой недостаточности, тубулоинтерстициального нефрита, интерстициального пневмонита, легочной гипертензии и тромбофлебита, что, наряду с другими побочными действиями химиопрепаратов, связано с тяжестью течения заболевания, крупноклеточным вариантом карциномы, наличием экссудативного плеврита, прорастания опухоли в пищевод и характером метастазирования. Наибольшее влияние на осложнения оказывают группы антиметаболитов, антрациклинов, камптотецинов, подофиллотоксинов и таксанов, а среди отдельных препаратов – винкристин, гемцитабин, флуороурацил, цисплатин и этопозид, при этом прогностическими критериями побочного действия использования химиопрепаратов у больных раком легкого могут быть показатели в крови трансформирующего фактора роста b1, сосудистого эндотелиального фактора роста, С-реактивного протеина и фибронектина, поверхностных параметров вязкости и эластичности сыворотки.

Ключевые слова: рак легких, химиотерапия, осложнения.

**FACTORS DEFINING CHEMOTHERAPY COMPLICATIONS IN PATIENTS
WITH CARCINOMA OF LUNGS***Y.V. Dumansky, V.A. Stepko, O.V. Snyachenko, G.S. Taktashov, E.A. Gomoza*

Abstract. Different chemotherapy complications can be seen in ¼ patients suffering from lung carcinoma. They can be caused by parallel X-ray therapy and irradiation exposure, presence of concomitant diseases (hypertensive disease, long-lasting lung wheezing illnesses, chronic pancreatitis), which define the progression of the vasogenic shock, tubulo-interstitial nephritis, interstitial pneumonitis, pulmonary hypertension and thrombophlebitis, all these together with some other side effects of chemotherapy have the connection with the difficulty of progress notes, magnocellular carcinomata variant, presence of exudative inflammation, pullulation of the tumors into the gullet and the character of cellular spill. The most influence on the complications is provided by the groups of competitive antagonists, anthracyclines, camptothecins, podophyllotoxins and taxanes, and among separate medications – vincristine, gemcitabine, fluorouracil, cisplatin and etoposide. In this case the prognostic index of chemotherapeutic agents side effect in ill with cancer can be easily seen the transforming factor indices of b1 growth in blood, vascular endothelial growth driver, C-reactive protein, fibronectin, superficial viscosity parameters, serosity elasticity.

Key words: carcinoma of lungs, chemotherapy, complications.

M. Gorky Donetsk National Medical University by M. Gorky (Lyman)

Рецензент – д. мед. н. В.Ю. Бодяка

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 3 (79). – P. 62-66

Надійшла до редакції 26.05.2016 року