

№ Держреєстрації: 011U004881

Міністерство охорони здоров'я України
Українська медична стоматологічна академія
30024, м. Полтава, вул. Шевченка, 23, тел. (0532) 502822

ЗВІТ ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ
«Розробка методів та профілактики лікування
медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів»

«Розробка нових методів профілактики лікування та реабілітації захворювання органів травлення у хворих з поліморфною патологією на підставі вивчення патогенетичних ланок формування синтропії»

Робота виконана сумісно з ДЕЦ МОЗ України департамент фармаконагляду

Керівник проекту: д.мед.н., проф..

Почерняєва В.Ф.

Виконавці: к.мед.н., доц..

Жукова Т.О.

к.мед.н., доц..

Васько Л.М.

Строки виконання: 01.01.2017 - 01.01.2020р.

Анотація

Печінка - основний орган метаболізму в людини, що виконує понад 70 функцій. Усі вони здійснюються гепатоцитами.

Одна з основних функцій печінки - бар'єрна, що робить її клітини особливо чутливими до ушкоджуючої дії екзогенних чинників хімічної природи. У 7% людей, які приймали лікарські засоби, виникають ураження печінки та жовчовивідних шляхів. Приблизно 2-3% гострих захворювань печінки пов'язано з впливом хімічних сполук. Все частіше спостерігається ураження печінки в осіб, які знаходяться в екстремальних умовах (проведення специфічної терапії (променевої, хіміотерапії), оперативне втручання, інфаркт міокарду та ін.)

Пацієнти онкологічного профілю являють собою особливий контингент хворих. Це зумовлено декількома факторами: нерідко латентним перебігом пухлинних ушкоджень печінки; токсичною дією поліхіміотерапії (ПХТ); глибокою імуносупресією, обумовленою як самою пухлиною, так і лікуванням; часто неадекватною трактовкою клінічної симптоматики і клініко-лабораторних показників на фоні інфікування вірусами гепатитів.

Розвиток пухлинного процесу в організмі супроводжується порушенням всіх видів метаболізму. Однією із основних причин структурно-функціональних порушень гепатоцитів є синдром ендотоксикоза, який розвивається в результаті пухлинної інтоксикації, приєднаних бактеріальних і вірусних інфекцій, а також масованого лізису пухлинної тканини у відповідь на введення протипухлинних препаратів. Однією з основних функцій печінки є метаболізм ксенобіотиків, в тому числі цитостатиків, інактивація аміаку, активізація ферментної фракції цитохрому P₄₅₀, що в сукупності забезпечує детоксикуючу та бар'єрну функцію.

Літературні дані свідчать про значну роль монооксигеназ печінки в метаболізмі цитостатиків. Зниження ефективності цієї ферментної системи приводить до збільшення токсичності цитостатиків. Негативною стороною використання протипухлинних препаратів є і те, що більшість із них має низьку селективність дії, що обумовлює виникнення побічних ефектів і обмежує досягнення максимальної лікувальної дії. Слід відзначити, що цитостатики можуть у багато разів посилювати чутли-

вість до ендотоксину. Оскільки можливість виведення шкідливих для печінки речовин в цих умовах достатньо проблематична, протипухлинні агенти здатні мати кумулятивну токсичну дію на її функціональний стан.

Крім того, слід мати на увазі, що хіміопроменева терапія в онкології проводиться у хворих на фоні вже стимульованого злоякісною пухлиною процесу перекисного окислення.

Враховуючи викладене реабілітаційні заходи при проведенні хіміотерапії онкологічним хворим мають на меті наступне:

- ❖ метаболічну реабілітацію хворих;
- ❖ зниження токсичної дії на організм хемогерапевтичних препаратів при достатній їх ефективності.

Подальші дослідження в цьому напрямку можуть не тільки розширити межі толерантності організму-пухлиноносія до спеціальних методів лікування, підвищити ефективність вже існуючих способів хемопроменевої терапії, але і дозволять збільшити разові і сумарні дози променевої і хемотерапії з метою подальшого підвищення ефективності лікування онкологічних хворих.

Як відомо, подальше підвищення ефективності хемопроменевої терапії обмежене її токсичною дією. У зв'язку з цим розробка та клінічне використання препаратів, які зменшують токсичність цитостатиків та ушкоджуючу дію іонізуючої радіації на організм без зниження їх протипухлинного ефекту, є важливою проблемою сучасної онкології.

Враховуючи достатньо велику кількість груп препаратів, що є на сьогодні, з різними механізмами гепатопротекторної дії і дані клінічних досліджень, доцільним в терапії медикаментозного ушкодження печінки (МУП) є проведення тривалих курсів гепатопротекторної терапії (не менше 2-3 місяців). Важливим, з погляду практичного лікаря, представляється питання поєднаного застосування різних гепатопротекторів. Найбільш виправданою є комбінація препаратів з різноспрямованими механізмами гепатотропного дії. Проте, тільки знання хімічної структури, механізму дії, даних клінічних випробувань, дозволить грамотно і диференційовано призначати гепатопротектори при МУП, що у свою чергу, підвищить профіль їх ефективності

і безпеки. Крім того, розуміння і виявлення чинників ризику МУП має велике профілактичне значення. В майбутньому індивідуальний генетичний скринінг пацієнта перед призначенням лікарського засобу дасть можливість значно понизити кількість побічних реакцій.

Метою роботи стало вивчення гепатотоксичних та променевих реакцій при проведенні хіміопроменевої терапії і розробки заходів по її запобіганню.

Завдання дослідження

1. Дослідити індикаторні показники медикаментозного ушкодження печінки при проведенні хіміопроменевої терапії.
2. Вивчити механізм дії основних протипухлинних препаратів та їх побічні ефекти.
3. Дослідити ринок гепатопротекторів.
4. Вивчити чинники, що визначають реакцію печінки на ліки.
5. Вивчити особливості використання гепатопротекторів у онкологічних хворих з урахуванням ефективності і безпеки.
6. Розробити покрокову діагностику лікування найбільш частих гепатопротекторів при проведенні хіміопроменевої терапії.
7. Розробити рекомендації по харчуванню пацієнтам, які отримують хіміопроменеву терапію.
8. Сформувати групи хворих онкологічного профілю для подальшого спостереження.
9. Дослідити ефективність емоксипінової мазі як засобу запобігання променевої реакції шкіри при проведенні радіотерапії.
10. Дослідити ефективність мазі емоксипінової як засобу запобігання променевої реакції сдигової у хворих на рак прямої кишки.

Звіт по НДР
Розробка методів та профілактики лікування
медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів
за 2017 р.

За звітний період проведена підготовча робота по проведенню основного дослідження, а саме:

1. Проведено патентний пошук і огляд світової літератури, а також дані банку інформації ДЕЦ МОЗ України по побічним ефектам, зокрема гепатотоксичним, основних хіміотерапевтичних засобів, які використовуються в онкології.
2. Досліджені індикаторні показники медикаментозного ушкодження печінки при проведенні хіміопроменевої терапії. Окреслено коло показників, які плануються виконувати у пацієнтів під спостереженням.
3. За даними літератури вивчені чинники, що визначають реакцію печінки на ліки.
4. Розроблені критерії діагностики хіміопроменевого ураження печінки.
5. Визначена, як базова школоа гепатотоксичності (Common Toxicity Criteria NCIC)
6. Передбачена модифікація доз цитостатиків при порушенні функції печінки (таблиця Veretta, 1991)
7. Досліджений ринок гепатопротекторів в Україні, вивчені можливості їх використання у онкологічних хворих.
8. Сформовані групи пацієнтів для подальшого спостереження.
9. В рамках даної НДР захищено 2 дисертаційної роботи:
 - ✓ Васько Л.М. Комплексний променевий моніторинг хіміопроменевої терапії місцевопоширеного раку прямої кишки, 14.01.23 – променева діагностика та променева терапія
 - ✓ Жукова Т.О. Ефективність комплексного лікування місцевопоширеного раку гортані при застосуванні індукційної хіміо- та мультифракційної променевої терапії, 14.01.23 – променева діагностика та променева терапія
10. Результати науково-дослідної роботи представлені на конференціях:

- Почерняєва В.Ф., Дубинська Г.М., Васько Л.М., Жукова Т.О., Лимар Л.О., Айкян А.З. Розробка і втілення у виробництво продуктів харчування, які підвищують адаптаційні можливості організму. – Матеріали науково-практичної конференції з міжнар. участю «30 років з дня катастрофи на ЧАЕС: унікальний досвід та досягнення Харківського інституту медичної радіології у аварійному медичному реагуванні», 28-29 квітня 2016р., м. Харків. – С.20-24 (доповідь).

- Баштан В.П., Почерняєва В.Ф., Жукова Т.О., Васько Л.М., Яровая Т.Г. Доцільність використання онкомаркерів *tp-53*, *Ki-67*, *Vcl-2* для вибору методу та тактики лікування плоскоклітинного раку гортані та гортаноглотки. – Матеріали науково-практичної конференції УТРО за участі міжнародних фахівців «Актуальні питання радіаційної онкології в Україні», 30 червня-1 липня 2016р., м. Ужгород. – С. 48.

- Почерняєва В.Ф., Баштан В.П., Васько Л.М., Жукова Т.О., Нестуля К.І. - Природні чинники запобігання розвитку онкологічних захворювань. – Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції «Здоров'я людини: теоретичні, практичні та методичні аспекти», 17.11.16р. – м. Полтава. – С.107-109 (доповідь).

11. Матеріали роботи використані при розробці навчального посібника:

- В.П. Баштан, В.Ф. Почерняєва, Л.Н. Васько, Т.А. Жукова. Средства защиты организма от действия ионизирующего облучения. - Полтава: ООО «Астра». - 2016. - 118с.

Звіт по НДР
Розробка методів та профілактики лікування
медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів
за 2018 р.

За звітний період проведено:

1. Проведено спостереження за хворими, які отримали хіміопроменеву терапію з використанням діагностичних функціональних проб печінки.
2. Визначені критерії печінково-клітинної недостатності по рівню трансаміназ, білірубіну і лужної фосфатази.
3. Визначені оптимальні строки моніторингу функціональних проб. Ступінь гепатотоксичності визначалась згідно рекомендації ВООЗ.
4. Розроблена покрокова діагностика і лікування найбільш частих гепатопатій, які виникають при проведенні хіміопроменевої терапії.
5. Розроблені методичні вказівки для лікарів по запобіганню гепатотоксичних реакцій при проведенні хіміопроменевої терапії.
6. Розроблена методика використання мазі емоксипінової для запобігання променевих реакцій при проведенні радіотерапії у хворих на рак молочної залози.
7. Розроблена методика використання мазі емоксипінової для запобігання променевих реакцій при проведенні радіотерапії у хворих на рак прямої кишки.
8. Розроблені рекомендації по харчуванню пацієнтам, які отримують хіміопроменеву терапію.
9. Результати науково-дослідної роботи представлені на конференціях:
 - a. Жукова Т.О., Васько Л.М. Prevention tactics of development of tumors. - Матеріали XIII конференції по біологічним і медичним наукам. – м. Відень, Австрія. – 15 березня 2017. – С.48-50.
 - b. Почерняєва В.Ф., Васько Л.М., Жукова Т.О., Корнєєв О.В. Екологія і здоров'я людини: запобігання вільнорадикальної патології. - Актуальні питання медицини та біології. Матеріали Міжнар. науково-практичної конференції / За загальн. ред..проф.. Пилипенка С.В. – Полтава: Астроя, 2017. - С. 86.

с. Жукова Т.О., Почерняєва В.Ф., Баштан В.П., Васько Л.М., Марченко В.Ю. Променева реакція на шкірі при різних варіантах фракціонування дози. Науково-практична конференція УТРО за участі міжнародних фахівців «Актуальні питання радіаційної онкології в Україні», червень 2017р., м, Чернівці. – С.13-14.

д. Жукова Т.О., Почерняєва В.Ф., Васько Л.М., Особливість підходу до лікування раку ротоглотки. II Форум медичних фізиків України. – 19-20. 10. 2017. – м. Київ. – С. 34-37

10. Опубліковані наукові роботи:

а. Васько Л.М., Жукова Т.О., Почерняєва В.Ф. Загальні превентивні заходи щодо стримування розвитку неоплазій / Вісник проблем біології та медицини. – 2017. - № 1. – С. 235-238.

б. Жукова Т.О., Васько Л.М., Баштан В.П. Сучасний ефективний метод лікування хворих з приводу раку органів ларингофарингіальної зони / Клінічна хірургія №4. - 2017. – С. 52-55.

с. Жукова Т.О., Васько Л.М., Нестуля К.І. Therapeutic effect in patients with locally spread SCCL and SCCLPH by optimization of chemoradiotherapy / Актуальні проблеми сучасної медицини т.17, №2(58). – 2017. – С.65-68.

11. Отримані патенти на винахід:

а. Патент 127543. Спосіб запобігання раннім променевим реакціям шкіри при проведенні радіотерапії/ Почерняєва В.Ф., Васько Л.М., Жукова Т.О.; власник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». - № u201801880; заявл. 23.02.2018; опубл. 10.08.2018, Бюл. № 15

Звіт по НДР
Розробка методів та профілактики лікування
медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів
за 2019 р.

За звітний період проведено:

1. Отримані 2 патенти на винахід
2. Опубліковані наукові роботи:
3. Розроблені інформаційні листи:
 - Жукова Т.О., Васько Л.М., Почерняєва В.Ф., Лимар Л.О. Спосіб запобігання раннім променевим реакціям шкіри при проведенні курсу радіотерапії. - Інформаційний лист. – Київ, 2019. – 3 с.
4. Розроблені нововведення: Жукова Т.О., Васько Л.М., Почерняєва В.Ф. Спосіб запобігання раннім променевим реакціям шкіри при проведенні курсу радіотерапії. - Укрпатентінформ МОЗ України. - Київ, 2019.
5. Розроблена мультимедійна лекція «Медикаментозне ушкодження печінки».
6. Результати науково-дослідної роботи представлені на конференціях:
7. Матеріали роботи використані при розробці:
 - підручника:
 - а. В.К. Югов, Л. М. Васько, Т.О. Жукова, В.Ф. Почерняєва, Баштан В.П., Скрипніков М.С. Радіологія. Том І. – Видавництво «Магнолія 2006». – 279с.
 - навчальних посібників:
 1. Zhukova T.A., Pochernyaeva V.F., Bashtan V.P. Means of protecting the body from the effects of ionizing radiation. - Полтава, 2019. – 130с.
 2. Л. М. Васько, В.Ф. Почерняєва, В.П. Баштан. Засоби захисту організму від дії іонізуючого випромінювання. - Полтава, 2019. – 130с.