

MODERN OPPORTUNITIES FOR CORRECTION OF HEPATOTOXIC SYNDROME FOR POLYCHEMOTHERAPY OF SOLID TUMORS (LITERATURE REVIEW)

Niyozova Sh.H. (Republic of Uzbekistan) Email: Niyozova447@scientifictext.ru

*Niyozova Shahnoza Hamoydinovna – Assistant,
DEPARTMENT OF ONCOLOGY,
TASHKENT MEDICAL ACADEMY,
REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY
OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN, TASHKENT, REPUBLIC OF UZBEKISTAN*

Abstract: *modern chemotherapy (CT), as a component of the complex treatment of malignant tumors, allows you to successfully fight against neoplasms, but the problem of its toxic effect on various systems and organs of the patient still remains. One of the main side effects of chemotherapy is its hepatotoxicity, which has become more common in connection with the use of high-dose regimens. However, the arsenal of hepatoprotectors in recent years continues to be replenished with new drugs, as well as new approaches based on the reduction of toxic effects of chemotherapy using extracorporeal methods and plasmapheresis.*

Keywords: *chemotherapy, hepatological toxicity, hepatoprotectors, malignant tumors.*

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ниёзова Ш.Х. (Республика Узбекистан)

*Ниёзова Шахноза Хамоидиновна – ассистент,
кафедра онкологии,
Ташкентская медицинская академия,
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии
Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан*

Аннотация: *современная химиотерапия (ХТ), как компонент комплексного лечения злокачественных опухолей, позволяет успешно бороться с новообразованиями, но по-прежнему остаётся проблема её токсического действия на различные системы и органы больного. Одним из главных побочных действий ХТ является её гепатотоксичность, которая стала встречаться чаще в связи с использованием высокодозных режимов. Однако, арсенал гепатопротекторов в последние годы продолжает пополняться новыми препаратами, а также новыми подходами на основе снижения токсических эффектов ХТ с помощью экстракорпоральных методов и плазмафереза.*

Ключевые слова: *гепатологическая токсичность, гепатопротекторы, злокачественные опухоли, химиотерапия.*

В последние годы в лечении злокачественных новообразований все большее значение приобретает противоопухолевая химиотерапия. При диссеминированных формах солидных опухолей химиотерапия является основным методом лечения, а на ранних стадиях она успешно используется как компонент комплексного воздействия. Главными условиями создания эффективных терапевтических программ по-прежнему остаются разработка новых селективно действующих на опухолевые клетки цитостатических препаратов и их комбинаций. Как правило, цитостатические агенты применяются в высоких дозах, в результате чего достигается максимальное уничтожение опухолевых клеток. Это позволило повысить эффективность химиотерапии злокачественных новообразований различных локализаций: немелкоклеточного рака легкого, колоректального рака, герминогенных злокачественных опухолей яичников и яичка, рака молочной железы и др., однако обусловило и широкий спектр побочных реакций [2,4,12].

Среди побочных эффектов противоопухолевого лечения нарушения функции печени ранее занимали незначительное место, но с появлением новых высокоэффективных антибластомных препаратов, а также с введением в онкологическую практику высокодозной химиотерапии подобные осложнения выступили на первый план. При поддерживающей химиотерапии небольшими дозами цитостатиков гепатотоксичность антибластомных средств нередко имеет длительное латентное бессимптомное течение, проявляясь изолированным повышением активности сывороточных трансаминаз. В связи с этим, повреждение печени может диагностироваться лишь при углубленном обследовании и часто уже в отдаленные сроки. При этом, частота гепатотоксичности при проведении химиотерапии варьирует от 14,3 до 100% [3,7,15].

Прямая гепатотоксичность обусловлена токсичностью самого вещества, непрямая - его метаболитов. В основе прямого токсического повреждения гепатоцитов лежит образование большого количества токсичных субстанций и высокореактивных молекул при участии ферментных систем, которые усиливают перекисное окисление (ПОЛ) в мембранах, что в свою очередь сопровождается повышением их проницаемости, нарушением баланса клеточных ионов, снижением уровня АТФ, нарушением жизненно важных функций и как следствие развитием некроза клеток. Данный механизм цитолиза клеток печени является субстратом большинства острых и хронических лекарственных гепатитов. Выявлено, что в основе повреждающего действия этопозида и паклитаксела на печень лежит активация ПОЛ и угнетение процессов микросомального окисления. В связи с этим, перспективным является использование гепатопротекторных средств с антирадикальной активностью для коррекции цитостатической гепатотоксичности. Среди гепатозащитных препаратов с подобным механизмом действия известны как синтетические, так и вещества природного происхождения [5,9].

К числу противоопухолевых препаратов, характеризующихся предсказуемой гепатотоксичностью, относятся 5-фторурацил, лейковорин, оксалиплатин, иринотекан, цитарабин, препараты нитрозомочевины, таксаны и др. При этом наиболее изученными остаются токсические эффекты, лимитирующие проведение специфической терапии, со стороны быстро обновляющихся клеточных систем (кровенотворной ткани, эпителия полости рта и желудочно-кишечного тракта, волосяных фолликулов, репродуктивных органов). Важным аспектом в реабилитации, а значит и в улучшении качества жизни пациентов, прошедших курс химиотерапии, является тщательное изучение отдаленных последствий токсического влияния цитостатиков на различные органы и системы. Негативное влияние гепатотоксичности на результаты лечения больных онкологического профиля выражается в увеличении частоты возникновения послеоперационных осложнений и периоперационных гемотрансфузий, а также в росте смертности пациентов после оперативного вмешательства [7,13].

Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов обусловлена также низкой селективностью действия большинства цитостатиков, приводящей к повреждению нормальных клеток токсическими агентами. Это вызывает разнообразные поражения печени и сопровождается функциональными нарушениями различных органов. Механизмы лекарственного поражения печени при химиотерапии включают нарушение метаболических процессов в гепатоцитах, токсическую деструкцию субклеточных структур, индукцию иммунных реакций, канцерогенез, нарушение кровоснабжения гепатоцитов, обострение ранее имевшихся гепатоцеллюлярных нарушений. Наиболее частыми лекарственными повреждениями печени при химиотерапии являются стеатогепатит и поражение сосудов (синдром синусоидальной обструкции, пелиоз, веноокклюзионная болезнь). Как правило, с этими осложнениями врачи сталкиваются при проведении высокодозных режимов химиотерапии. Кроме того, возможно развитие канальцевого холестаза и склерозирующего холангита. Важным является своевременное распознавание и лечение такого осложнения, как минимальная печеночная энцефалопатия (МПЭ), поскольку оно может быть предвестником клинически выраженной печеночной энцефалопатии, а психомоторные нарушения, отмечаемые при МПЭ, снижают качество жизни и работоспособность пациентов [14,17].

Таким образом, угнетение метаболизма, возникающее вследствие повреждения гепатоцитов, создает условия для дальнейшего повреждения и нарушения функции печени, образуется «замкнутый круг». В такой ситуации приходится либо снижать дозу цитостатика, в результате чего терапевтический эффект еще более уменьшается, а токсичность остается на уровне полной дозы препарата, либо прерывать лечение, что может способствовать развитию рецидива опухолевого процесса. В клинической практике для установления степени гепатотоксичности используется ряд показателей, в частности, уровни щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и альбумина в крови [3].

Гепатопротекторы – группа разнородных лекарственных средств, которые препятствуют разрушению клеточных мембран и стимулируют регенерацию гепатоцитов, тем самым оказывая положительное влияние на функции печени. Они повышают устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливают ее детоксикационную функцию путем повышения активности ферментных систем (включая цитохром P450 и другие микросомальные ферменты), а также способствуют восстановлению ее функций при различных повреждениях (в том числе токсического характера). При этом доказанная клиническая эффективность применения гепатопротекторов при различных состояниях противоречива. В онкологической практике арсенал гепатопротекторов, используемых клиницистами в настоящее время, невелик. К ним можно отнести: гептрал (S-адemetионин), урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), Гепта-Мерц (L-орнитин-L-аспартат), флумецинол (зиксорин). Гепатопротекторы с эссенциальными фосфолипидами относятся к препаратам с недоказанной эффективностью [1,2].

Важным специфическим антидотом при дозозависимой гепатотоксичности является N-ацетилцистеин (другие донаторы сульфгидрильной группы), который эффективен при купировании передозировки ацетоминофена. В других случаях гепатотоксичности лечение откладывают или прекращают с

назначением симптоматической терапии. странах СНГ принято считать гепатопротекторами, в первую очередь, препараты эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ), которые оказывают положительное воздействие на структуру мембран гепатоцитов. Одним из способов снижения токсического воздействия цитостатиков на печень является использование лекарственных средств с узконаправленным защитным действием на печеночные клетки гепатопротекторов [4,10,11].

Среди гепатопротекторов S-адеметионин (препарат Гептрал) характеризуется наиболее многофункциональным воздействием на различные звенья метаболизма в печени, а его выбор основывается на принципах доказательной медицины. Существует широкая доказательная клиническая база применения этого препарата. S-адеметионин является химически активным соединением, играющим ключевую роль в таких метаболических процессах, как трансметилирование, транссульфирование, аминопропилирование, и оказывает детоксикационное, антиоксидантное, антидепрессивное, нейропротекторное, регенерирующее, холеретическое и холекинетическое действие в организме. S-адеметионин синтезируется в печени из аденозина и метионина, содержится во всех средах организма. В ряде исследований Гептрал был рекомендован в качестве сопроводительной терапии при лечении гепатотоксичности, возникшей в процессе проведения цитостатической ПХТ [8,16].

Одним из методов, давно и успешно применяемых для лечения аллергических заболеваний, а также интоксикации, является лечебный плазмаферез (ПФ), заключающийся в удалении плазмы крови, содержащей «виновные» в развитии заболевания антитела, циркулирующие иммунные комплексы, цитокины, продукты клеточного метаболизма. Главным механизмом, который обеспечивает лечебный эффект ПФ, является деплазмирование клеточных элементов. Вместе с плазмой удаляются адсорбированные на поверхности клеток патологические элементы, изменяется жизнедеятельность клеток, возникают новые взаимодействия с другими клетками и регулирующими фактами [6,15].

Современные методы экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ) по своей сути являются эффективным расширением лечебного ПФ. Если при последнем клеточные элементы сразу после их отделения от плазмы возвращают пациенту, то при ЭИФТ происходит дополнительное выделение лейкоцитарной фракции, которая затем подвергается обработке вне организма определенным лекарственным препаратом, направленным на повышение или снижение (в зависимости от заболевания) функциональной активности клеток-участниц воспаления и иммунных реакций. Особую группу пациентов, которым показано проведение ЭИФТ, составляют онкологические больные, имеющие выраженную сопутствующую патологию, преклонный возраст, иммунодепрессию, усугубляющуюся проведением лучевой или химиотерапии. При выполнении у них травматичных и объемных хирургических вмешательств, вторичный послеоперационный иммунодефицит может способствовать развитию гнойно-септических осложнений [1,4,11].

Все вышеизложенное подтверждает чрезвычайную актуальность проблемы гепатотоксичности при проведении химиотерапии у больных солидными опухолями и является безусловным основанием для проведения специальных исследований в этой области. Несмотря на сравнительно большое число работ, посвященных данной тематике, перечень используемых в клинике гепатопротекторов невелик: наиболее часто используются препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды, силимарин, витамины и аминокислоты. Актуальным остается вопрос фармакологической коррекции токсических нарушений в печени, вызванных цитостатиками, исходя из механизма их цитотоксического действия, а также изучение морфологического и функционального состояния печени в отдаленные сроки после противоопухолевой терапии.

Список литературы / References

1. Безбородова О.А., Немцова Е.Р., Александрова Л.Н. и др. Оценка детоксирующего действия препарата «ремаксол» на экспериментальной модели токсикоза индуцированного цисплатином // Экспериментальная и клиническая фармакология, 2011. № 3. С. 26-31.
2. Голованова Е.В. Возможности патогенетической терапии при лекарственных поражениях печени // Эффективная фармакотерапия, 2011. № 3. С. 60-64.
3. Казюлин А.Н., Вельшер Л.З., Королева И.А. Возможности преодоления гепатотоксичности при проведении комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы // Эффективная фармакотерапия, 2011. № 3. С. 66-72.
4. Камышов С.В., Нишанов Д.А., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш. Изучение маркеров апоптоза, пролиферации и ангиогенеза у больных раком яичника, получивших сопроводительную иммунотерапию // Злокачественные опухоли, 2017. Т. 22. № 1. С. 84-91.
5. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш., Баленков О.Ю. Изучение влияния методов иммунотерапии на процессы перекисного окисления при сопроводительном лечении рака шейки матки // Евразийский онкологический журнал, 2015. Т. 4. № 7. С. 60-66.

6. Карпова Г.В., Фомина Т.И., Ветошкина Т.В., Дубская Т.Ю., Ермолаева Л. А., Чуринов А.А. Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов // Вестник РАМН, 2009. № 11. С. 17 -20.
7. Пулатов Д.А., Ибрагимов Ж.М., Камышов С.В. Сравнительная оценка токсичности лечения больных химиорезистентным колоректальным раком // Онкология и радиология Казахстана, 2017. Т. 44. № 2. С. 58-61.
8. Снеговой А.В., Манзюк Л.В. Эффективность Гептрала в лечении печеночной токсичности, обусловленной цитостатической химиотерапией // Фарматека, 2010. № 6. С. 1-5.
9. Шаритов Ф.К., Баленков О.Ю., Куреев Г.В. Кинетика свободнорадикального окисления сыворотки крови как показатель влияния опухоли на организм // Клиническая лабораторная диагностика, 2003. № 10. С. 16.
10. Björnsson E.S., Bergmann O.M., Björnsson H.K. et al. Incidence, pre-sentation and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland // Gastroenterology, 2013. V. 144. N 7. P. 1419-1425.
11. Dara L., Liu Z., Kaplowitz N. Mechanisms of adaptation and progression in idiosyncratic drug induced liver injury, clinical implications // Liver Int., 2016. V. 36. N 2. P. 158-165.
12. Ghabril M., Fontana R., Rockett D. et al. Drug-induced liver injury caused by intravenously administered medications: the Drug-Induced Liver Injury Network experience // J. Clin. Gastroenterol., 2013. V. 47. N 6. P. 553-558.
13. Lo Re V. 3rd, Haynes K., Forde K.A. et al. Risk of acute liver failure inpatients with drug-induced liver injury: evaluation of Hy's Law and a new prognostic model // Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2015. V. 13. N 13. P. 2360-2368.
14. Ortega-Alonso A., Stephens C., Lucena M.I., Andrade R.J. Case characterization, clinical features and risk factors in drug-induced liver injury // Int. Mol. Sci., 2016. V. 17. N 5. P. 714.
15. Rodriguez-Frias E.A., Lee W.M. Cancer chemotherapy I: hepatocellular injury // Clin. Liver Dis., 2007. V. 11. N 3. P. 641-662.
16. Stine J.G., Lewis J.H. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol., 2016. V. 10. N 4. P. 517-536.
17. Vincenzi B, Daniele S, Frezza AM. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatinbased regimen // Supp. Care Cancer, 2012. V. 20. N 1. P. 135-139.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Bezborodova O.A., Nemcova E.R., Aleksandrova L.N. et al. Ocenka detoksiruyushchego dejstviya preparata «remaxol» na eksperimental'noj modeli toksikoza inducirovannogo cisplatinom [Evaluation of the detoxifying effect of the drug "remaxol" on the experimental model of toxicosis induced by cisplatin] // Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and Clinical Pharmacology], 2011. N 3. P. 26-31 [in Russian].
2. Golovanova E.V. Vozmozhnosti patogeneticheskoy terapii pri lekarstvennyh porazheniyah pecheni [The possibilities of pathogenetic therapy for drug-induced liver damage] // Effektivnaya farmakoterapiya [Effective pharmacotherapy], 2011. N 3. P. 60-64 [in Russian].
3. Kazyulin A.N., Vel'sher L.Z., Koroleva I.A. Vozmozhnosti preodoleniya gepatotoksichnosti pri provedenii kombinirovannogo i kompleksnogo lecheniya raka molochnoj zhelezy [Opportunities for overcoming hepatotoxicity in the combined and complex treatment of breast cancer] // Effektivnaya farmakoterapiya [Effective pharmacotherapy], 2011. N 3. P. 66-72 [in Russian].
4. Kamyshev S.V., Nishanov D.A., Pulatov D.A., Yuldasheva N.Sh. Izuchenie markerov apoptoza, proliferacii i angiogeneza u bol'nyh rakom yaichnika, poluchivshih soprovoditel'nuyu immunoterapiyu [The study of markers of apoptosis, proliferation and angiogenesis in patients with ovarian cancer who received accompanying immunotherapy] // Zlokachestvennye opuholi [Malignant tumors], 2017. V. 22. N 1. P. 84-91 [in Russian].
5. Kamyshev S.V., Pulatov D.A., Yuldasheva N.Sh., Balenkov O.Yu. Izuchenie vliyaniya metodov immunoterapii na processy perekisnogo okisleniya pri soprovoditel'nom lechenii raka shejki matki [Study of the influence of immunotherapy methods on peroxidation processes in the accompanying treatment of cervical cancer] // Evrazijskij onkologicheskij zhurnal [Eurasian Oncology Journal], 2015. V. 4. N 7. P. 60-66 [in Russian].
6. Karpova G.V., Fomina T.I., Vetoshkina T.V., Dubskaya T.Yu., Ermolaeva L.A., Churin A.A. Gepatotoksichnost' protivopuholevyh preparatov [Hepatotoxicity of anticancer drugs] // Vestnik RAMN [Bulletin of RAMS], 2009. N 11. P. 17-20 [in Russian].
7. Pulatov D.A., Ibragimov ZH.M., Kamyshev S.V. Sravnitel'naya ocenka toksichnosti lecheniya bol'nyh himiorezistentnym kolorektal'nym rakom [Comparative evaluation of the toxicity of treatment of patients

- with chemoresistant colorectal cancer] // *Onkologiya i radiologiya Kazahstana* [Oncology and radiology of Kazakhstan], 2017. V. 44. N 2. P. 58-61 [in Russian].
8. *Snegovoj A.V., Manzyuk L.V.* Effektivnost' Geptrala v lechenii pechenoj toksichnosti, obuslovennoj citostaticeskoy himioterapij [Heptral's efficacy in the treatment of hepatic toxicity due to cytostatic chemotherapy] // *Farmateka* [Farmateka], 2010. № 6. C. 1-5 [in Russian].
 9. *Sharipov F.K., Balenkov O.Yu., Kireev G.V.* Kinetika svobodnoradikal'nogo okisleniya syvorotki krovi kak pokazatel' vliyaniya opuholi na organizm [Kinetics of free radical oxidation of blood serum as an indicator of the effect of a tumor on the body] // *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical Laboratory Diagnostics], 2003. № 10. C. 16 [in Russian].
 10. *Björnsson E.S., Bergmann O.M., Björnsson H.K. et al.* Incidence, pre-sentation and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland // *Gastroenterology*, 2013. V. 144. N 7. P. 1419-1425.
 11. *Dara L., Liu Z., Kaplowitz N.* Mechanisms of adaptation and progression in idiosyncratic drug induced liver injury, clinical implications // *Liver Int.*, 2016. V. 36. N 2. P. 158-165.
 12. *Ghabril M., Fontana R., Rockey D. et al.* Drug-induced liver injury caused by intravenously administered medications: the Drug-Induced Liver Injury Network experience // *J. Clin. Gastroenterol.*, 2013. V. 47. N 6. P. 553-558.
 13. *Lo Re V. 3rd, Haynes K., Forde K.A. et al.* Risk of acute liver failure inpatients with drug-induced liver injury: evaluation of Hy's Law and a new prognostic model // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2015. V. 13. N 13. P. 2360-2368.
 14. *Ortega-Alonso A., Stephens C., Lucena M.I., Andrade R.J.* Case characterization, clinical features and risk factors in drug-induced liver injury // *Int. Mol. Sci.*, 2016. V. 17. N 5. P. 714.
 15. *Rodriguez-Frias E.A., Lee W.M.* Cancer chemotherapy I: hepatocellular injury // *Clin. Liver Dis.*, 2007. V. 11. N 3. P. 641-662.
 16. *Stine J.G., Lewis J.H.* Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2016. V. 10. N 4. P. 517-536.
 17. *Vincenzi B, Daniele S, Frezza AM.* The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatinbased regimen // *Supp. Care Cancer*, 2012. V. 20. N 1. P. 135-139.