

*О.В. Кузнецова, А.И. Рыбин, В.Г. Дубинина*

## ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

*Одесский национальный медицинский университет, Украина*

**Реферат.** Выявлена взаимосвязь между приемом гепатопротекторов и профилактикой гепатотоксических эффектов химиотерапии. Доказана необходимость включения гепатопротектора в протокол ведения онкогинекологического больного. Установлено, что назначение препаратов патогенетической терапии холестаза у пациентов с онкогинекологической патологией является необходимым и обязательным для предупреждения гепатотоксичности цитостатиков, а также для уменьшения степени выраженности уже существующих патологических реакций.

**Ключевые слова:** гепатотоксичность цитостатиков, опухоли женской репродуктивной системы, профилактика, токсический гепатит

В лечении онкологических заболеваний современная химиотерапия занимает ведущее место. И это обусловлено, в первую очередь, тем, что за последние 5-7 лет значительно расширились показания к назначению химиотерапии, как в предоперационном периоде, для повышения резектабельности первичной опухоли и повышения абластики планируемого оперативного вмешательства, так и после операции для увеличения продолжительности безрецидивного периода [1, 2]. Кроме того, некоторые пациенты в нашей стране, к сожалению, впервые обращаются за специальной помощью в запущенной стадии, когда хирургическое лечение невыполнимо и химиотерапия остается для них единственным шансом.

Достижения современной химиотерапии - расширение арсенала цитостатических препаратов и внедрение таргетной терапии - позволили добиться значительных успехов в лечении многих злокачественных опухолей за счет увеличения безрецидивной и общей выживаемости.

Повышение эффективности химиотерапевтического лечения может быть достигнуто благодаря интенсификации режимов химиотерапии. Однако, как известно, негативной стороной цитостатической терапии являются побочные эффекты противоопухолевых лекарственных средств, обусловленные низкой селективностью, что служит серьезным ограничением в достижении максимального лечебного действия. В связи с этим разработка и использование в клинической практике лекарственных средств, которые уменьшают токсичность цитостатиков на организм, без снижения их противоопухолевого эффекта, являются актуальной проблемой современной онкологии [1, 2, 4].

При использовании цитостатиков очень часто развивается их гепатотоксический эффект, проявляющийся широким спектром клинико-морфологических вариантов патологии печени. По данным литературы, 40 % гепатитов у пациентов

старше 40 лет и 25 % случаев фульминантной печеночной недостаточности обусловлены лекарственной гепатотоксичностью. В Западной Европе острые лекарственные гепатиты составляют 15-20 % молниеносных гепатитов, в Японии - 10%, в Украине - 6 % [3, 4]. Таким образом, возникновение побочных реакций при проведении химиотерапии у онкологических больных, в частности, развитие токсического поражения печени, является актуальной проблемой онкологии в целом и онкогинекологии в частности.

Для лечения злокачественных опухолей женской репродуктивной системы (рака яичников, шейки матки, эндометрия и вульвы) чаще всего применяются следующие цитостатические препараты, используемые в монорежиме или в комбинации: паклитаксел, цисплатин, гемцитабин, оксалиплатин, иринотекан, доксорубицин, блеомицин, ифосфамид, этопозид, топотекан. Особое внимание в плане гепатотоксичности обращают на себя циклофосфан, оксалиплатин, ифосфамид и другие противоопухолевые средства (табл. 1). Патогенез гепатотоксичности выше указанных цитостатиков можно отнести к одному из двух видов патологических реакций: синдром цитолиза и синдром холестаза. Цитотоксические повреждения печени проявляются некрозом и стеатозом, а холестатические - нарушением секреции желчи и развитием желтухи.

Как известно, условием для прекращения гепатотоксичного действия и обратного развития патологических изменений является отмена "причинного" препарата. Однако в случае применения химиотерапии у онкологических больных отмена гепатотоксичного препарата невозможна без создания непосредственной или отсроченной угрозы для жизни пациента. В данных случаях целесообразным представляется назначение гепатопротекторов.

### М а т е р и а л и м е т о д ы

В исследование было включено 50 пациенток со злокачественными опухолями женской репродуктивной системы различной локализации - рак вульвы, рак шейки матки, рак эндометрия, рак яичников - которые находятся под наблюдением и на лечении в Одесском областном онкологическом диспансере с января 2012 г по настоящее время. Диагноз был верифицирован на основании данных гистологического и иммуногистохимического исследований. Средний возраст пациенток составил 45,6 лет. Все пациентки были распределены методом случайной выборки в 2 группы по 25 человек. Первая группа (25 больных) состояла из пациенток со злокачественными опухолями женской репродуктивной систе-

Таблица 1. Гепатотоксичность цитостатиков

Цитостатик	Частота развития токсичности	Спектр гепатотоксичности	Показания
Блеомицин	10%	повышение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы, билирубина (синдром холестаза)	рак шейки матки, рак вульвы, рак яичников
Доксорубицин	1-2%	повышение уровня трансаминаз (синдром цитолиза) и/или уровня билирубина	рак шейки матки, рак эндометрия, рак яичников
Винкристин	1-2%	повышение уровня трансаминаз (синдром цитолиза) и/или уровня билирубина	рак шейки матки, рак яичников
Винорельбин	1-2%	транзиторное и обратимое повышение уровня gamma-ГТП	рак яичников, рак шейки матки
Паклитаксел	7-22%	повышение уровня трансаминаз (синдром цитолиза), щелочной фосфатазы и билирубина (синдром холестаза)	рак шейки матки, рак яичников, рак эндометрия
Цисплатин	2-10%	повышение уровня трансаминаз (синдром цитолиза) или уровня билирубина	рак шейки матки, рак яичников, рак эндометрия, рак вульвы
Карбоплатин	5-22%	повышение уровня АсТ (синдром цитолиза), щелочной фосфатазы и билирубина (синдром холестаза)	рак шейки матки, рак яичников, рак эндометрия, рак вульвы
Оксалиплатин	20-40%	веноокклюзионная болезнь (гипербилирубинемия, асцит, синдром задержки жидкости)	рак яичников, рак эндометрия
Иринотекан	1-2%	развитие стеатоза и/или стеатогепатита	рак яичников, рак шейки матки
Ифосфамид	10%	повышение уровня трансаминаз (синдром цитолиза) и/или уровня билирубина	рак шейки матки, рак яичников
Гемцитабин	10-29%	транзиторное и обратимое повышение уровня трансаминаз (синдром цитолиза), щелочной фосфатазы и билирубина (синдром холестаза)	рак шейки матки, рак яичников, рак эндометрия
Дактиномицин	15%	веноокклюзионная болезнь (асцит, гепатомегалия) и повышение уровня трансаминаз (синдром цитолиза)	рак яичников
Циклофосфан	0-1%	холестатический гепатит, повышение уровня трансаминаз (синдром цитолиза) и билирубина	рак шейки матки, рак эндометрия, рак яичников
Этопозид	10-20%	токсический гепатит с повышением уровня трансаминаз (синдром цитолиза), щелочной фосфатазы и билирубина (синдром холестаза)	рак шейки матки, рак яичников

мы, которым было назначено от 4 до 6 курсов адъювантной, или лечебной химиотерапии на фоне гепатопротектора. Гепатопротекторную терапию пациентки первой группы принимали с 1-го дня химиотерапии и в течение всего периода наблюдения, сочетая инфузионное введение гепатопротектора в дни введения цитостатиков с пероральным приемом между курсами химиотерапии. Вторая группа (25 больных) состояла из пациенток со злокачественными опухолями женской репродуктивной системы, которые принимали от 4 до 6 курсов адъювантной, или лечебной химиотерапии без гепатопротектора. При выборе схем химиотерапевтического лечения пациенток мы руководствовались существующими стандартами обследования и лечения онкологических больных (табл. 3).

Мониторинг функциональных проб печени проводился на протяжении всего цикла специального лечения каждые 2-4 недели. При значительном повышении уровня трансаминаз (в 8-10 раз) лабораторное обследование больных дополняли контролем всех параметров гемостаза [3, 10]. Оценка гепатотоксичности химиотерапии проводилась по динамике уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы и билирубина в крови.

Уровни общего билирубина и печеночных ферментов - аланинаминотрансферазы (АлТ), аспаргатаминотрансферазы (АсТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), gamma-глутамилтрансферазы (gamma-ГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) - определяли до начала лечения и затем после каждого цикла химиотерапии. Гепатотоксичностью считали первое повышение одной или обеих транс-

миназ не менее чем в 2,5 раза от верхней границы нормы. Существует совокупность критериев, руководствуясь которыми можно подтвердить медикаментозную природу нарушений функции печени. При лекарственном поражении печени, как правило, наблюдается соответствие временного интервала между приемом препарата и развитием гепатотоксической реакции. Длительность интервала от 5 до 90 дней с большой вероятностью указывает на лекарственную этиологию поражения. Двукратное повышение трансаминаз в ответ на повторное введение препарата является аргументом в пользу гепатотоксичности применяемого лекарства.

#### Результаты и обсуждение

При оценке динамики показателей функциональных проб печени (уровня билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы) у пациенток обеих групп на фоне проведения курсов полихимиотерапии были выявлены следующие изменения (табл. 3).

На основании проведенного исследования нами было установлено, что уровень АсТ, АлТ, ЩФ и общего билирубина были значительно ниже в 1 группе пациенток, которые получали курсы полихимиотерапии на фоне гепатопротектора, по сравнению с таковыми у больных 2 группы, которые не получали гепатопротектор на фоне химиотерапии. Следует отметить, что существенных различий в исходных показателях функциональных проб печени пациенток обеих групп не отмечалось, уровни трансаминаз, ЩФ и ЛДГ были в пределах нормы.

Наблюдающаяся гепатотоксичность у пациенток 1 группы была более низкой степени (по критериям NCI-CTC), чем у пациенток 2 группы. Кроме того, качество жизни больных и эффективность проведенной химиотерапии у пациенток 1 группы были субъективно лучше и больше за счет отсутствия эпизодов отсрочки запланированного курса химиотерапии и введения цитостатиков без снижения рассчитанной дозы по вине развития гепатотоксичности. Отмена последующих курсов полихимиотерапии в виду развития переносимой токсичности (гепатотоксичности

тяжелой степени) не была зарегистрирована ни у одной из 50 пациенток обеих групп, принимающих курсы полихимиотерапии в нашем исследовании. На фоне проведения курсов полихимиотерапии без гепатопротектора нами была зарегистрирована гепатотоксичность 1 и 2 степени у 8 (36 %) и 7 (28 %) пациенток 2 группы (по критериям NCI-CTC). У 13 (52 %) пациенток 2 группы было зарегистрировано не соблюдение сроков введения цитостатиков за счет развития гепатотоксичности и, как следствие, отсрочки запланированного курса химиотерапии, у 3 (12 %) пациенток специальное лечение проходило в срок, но с редукцией доз цитостатиков после 2 курса полихимиотерапии.

Лекарственные поражения печени зависят от свойств лекарственного препарата, особенностей больного и прочих факторов: генетических и факторов окружающей среды. Гепатотоксичность развивается преимущественно вследствие действия метаболитов, а не самого лекарственного препарата, поэтому факторам, влияющим на реакции метаболитов, уделяется особое внимание. К ним относят: генетический полиморфизм и индукцию (подавление) ферментов, метаболизирующих ЛП, а также факторы окружающей среды. Известно, что вероятность побочных реакций возрастает с увеличением количества одновременно принимаемых лекарств [1, 11].

Факторами риска лекарственного поражения печени являются: генетическая предрасположенность, диффузные заболевания печени, пол пациента, беременность, возраст, хроническое злоупотребление алкоголем, взаимодействие одновременно применяемых лекарств, доза и длительность приема препарата, предшествующая лекарственная терапия, трофологический статус, фоновое системное заболевание [3, 6].

Считается, что 3/4 пациентов с лекарственно-индуцированной болезнью печени - женщины. Пол пациента может влиять как на выраженность прямого повреждающего действия на печень, так и на чувствительность к гепатотоксичным факторам. Женщины в большей степени предрасположены к развитию лекарственного гепатита.

Таблица 2. Характеристика пациенток в группах

Локализация рака	1 группа, n=25	2 группа, n=25	Схема химиотерапии
Рак шейки матки	7	7	паклитаксел+карбоплатин, циклофосфан+доксорубин+цисплатин, навельбин+карбоплатин, гемцитабин+цисплатин, иринотекан+цисплатин, винкристин+блеомицин+цисплатин
Рак вульвы	2	2	метотрексат+блеомицин, 5-фторурацил+цисплатин
Рак эндометрия	4	5	паклитаксел+карбоплатин, циклофосфан+доксорубин+цисплатин
Рак яичников	12	11	цисплатин+этопозид, циклофосфан+цисплатин, навельбин+цисплатин, гемцитабин+цисплатин, доцетаксел, оксалиплатин, дактиномицин, ифосфамид

Таблица 3. Динамика уровня билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы,  $\gamma$ -глутамилтрансферазы на фоне химиотерапии

Показатель	Норма	1 группа, n=25	2 группа, n=25
Общий билирубин	0,3-1,0 мг %	0,9 (0,76-1,2)	1,4 (0,65-1,78)
АсТ	0-35 МЕ/л	58,3 (32,4-76,2)	87,8 (65,4-125,8)
АлТ	0-35 МЕ/л	64,6 (43,7-88,9)	124,7 (67,6-178,5)
ЩФ	30-120 МЕ/л	137,4 (78,5-165,7)	187,6 (168,2-201,4)
ЛДГ	100-190 МЕ/л	450,5 (256,7-560,8)	670,3 (345,7-784,9)
$\gamma$ -ГТ	<38 Е/л	76,7 (45,8-88,9)	135,2 (78,6-187,6)

Лекарственные поражения печени наиболее часто развиваются у детей младше трех лет и у взрослых старше 40 лет. С возрастом увеличивается не только частота встречаемости, но и тяжесть поражения печени. У пожилых людей выведение лекарственного средства из организма замедляется из-за уменьшения объема печеночной паренхимы и снижения в ней интенсивности кровотока. Поражение печени с большей вероятностью следует ожидать у пациентов, принимающих не один, а несколько фармакологических препаратов. У пациентов, страдающих ожирением, повышен риск развития гепатита при применении клофосфана, а употребление метотрексата или тамоксифена является независимым фактором риска развития неалкогольного стеатогепатита и фиброза печени [8, 9].

Таким образом, у исследуемого нами контингента больных с опухолями женской репродуктивной системы можно выделить следующие ведущие факторы риска лекарственного поражения печени - пол, возраст, ожирение и одновременное применение нескольких лекарственных препаратов.

Механизм действия химиопрепаратов на печень не одинаков: одни лекарственные средства могут быть антителами (прямое гепатотоксическое действие); другие, являясь химически активными веществами, вступают во взаимосвязь с белками или могут служить протоплазматическими ядами (опосредованное гепатотоксическое действие). По данным литературы, большинство цитостатиков обладает истинной прямой гепатотоксичностью и имеют предсказуемую кривую зависимости "доза-эффект" (более высокие дозы или концентрации лекарственного средства вызывают больший гепатотоксический эффект, более сильное повреждение печени) и обладают хорошо известными и изученными механизмами гепатотоксического действия [2, 8, 9, 10].

Самым ранним проявлением гепатотоксичности является стеатоз (жировое перерождение печени). Развитие стеатоза, индуцированного химиотерапией, впервые было описано у пациентов с колоректальным раком, получавших химиотерапию на основе 5-фторурацила. На сегодня известно, что эту форму поражения печени вызывают такие химиопрепараты, как иринотекан, оксалиплатин, а также все производные фторпиримидинов (фторафур, кселода). Сочетание 5-фторурацила и иринотекана может вызвать прогрессирование от простого стеатоза до стеатогепатита [3, 6].

Следующим вариантом токсического действия на печень является некроз - это дегенеративный

процесс, приводящий к гибели клеток как отдельных участков печени (фокальный некроз), так и всего органа (тотальный некроз). В результате ряда проведенных исследований было установлено, что введение этопозида вызывает в печени морфологические изменения, характерные для токсического гепатита: жировую дистрофию гепатоцитов, моноцеллюлярный некроз и формирование клеточных воспалительных инфилтратов [7, 9].

Основной формой повреждения печени вследствие лечения оксалиплатином является дилатация синусоидов, сопровождающаяся развитием билиарных осложнений вплоть до развития печеночной недостаточности. Оксалиплатин также может вызвать спленомегалию, которая, как известно, может быть одной из причин тромбоцитопении у онкобольных, принимающих длительное противоопухолевое лечение (повторные курсы полихимиотерапии).

Целью сопроводительной терапии при назначении цитостатиков является уменьшение их токсического действия на жизненно важные органы при сохранении достаточной эффективности. Считаем целесообразным продолжение исследований в этом направлении для разработки оптимальных протоколов ведения онкологических больных с коррекцией и профилактикой гепатотоксического действия цитостатиков, что будет способствовать повышению эффективности химиотерапии, а также позволит проводить химиотерапевтическое лечение онкогинекологических больных с сохранением обязательных временных интервалов и без развития побочных эффектов.

Таким образом, негативное сочетание факторов (пожилой возраст, женский пол, ожирение, полифармакотерапия первичной опухоли и/или сопутствующей патологии, необходимость длительного назначения химиопрепаратов и т.д.) у пациенток со злокачественными опухолями женской репродуктивной системы, когда невозможен отказ от жизненно необходимого специального лечения, требует обязательной профилактики гепатотоксического действия химиотерапии. В результате проведенного исследования нами установлено, что назначение препаратов патогенетической терапии холестаза у пациенток с онкогинекологической патологией является необходимым и обязательным для предупреждения гепатотоксичности цитостатиков, а также для уменьшения степени выраженности уже существующих патологических реакций.

A.V. Kuznetsova, A.I. Rybin, V.G. Dubinina

### **Hepatotoxicity of Various Schemes of Chemotherapeutic Treatment of Tumors of the Female Reproductive System**

There has been detected interrelation between taking of hepatoprotectors and prevention of hepatotoxic effects of chemotherapy. There has been proved a necessity to include hepatoprotectors into management protocol of gynecological cancer patients. It has been found that medication of cholestasis pathogenic therapy agents for patients with oncological-gynecological pathology is necessary and obligatory for prevention of hepatotoxicity of cytostatic agents, as well as for reduction of severity of existing pathological reactions (Arch. Clin. Exp. Med.— 2013.— Vol.22, №1. — P. 60-64).

**Keywords:** hepatotoxicity of cytostatic agents, tumors of the female reproductive system, prevention, toxic hepatitis

О.В. Кузнецова, А.И. Рибін, В.Г. Дубініна

### **Гепатотоксичність різних схем хіміотерапевтичного лікування пухлин жіночої репродуктивної системи**

Виявлено взаємозв'язок між прийомом гепатопротекторів і профілактикою гепатотоксичних ефектів хіміотерапії. Доведено необхідність включення гепатопротектора в протокол ведення онкогінекологічного хворого. Встановлено, що призначення препаратів патогенетичної терапії холестазу у пацієнтів з онкогінекологічною патологією є необхідним і обов'язковим для попередження гепатотоксичності цитостатиків, а також для зменшення ступеня вираженості вже наявних патологічних реакцій (Арх. клін. експ. мед.— 2013.— Т.22, №1.— С. 60-64).

### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. *Городецкий В.М.* Осложнения противоопухолевой терапии / В.М. Городецкий // Гематология и трансфузиология. — 1998. — № 1. — С. 11-15.
2. *Ермолаева Л.А.* Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов растительного происхождения — паклитаксела и эпозида и её фармакологическая коррекция / Л.А. Ермолаева. — Автореф. дис. к.мед.н. Томск, 2008. — 21 с.
3. *Ларионова В.Б.* Гепатотоксичность лекарственных препаратов у онкологических больных / В.Б. Ларионова, Э.Г. Горожанская, О.А. Коломейцев // Вестн. интенсив. терапии. — 2004. — Т. 3. — С. 1-10.
4. *Лопаткина Т.Н.* Лекарственные поражения печени / Т.Н. Лопаткина, Э.З. Бурневич // Врач. — 2003. — № 12. — С. 18-20.
5. *Скрипник И.Н.* Медикаментозный гепатит у онкогематологических больных: патогенетические механизмы и корригирующая роль урсодезоксихолевой кислоты / И.Н. Скрипник, А.В. Невоит, Т.А. Ворошилова // Хвороби печінки в практиці клініциста: Мат.-ли. наук.-практ. конф. з міжнародною участю. Харків, 1-2 березня 2007 р. — Харків, 2007. — С. 272-273.
6. *Шерлок Ш., Дули Д.* Заболевания печени и желчных путей / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — С. 386-423.
7. *Blake J.C.* Severe hepatitis caused by cyproterone acetate / J.C. Blake, A.M. Sawyer, J.S. Dooley [et al.] // Gut. — 1990. — Vol. 31. — P. 556.
8. *Marino G.* Management of drug-induced liver disease / G. Marino, H.J. Limmaerman // Cur. Gastr. Reports. — 2007. — Vol. 3. — P. 38-48.
9. *McDonnell M.E.* Drug-related hepatotoxicity / M.E. McDonnell, L.E. Braverman, K.P. Patel [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 2191-2193.
10. *Navarro V.J.* Drug — Related Hepatotoxicity / V.J. Navarro, J.R. Senior // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354, No. 7. — P.731-739.
11. *Shepherd P.* Idiopathic portal hypertension associated with cytotoxic drugs / P. Shepherd, D.J. Harrison // J. Clin. Pathol. — 1990. — Vol. 43. — P. 206.

Надійшла до редакції: 27.07.2013 р.