

АКТУАЛЬНА ПРОБЛЕМА

УДК 616.36-002.16/.17-06:616-006.6]-085.281.8

ТАКТИКА ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ГЕПАТИТОВ В И С У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

М.И. Михайлов¹, М.К. Мамедов²

¹ГУ НИИ «Полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН»

²Национальный центр онкологии Азербайджанской республики

Ключевые слова: гепатит В, гепатит С, онкология, противовирусная терапия хронических гепатитов В и С, противоопухолевая терапия, предикторы положительного ответа на противовирусную терапию, показания и противопоказания для противовирусной терапии гепатитов В и С у онкологических больных.

ТАКТИКА ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ГЕПАТИТІВ В ТА С В ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ

М.І. Міхайлов, М.К. Мамедов

Розглядається проблема противірусної терапії хронічних гепатитів В та С на тлі злякисних онкологічних процесів. Особлива увага звертається на до-терапевтичні патологічні зміни організму, відносні та абсолютні протипокази для проведення противірусної терапії, розробку індивідуальної програми лікування із врахуванням предикторів позитивної відповіді. Розглядаються особливості співвідношення противірусної та протипухлинної терапії, зокрема, загроза «цитолітичної кризи» за рахунок аутоімунних реакцій, стимульованих ІФН.

Ключові слова: гепатит В, гепатит С, онкологія, противірусна терапія хронічних гепатитів В та С, протипухлинна терапія, предиктори позитивної відповіді на противірусну терапію, покази та протипокази для противірусної терапії гепатитів В та С в онкологічних хворих.

TACTICS OF ANTIVIRAL THERAPY FOR HEPATITIS B AND C IN ONCOLOGICAL PATIENTS

M.I. Mihailov, M.K. Mamedov

The problem of antiviral therapy for chronic hepatitis B and C along with malignant oncological processes is presented in the article. A particular attention is paid to pre-therapeutic pathological changes in the body, relative and absolute contraindications for antiviral therapy, elaboration of individual programme of treatment, taking into

consideration predictors of a positive response. Peculiarities of correlation between antiviral and anti-inflammatory therapies, in particular, threat of "cytolytic crisis" due to autoimmune reactions, stimulated with interferon, have been described in the research.

Key words: hepatitis B, hepatitis C, oncology, antiviral therapy for chronic hepatitis B and C, anti-inflammatory therapy, predictors of positive response to antiviral therapy, indications and contraindications for antiviral therapy in hepatitis B and C in oncological patients.

Положительное решение о проведении противовирусной терапии (ПВТ) гепатита В (ГВ) или гепатита С (ГС) у конкретного онкологического больного (ОБ) может приниматься в случаях, если у пациента: 1) имеются показания к проведению такой терапии; 2) отсутствуют абсолютные и относительные противопоказания к назначению препаратов, являющихся компонентами предполагаемой программы лечения; 3) отсутствуют связанные с основным заболеванием или с другими причинами патологические или пограничные состояния, которые под действием используемых для лечения препаратов могут усугубиться и составить препятствия для завершения лечения; 4) шансы на достижение ожидаемого терапевтического эффекта превосходят шансы на развитие опасных или труднопереносимых побочных эффектов; 5) имеется желание получить лечение по поводу ГВ или ГС [1-12].

Очевидно, что первым условием, предопределяющим обоснованность назначения ПВТ является наличие у ОБ лабораторно подтвержденного ГВ или ГС, сопровождающихся активной репродукцией соответствующих вирусов. Последний факт определяется при наличии в крови у ОБ ДНК ВГВ

или РНК ВГС, а также при повышении активности печеночных ферментов – АЛАТ, АсАТ и ГГТ. Это позволяет полагать, что показания к ПВТ у ОБ не имеют принципиальных отличий от таковых у прочих категорий больных ХГВ и ГС [13-19].

В то же время больным неходжкинскими ЛФ с наличием ВГС-инфекции ПВТ может быть назначена вне зависимости от активности печеночных ферментов. Это связано с тем, что у этих больных до сих пор четко не определены диагностические критерии, позволяющие разграничивать «ВГС-ассоциированные ЛФ» и ВГС-инфекцию, присоединившуюся к ЛФ уже после возникновения последних. Поэтому назначенная им ПВТ для лечения ГС может оказаться средством лечения ЛФ, поскольку препараты ИФН включены в ряд программ противоопухолевого лечения неходжкинских ЛФ.

Рассматривая второе условие, соблюдение которого позволяет принять решение о назначении ПВТ, следует отметить, что наличие абсолютных противопоказаний однозначно исключает возможность проведения лечения из-за возможности развития тяжелых осложнений.

В то же время, надо иметь в виду, что вопрос о назначении ПВТ при обнаружении у ОБ относительных противопоказаний приходится решать с определенными «по послаблениями», поскольку у больных ЗО зачастую обнаруживаются изменения гомеостаза, которые формально могут расцениваться как относительные противопоказания и, тем более, как пограничные состояния. Как уже отмечалось, сам факт наличия ОЗ уже считается относительным противопоказанием к назначению препаратов ИФН.

Вместе с тем, своевременное (предтерапевтическое) выявление в организме ОБ любых изменений, которые могут повысить риск таких побочных эффектов при проведении ПВТ, должно рассматриваться как важная задача, которая должна решаться до начала лечения. Именно поэтому особое значение приобретает всестороннее обследование всех ОБ, которым предстоит получить ПВТ, а перед ее назначением каждому ОБ должны предшествовать осмотры профильными врачами-специалистами: кардиологом, невропатологом и эндокринологом, а при показаниях – другими специалистами.

Важнейшим компонентом обследования ОБ до начала ПВТ является тщательное лабораторное исследование их крови, включающее определение практически всех тех общеклинических, биохимических, коагулологических и даже иммунологических показателей крови [13].

Результаты всех перечисленных выше и иных исследований должны

быть тщательно проанализированы, а при необходимости, обсуждены с профильными специалистами. И если не будет найдено обстоятельств, ограничивающих или препятствующих проведению ПВТ, она может быть назначена конкретному пациенту.

Если по тем или иным соображениям принимается решение о назначении ПВТ ОБ, у которого обнаружены любые относительные противопоказания или потенциально опасные пограничные состояния, то такому пациенту следует уже с самого начала лечения обеспечить постоянный и более тщательный, нежели у других больных, клиничко-лабораторный контроль за картиной периферической крови и функциональным состоянием важнейших систем жизнеобеспечения.

Далее, оценив возможные негативные для пациента последствия ПВТ, до ее начала необходимо принять во внимание вероятные шансы у данного ОБ на успешное достижение ожидаемого терапевтического эффекта лечения.

Немалое значение требует выяснение факта наличия у каждого ОБ достаточного числа так называемых «предикторов курабельности»; каждый из которых, будучи конкретной характеристикой пациента или заболевания, выступает в качестве фактора, наличие которого повышает шансы на достижение «хорошего» терапевтического эффекта этиотропной терапии. При наличии у пациента нескольких предикторов эти шансы повышаются. При недостаточном коли-

честве предикторов курабельности с большей степенью вероятности можно изначально ожидать низкой эффективности ПВТ.

Эти предикторы условно разделяют на 2 группы: 1) связанные с особенностями пациентов и 2) связанные с особенностями инфекций и обусловленных ими заболеваний. При этом некоторые из предикторов являются общими как при ХГВ, так и при ХГС, а другие имеют прогностическое значение только при ХГВ или только при ХГС. Эта особенность отражена в таблице 1.

Имея дело с ОБ с недостаточным числом предикторов курабельности, при планировании лечения предпочтение отдают более интенсивным

программам ПВТ или увеличивают планируемую продолжительность лечения. Разумеется, что при этом не должна упускаться из виду и возможность усиления побочных эффектов ПВТ.

И наконец, первостепенное значение имеет и выбор программы лечения. Поэтому необходимо четко понимать мотивы и степень обоснованности выбора данной, а не другой, программы ПВТ.

В связи с этим надо обратить внимание на тот факт, что адаптация существующих программ ПВТ ГВ и ГС к ОБ, инфицированным ВГВ и ВГС, до сих пор не осуществлены. В частности, еще не определены оптимальные дозы противовирусных препаратов и

Таблица 1

Предикторы лучшей курабельности хронических гепатитов В и С

Общие	<p>ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ: возраст менее 40 лет; женский пол; низкий индекс массы тела; отсутствие маркеров инфицирования ВИЧ и вирусами других гепатитов; отсутствие в анамнезе алкоголизма</p>
	<p>ХАРАКТЕРИСТИКИ ИНФЕКЦИЙ И БОЛЕЗНИ: инфицирование не более, чем за 3-4 года до момента начала ПВТ; умеренно повышенная активность АлАТ, АсАТ и ГГТ; низкая вирусная нагрузка; отсутствие гистологических признаков ЦП</p>
Для ХГВ	<p>ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ: принадлежность к европеоидной расе; инфицирование уже в зрелом возрасте; наличие в анамнезе недавно перенесенного клинически манифестного ОГВ</p> <p>ХАРАКТЕРИСТИКИ ИНФЕКЦИЙ И БОЛЕЗНИ: наличие в крови HBeAg или anti-HBe; относительно низкий уровень билирубина в крови; высокий уровень в крови циркулирующих иммунных комплексов</p>
Для ХГС	<p>ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ: гетеросексуальная ориентация; наличие в анамнезе перенесенного клинически манифестного ОГС; наличие С/С фенотипа рецептора интелейкина 28b</p> <p>ХАРАКТЕРИСТИКИ ИНФЕКЦИЙ И БОЛЕЗНИ: принадлежность ВГС не к генотипам «1» и «4»; низкое содержание железа в крови; отсутствие признаков холестаза; нормальная или умеренно повышенная активность ГГТ в крови; низкий титр anti-HCV; невысокий уровень в крови циркулирующих иммунных комплексов</p>

режимы их введения, не установлены наилучшее время начала и оптимальная длительность применения этиотропной терапии. Соответственно, общепринятые и научно обоснованные рекомендации по лечению ГВ и ГС у ОБ пока не разработаны. Иными словами, проблема этиотропной терапии ГВ и ГС у ОБ сегодня остается широким полем для клинического поиска.

Тем не менее, большинство исследователей считает, что тактика ПВТ ГВ и ГС у ОБ не имеет принципиальных отличий от таковой, применяемой при лечении ГВ и ГС, а ее программы, с учетом специфики патогенеза и клинических проявлений ЗО, можно достаточно легко адаптировать для применения у данного контингента пациентов. Именно поэтому ниже мы приведем ряд общих положений, которыми могут руководствоваться практические врачи, впервые столкнувшиеся с этой проблемой в клинике.

Вопрос о целесообразности ПВТ должен ставиться сразу по выявлении факта инфицирования пациента ВГВ и/или ВГС. Решение следует принимать с учетом не только формы развившегося гепатита и возраста пациента, но и, главное, фазы и лекарственного состава избранной программы ХТ (наличие в ней препаратов с выраженной гепатотоксичностью), ее эффективности, возраста пациента, состояния кроветворной системы, и соответственно, риска развития осложнений со стороны печени.

Вместе с тем, в любом случае тактика ПВТ ГВ и ГС у ОБ в соответствии

с общей стратегией такой терапии всецело определяется перспективами лечения ОЗ и их прогнозом.

Лечение всегда проводится в строгом соответствии с принципом максимальной индивидуализации, который сводится к тому, что в ходе лечения у каждого пациента стандартные «стартовые» дозы противовирусных препаратов и режимы их введения могут и должны корректироваться в зависимости от соотношения проявлений терапевтического и побочных действий ПВТ.

При выборе программ ПВТ важно не упустить из виду, что частота и выраженность проявлений ПВТ зависят, с одной стороны, от доз этих препаратов, интенсивности режима и длительности их введения, а с другой стороны, – от состояния организма пациента.

И если уменьшение доз противовирусных препаратов и использование низко интенсивных режимов введения может снизить эффективность лечения и не позволит достичь основной цели лечения, то эскалация доз вводимых препаратов (как учащение частоты их введения), всегда сопряжены с более высоким риском усиления их побочного действия в форме повышения частоты регистрации и выраженности токсических проявлений. Поэтому известное положение о том, что все ныне используемые программы ПВТ для лечения ГВ и ГС являются условным компромиссом между эффективностью и частотой побочных эффектов, вызванных этими препаратами, в онкологии-

ческой клинике приобретает особое практическое значение.

При выборе временного соотношения ПВТ и ПОТ следует стремиться, по возможности, начать первую за несколько недель до начала последней. У ОБ проведение ПВТ на фоне или немедленно после ХТ значительно повышает риск суммации или даже потенцирования не только миелодепрессивного, но и иных типов токсического действия противоопухолевых препаратов.

Этот принцип наиболее значим при лечении ГВ, поскольку развитие «цитолитического криза» (усиление деструкции инфицированных гепатоцитов за счет стимулированных ИФН аутоиммунных цитолитических реакций) на фоне ХТ может совпасть с пиком проявления гепатотоксичности противоопухолевых препаратов и привести к тяжелому поражению печени.

Следует также соблюдать принцип продолжения ПВТ на протяжении строго определенного промежутка времени, определяемого избранной программой, и лечение может быть прервано лишь по двум причинам: при доказанной неэффективности ПВТ или при наличии выраженных и не поддающихся коррекции токсических эффектов ПВТ.

Весь период лечения пациент должен оставаться под наблюдением врача и периодически проходить лабораторное обследование с двумя целями: 1) для оценки эффективности противовирусного лечения и 2) для контроля за показателями гомеостаза, изменение которых может быть вызвано

побочным действием вводимых противовирусных препаратов.

Эффективность ПВТ должна оцениваться по тем же критериям, как и в случае лечения «обычных» больных ГВ и ГС. При благоприятной динамике в течение первых 2-3 месяцев (снижение активности АЛАТ и уровня вирусной нагрузки) целесообразно продолжить ПВТ до 6-12 месяцев для консолидации полученного эффекта и достижения стойкой ремиссии.

В отсутствие эффекта в течение 3-6 месяцев возможно повышение дозы используемых препаратов вдвое или присоединение другого противовирусного препарата.

Следует также иметь в виду, что проведение ПВТ у ОБ чаще чем у других категорий больных ГВ и ГС, сопровождается побочными эффектами, которые у ОБ могут затрагивать большее число функциональных систем и органов с разнообразными проявлениями.

В силу этого, важное клиническое значение приобретает своевременное распознавание таких побочных эффектов, поскольку их ранняя диагностика создает предпосылки для более эффективного использования имеющихся методов и средств их коррекции.

В этом контексте исключительно важное значение приобретают лабораторные методы исследования крови, позволяющие идентифицировать не только уже развитые проявления, но и по характеру изменения важнейших показателей состояния гомеостаза указать на появление угрозы развития таких проявлений.

Это прежде всего относится к общему и биохимическому анализам крови, позволяющим своевременно выявить признаки миелодепрессии в виде лейкоцитопении, тромбоцитопении или олигоцитемии. Общий анализ крови должен проводиться минимум раз в неделю, а биохимический анализ крови – не реже одного раза в месяц.

Для коррекции побочных эффектов ПВТ у ОБ, как и у прочих категорий больных ГВ и ГС, получающих ПВТ, могут использоваться оба способа: дозовая коррекция (снижая дозы и меняя режим введения препаратов часто удается добиться ослабления, а порой и исчезновения клинико-лабораторных проявлений их побочных действий) и медикаментозная коррекция.

Медикаментозная коррекция может быть не только симптоматической, но в ряде случаев обретать характер патогенетического лечения. Для ее проведения могут использоваться все существующие лекарственные препараты с соответствующими фармакологическими свойствами, если их назначение не сопряжено с риском усугубления состояния пациента.

С этой целью могут быть с успехом использованы многие лекарственные препараты из арсенала средств поддерживающей терапии ОЗ и, в том числе, широко используемые для лечения и профилактики побочных действий как ХТ так и ЛТ.

При выявлении у таких ОБ нейтропении либо анемии могут быть использованы различные факторы гемопоеза. Однако следует также тща-

тельно мониторировать развитие возможных осложнений при применении последних.

При появлении тяжелых побочных эффектов показано временное прекращение ПВТ и возобновление ее только с использованием меньших доз противовирусных препаратов. При повторном развитии осложнений лечение следует прекратить.

Руководствуясь изложенными выше и некоторыми другими соображениями, при определении рациональной тактики ПВТ у ОБ с ГВ или ГС можно придерживаться следующих принципов.

При манифестных желтушных формах ГВ и ГС на фоне ХТ на высоте желтухи ПВТ не показана – она может усугубить желтуху и потенцировать токсическое поражение печени. В этот период приходится выбирать между угрозой жизни пациента со стороны ОЗ и возможностью развития печеночной недостаточности:

- а) если преобладает первое, то обычное лечение ГВ и ГС в острой фазе (дезинтоксикация, гепатотропные препараты, при необходимости – парентерально глюкокортикоидные гормоны) проводят на фоне продолжающейся ХТ или ее кратковременного прерывания;
- б) если реальна непосредственная угроза развития острой печеночной недостаточности с острой энцефалопатией, то ХТ отменяется до выхода пациента из этого состояния. Лечение проводят по принципам, рекомендуемым для терапии фульминантных форм ГВ, а ПВТ

может быть назначена лишь в период спада клинических проявлений гепатита.

В случае выявления стертой или безжелтушной формы ГВ или ГС при необходимости продолжения ХТ назначать ПВТ можно лишь в случае отсутствия прямых противопоказаний. Необходимо детально соотносить риск развития хронического гепатита в дальнейшем с непосредственной угрозой осложнений ПВТ на фоне ХТ.

Определяя тактику проведения ПВТ, удобно выделить две категории ОБ, у которых выявлена ВГВ- или ВГС-инфекция.

Больные 1-й группы, серопозитивные в отношении ВГС, но не имеющие в крови маркеров репродукции вирусов, должны находиться под наблюдением для своевременного выявления этих маркеров, поскольку при проведении им ХТ может произойти реактивация ранее перенесенного вирусного гепатита, что побуждает прервать курс лечения ОЗ, изменить программу лечения и редуцировать дозы химиопрепаратов. Этой группе больных ПВТ назначается в случае реактивации вирусной инфекции в период проведения ХТ и ЛТ.

Больным 2-й группы, в крови которых выявлены маркеры активной репродукции вирусов, рекомендуется назначать ПВТ, но только при отсутствии прямых противопоказаний. При низкой эффективности ПВТ или развитии побочных действий осуществляют коррекцию доз противовирусных препаратов в ту или иную сторону.

И наконец, для ПВТ ГВ и ГС у ОБ, в зависимости от особенностей этих инфекций, могут использоваться как стандартные, так и модифицированные программы лечения. Последние отличаются от стандартных программ ПВТ, используемых для лечения ГВ и ГС, дозами вводимых препаратов и режимами их введения, а также применением дополнительных (помимо предусмотренных соответствующими программами) противовирусных препаратов.

Здесь же уместно отметить, что проведение ПВТ ГВ и ГС у ОБ в принципе не исключает возможности применения других методов патогенетического и симптоматического лечения, если они не оказывают негативного влияния на результаты противовирусного лечения.

Патогенетическая терапия гепатитов В и С у онкологических больных

Патогенетическая терапия является важнейшим компонентом лекарственного лечения больных острыми ГВ и ГС [20]. Однако, выше отмечалось, что случаи развития острых клинически манифестных ГВ и особенно ГС среди ОБ достаточно редки. Тем не менее, ниже, мы приводим схему, позволяющую определить место патогенетической терапии среди других методов лечения этих заболеваний (табл. 2).

**Основные компоненты комплексной терапии больных
острыми вирусными гепатитами**

Комплексная терапия больных вирусными гепатитами		
<p>Патогенетическая терапия:</p> <p>гепатотропная терапия;</p> <p>коррекция сдвигов кислотно-щелочного равновесия, электролитного баланса и метаболического гомеостаза;</p> <p>детоксикационная инфузионная и антиоксидантная терапия;</p> <p>метаболическая терапия (заместительная и др.);</p> <p>иммунотропная терапия;</p> <p>антиоксическая терапия;</p> <p>церебропротективная терапия.</p>	<p>Базисная терапия:</p> <p>лечебное питание и режим, ограничивающие неблагоприятные воздействия на печень;</p> <p>подавление кишечной микрофлоры.</p>	<p>Терапия развившихся синдромов и осложнений:</p> <p>коррекция холестаза;</p> <p>коррекция гипоксии;</p> <p>коррекция гипокоагуляции;</p> <p>коррекция волеических и реологических расстройств;</p> <p>лечение микроангиопатий и активация микроциркуляции;</p> <p>лечение вторичных инфекций</p> <p>лечение энцефалопатии.</p>
<p>Этиотропная терапия.</p>	<p>Другие методы лечения:</p> <p>«печеночный» диализ;</p> <p>гемосорбция;</p> <p>гипербарическая оксигенация.</p>	<p>Симптоматическая терапия.</p>

При лечении хронических форм ГВ и ГС значение патогенетической терапии существенно ниже такового при острых вирусных гепатитах. Однако, в случае лечения этих заболеваний у ОБ значение патогенетической терапии ощутимо возрастает, поскольку в этих случаях вирусному поражению подвергается печень ОБ, зачастую уже имеющая морфофункциональные изменения, обусловленные как патогенным дезинтегрирующим влиянием ЗО на метаболический гомеостаз, так и гепатотоксическим действием противоопухолевых препаратов. Это обстоятельство предопределяет одну из важных особенностей лечения ГВ и ГС у данного контингента больных.

Вместе с тем, у таких больных из всего разнообразия методов патогенетической терапии наиболее значимыми становятся методы, позволяющие решить две терапевтические задачи: 1) снижение интенсивности патологических процессов, происходящих в печени этих больных и 2) предотвращение или ослабление выраженности гомеостатических сдвигов, обусловленных дисфункцией печени.

В этой связи надо отметить, что вторая из этих задач в условиях онкологической клиники может быть с успехом решена путем рационального использования лекарственных препаратов с разным механизмом действия, которые уже нашли применение в патогенетической терапии ОБ и при

проведении им поддерживающей терапии. В то же время подходы к решению первой задачи, которая имеет самостоятельное значение в онкологии, требуют определенных пояснений.

Онкологи хорошо знают, что полноценное, в полном объеме проведение ХТ, в первую очередь, зависит именно от состояния печени – ее дисфункции лимитируют возможности современной ХТ, поскольку большинство противоопухолевых препаратов метаболизируется в печени. Более того, многие из этих препаратов, обладая прямым гепатотоксическим действием, вызывают повреждения мембранных структур гепатоцитов, при выраженности которых появляется угроза развития серьезных дисфункций печени, вплоть до острой печеночной недостаточности.

Заметим, что при повышении активности печеночных ферментов в 5 раз и более, риск развития таких дисфункций резко возрастает, что побуждает прерывать ХТ. А это неизбежно отрицательно отражается на эффективности противоопухолевой терапии и, в итоге, приводит к ее снижению и повышает риск прогрессирования ОЗ.

В качестве лекарственных средств при лекарственных поражениях печени, вызванных ХТ, используются гепатотропные препараты, обладающие мембраностабилизирующей и антиоксидантной активностью. Эти типы биологической активности представляются весьма ценными, поскольку их реализация позволяет снизить интенсивность процесса повреждения

мембран клеток печени свободнорадикальными соединениями, образующимися в процессе «оксидативного взрыва» и индуцирующими активацию перекисного окисления липидов и, в том числе, формирующих указанные мембранные структуры. Поэтому применяя такие препараты удается облегчить проведение ХТ в полном, или близком к нему, объеме и снизить риск развития тяжелых дисфункций печени, включая острую печеночную недостаточность.

Следует иметь в виду, что мембранные структуры гепатоцитов повреждаются и под воздействием вирус-ассоциированных и иммунно-обусловленных цитолитических реакций. Это указывает на то, что используя упомянутые лекарственные препараты, можно снизить интенсивность повреждения цитомембран гепатоцитов, обусловленного вирусными инфекциями, т. е. одновременно защитить их от «двойного» удара.

Реальная защита печени от токсических воздействий лекарств и цитодеструктивного действия факторов иммунной системы в реальности осуществима лишь частично, так как возможности медикаментозной гепатопротективной терапии, к сожалению, все еще остаются ограниченными и лекарственные препараты, способные надежно «защитить» гепатоциты от таких воздействий, до сих пор не созданы.

Прежде считалось, что «защитное» действие могут оказывать препараты различного происхождения, объединяемые под названием «гепатопро-

текторы». Однако, сегодня все чаще высказываются сомнения в целесообразности не только назначения этих препаратов, но и использования самого термина «гепатопротекторы». Последние даже определяют, как «препараты, которым приписывается способность оказывать защитное действие на патологически измененную печень». На самом деле, наряду с сообщениями об их умеренно выраженной терапевтической эффективности, есть данные и о том, что назначение некоторых из них (например, широко применяемых препаратов эссенциале и его аналогов) может способствовать развитию или усилению внутрипеченочного холестаза.

Применение для этой же цели витаминов и, в первую очередь, витаминов С, А и Е, обладающих антиоксидантными свойствами, также не обеспечивает желаемый терапевтический эффект.

Более эффективными в этом отношении являются лекарственные препараты нескольких разных групп – индукторы активности монооксидазы печени, производные силимарина, некоторые селенсодержащие органические соединения, а также препараты, усиливающие процессы образования и выделения желчи.

Индукторами активности монооксидазы печени могут быть различные вещества и, в том числе, лекарственные соединения (зиксорин, бензонал, фенобарбитал и др.). Их прием, повышая активность упомянутых оксидоредуктаз, стимулирует синтез цитохрома Р450 и других компонентов окислительной системы. Это приво-

дит к увеличению в печени концентрации цитохрома Р450 и стимулирует образование глюкуронидов, тем самым, ускоряет выведение из организма эндогенных продуктов катаболизма и биологическую инактивацию ксенобиотиков. Применение индукторов монооксидазы печени позволяет, при необходимости, активизировать и ускорять процессы детоксикации эндогенных метаболитов и ксенобиотиков и, тем самым, ослабить их токсическое воздействие на гепатоциты. При этом нельзя забывать, что препараты барбитурового ряда (за исключением зиксорина) оказывают выраженное угнетающее действие на центральную нервную систему, ослабляют скорость реакции и внимание, и при определенной предрасположенности либо длительном применении могут вызывать зависимость.

Препараты на основе силимарина обладают подтвержденным в ряде наблюдений мембраностабилизирующим действием. Реализуя последнее, они препятствуют обусловленной гепатотоксическими агентами деструкции мембранных структур клеток печени, улучшают клеточный обмен, отток лимфы и микроциркуляцию, а также стимулируют образование рибосомной РНК – важного участника процесса биосинтеза белков, способствующего активации репаративных процессов в печени.

Некоторые препараты на основе селенсодержащих соединений обладают выраженной антиоксидантной активностью, благодаря которой они способны проявлять мембраностаби-

лизирующее действие на гепатоциты.

Согласно имеющимся в литературе сообщениям, препараты этой группы, будучи применены при остром токсическом поражении печени, ограничивают структурные нарушения в ее паренхиме; оказывают нормализующее влияние на детоксицирующую функцию печени; снижают выраженность изменений основных биохимических показателей, отражающих обезвреживающую функцию печени; а также в определенной степени стимулируют регенераторные процессы.

В этом же смысле интересны желчегонные препараты, облегчающие удаление из печени частично или полностью «биотрансформированных» продуктов или экскретируемых в химически неизменной форме ксенобиотиков.

Среди них наибольший интерес в контексте рассматриваемой проблемы представляют препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), терапевтическая эффективность которых при лекарственных поражениях печени и вирусных гепатитах получила подтверждение в целом ряде рандомизированных клинических наблюдений. Таковыми являются оригинальный препарат «урсофальк» и его генерические аналоги (урсосан, урсобил, холудексан и др.).

В частности, УДХК, наряду с желчегонным действием, способствующим выведению желчных кислот из организма и торможению их всасывания из тонкой кишки, обладает и рядом других свойств.

Считается, что УДХК оказывает многокомпонентное гепатотропное

действие. В частности, документировано его мембраностабилизирующее действие, за счет которого происходит уменьшение проницаемости клеточных мембран для низкомолекулярных водорастворимых соединений, транспортируемых путем свободной и обменной диффузии.

Более того, согласно имеющимся в литературе данным, наряду с цитопротективной активностью, УДХК обладает и антиоксидантной и антиапоптотической активностями, которые приобретают важное терапевтическое значение при применении этого препарата в качестве средства, назначаемого больным, получающим ХТ.

И наконец, УДХК считается препаратом, который способен повышать эффективность ПВТ ГВ и ГС, и сегодня широко используется в качестве третьего дополнительного компонента программ этиотропной терапии этих заболеваний. Сегодня имеются многочисленные данные о том, что постоянный пероральный прием препаратов УДХК на протяжении всего периода ПВТ не только предотвращает и устраняет холестатический синдром, но и улучшает переносимость лечения и позитивно влияет на его результаты.

В нашем наблюдении было показано, что назначение урсофалька больным с признаками токсической гепатопатии и, в том числе, инфицированных ВГВ и ВГС, позволило эффективно снизить выраженность клинико-лабораторных проявлений дисфункции печени, а у части пациентов даже полностью нормализовать важнейшие изменившиеся биохимиче-

ские параметры крови.

Отдельного упоминания требует и гептрал (адеметионин), представляющий собой физиологическое соединение, эндогенно синтезируемое из метионина и аденозила. Он участвует в межклеточном обмене, играя центральную роль в процессах регуляции функционального состояния клеточных мембран, обеспечения антиоксидантной функции печени и антиоксидантной защите, и стимуляции процесса регенерации гепатоцитов. Кроме того, адеметионин обладает антифиброзной активностью и рядом других типов биологического действия в тканях.

Результатом многообразных влияний препарата являются клинические эффекты, предопределившие его использование в различных областях медицины, в первую очередь, в гепатологии для предотвращения и лечения внутрипеченочного холестаза, защиты печени от гепатотоксических агентов любой природы (алкоголя и наркотических средств, медикаментов, биологических и промышленных ядов, инфекционных агентов). Во всех случаях повреждение печени приводит к недостатку эндогенного адеметионина, и введение его извне помогает предотвратить накопление токсических метаболитов. Согласно имеющимся у нас материалам, при использовании гептрала на фоне интенсивной ХТ отмечалось снижение активности печеночных ферментов как у неинфицированных пациентов, так и инфицированных ВГВ и ВГС ОБ.

Защитное действие гептрала по-

зволяет заметно сократить количество вынужденных изменений программ ХТ, связанных с поражением печени, а также уменьшить длительность перерывов. Кроме того, его применение улучшает и субъективную переносимость ХТ и оказывает антидиспепсическое и даже антидепрессивное действие.

В заключении отметим, что в настоящее время существует возможность повысить эффективность гепатотропной терапии и, в том числе, проводимой в профилактических целях инфицированным ВГВ и ВГС ОБ, получающим ХТ и, в первую очередь, в высокодозных режимах. В основе такой возможности лежит одновременное применение двух или даже трех препаратов с разными механизмами гепатотропного действия.

В этом смысле интересны результаты наблюдений С. Р. Гиясбейли и В. А. Горбуновой, проведенных в Российском онкологическом научном центре им. Н. Н. Блохина [21-23]. Судя по полученным результатам, одновременное назначение трех разных гепатотропных препаратов пациентам с серологическими маркерами ВГВ или ВГС, получавшим ХТ ОБ, обеспечило не только снижение частоты и выраженности побочных проявлений противоопухолевых препаратов, но и ослабление негативного влияния субклинических нарушений функций печени на эффективность консервативного лечения.

Литература

1. Балаян М.С., Михайлов М.И. Вирусные гепатиты. Энциклопедический словарь. М.: Амипресс, 1999, 304 с.
2. Гепатиты. Рациональная диагностика и терапия. М: GEOTAP Медицина, 2010, 240 с.
3. Жуков Н.В. Вирусные инфекции. / Инфекции в онкологии. Под ред. М.И. Давыдова и Н.В. Дмитриевой. М.: Практическая медицина, 2009, - С.114-123.
4. Ильченко Л.Ю., Гордейчук И.Н. Современная стратегия лечения гепатита С. Теллапревир - новый препарат с прямым противовирусным действием. // В мире вирусных гепатитов, 2011, N. 2-3, С. 14-18.
5. Ларионова В.Б., Горожанская Э.Г. Гепатотоксичность лекарственных препаратов. / Энциклопедия клинической онкологии. Под ред. М.И. Давыдова. М: РЛС, 2004, с. 924-931.
6. Мамедов М.К. Вирусные гепатиты В и С в онкологической клинике: принципы, средства и проблемы противовирусной терапии. // Азерб. Ж. онкологии и гематологии, 2011, N. 2, С. 128-139.
7. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Интерфероны и их применение в клинической медицине. М.: Кристалл, 2005, 288 с.
8. Хронические вирусные гепатиты / Клинические рекомендации. Гастроэнтерология: 2006-2007. Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: Геотар- Медицина, 2006, С. 99-122.
9. Шахильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты. М.: ГОУ ВУНМЦ, 2003., 349 с.
10. Kuntz E., Kuntz H. Hepatology. Berlin: Springer, 2006, P. 367-416.
11. Segal B., Walsh T., Holland S. Infections in cancer patients. / Cancer. Principles and Practice of oncology. Eds. V. de Vita et al. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004, P. 2815-2868.
12. Viral hepatitis. Eds. H. Thomas, S. Lemon, A. Zuckerman. 3-th ed. Malden-Oxford-Victoria: Blackwell Publ., 2005, 876 p.
13. Б.А. Герасун, Р.Ю. Грицко, О.Б. Герасун, Е.Ю. Малинникова, М.И. Михайлов. Вирусные гепатиты в схемах, таблицах и рисунках. – Львов: Кварт, 2012. – 122 с.
14. Михайлов М.И. Вирусы гепатитов // Медицинская вирусология, 2007, т. 24, С. 205-223.
15. Михайлов М.И., Дадашева А.Э. Серологические маркеры инфицирования вирусами парентеральных гепатитов у больных лейкозами. // Биомедицина, 2005, N. 3, С. 39-40.
16. Папернова Н.Ю. Клиника, диагностика и особенности течения НВ-вирусной инфекции у детей со злокачественными солидными опухолями. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1985.
17. Рейзис А.Р. Вирусные гепатиты у больных с онкогематологическими заболеваниями. / Клиническая онкогематология. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2007, С.1077-1089.
18. Hepatitis B virus. Eds. C. Lai, S. Locarnini. London.: International medical press, 2009, 350 p.
19. Hepatitis C virus. Eds. P. Karayiannis, J. Main, H. Thomas London: International medical press, 2009, 210 p.
20. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей / Перевод с англ. – М.: Гектар Медицина, 1999. – 859 с.
21. Гиясбейли С.Р. Функциональное состояние печени у больных распространенными формами злокачественных опухолей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2004.
22. Гиясбейли С.Р., Горбунова В.А. Токсические проявления противоопухолевой химиотерапии и биохимические признаки субклинических дисфункций печени. // Вестник Российского онкологического центра им. Н.Н. Блохина РАМН, 2003, N. 4, С. 67-69.
23. Гиясбейли С.Р., Горбунова В.А. Токсические проявления противоопухолевой химиотерапии и инфекции, вызванные вирусами гепатитов В и С. // Мир вирусных гепатитов, 2004, N. 3, С. 9-10.