

ТОКСИЧНІ ГЕПАТИТИ У ПАЦІЄНТІВ З ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ



I.A. Kryachok, Я.В. Пастушенко,
А.В. Мартинчик, І.Б. Тигоренко

Адреса:
Пастушенко Яні Валерійович
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
Тел.: (097) 247-20-12; (066) 753-26-45
E-mail: pasjan@ukr.net

В огляді представлено теоретичні та практичні аспекти токсичних гепатитів у пацієнтів із лімфопроліферативними захворюваннями після проведеного хіміотерапевтичного лікування. Представлено діагностичну програму та тактику лікування пацієнтів із цією нозологічною формою.

ВСТУП

Хіміотерапія (ХТ) — основний вид терапії пацієнтів із лімфопроліферативними захворюваннями (ЛПЗ). Одним із найсерйозніших ускладнень цього виду терапії є токсичні гепатити (ТГ). Тому до початку ХТ хворий потребує ретельної оцінки функції печінки, щоб визначити, які ліки він може отримати в повній дозі, а які потребують редукції. Також вирішальне значення для прийняття рішення про вибір ХТ має виявлення причини порушень функції печінки, котре може бути пов'язане як з терапією, так і з прогресуванням захворювання. Крім того, не всі порушення функції печінки зумовлені пухлиною або її лікуванням, слід пам'ятати і про можливість таких порушень при вірусних гепатитах. У статті розглянуто роль різних хіміопрепаратів у виникненні печінкової токсичності та можливу модифікацію дози препарату при виявленні порушень функцій печінки. Також описано діагностику ТГ, клінічні прояви та особливості ТГ у пацієнтів із ЛПЗ.

Морфологічні зміни при токсичних ураженнях печінки можуть мати практично будь-який характер, у тому числі некроз, стеатоз, фіброз, холестаз та пошкодження судин [1]. Гепатотоксичність під час ХТ не завжди спричинена дією протипухлинних препаратів. Необхідно розглядати також можливість токсичної дії антибіотиків, анальгетиків, протидіуретичних засобів або інших ліків. Найвні раніше проблеми зі здоров'ям, локалізація пухлини, імуносупресія, вірусні гепатити та інші інфекції, а також ожиріння або недостатність харчування можуть вплинути на стан печінки у пацієнта з ЛПЗ. Тому в деяких випадках досить важко чітко встановити причини ТГ на фоні ХТ лікування [2, 3].

Медикаментозні ураження печінки становлять близько 10–28% всіх побічних реакцій організму, пов'язаних

із застосуванням фармакологічних препаратів. Згідно з даними клініки Мейо (США), 40% випадків гепатитів у пацієнтів віком старше 40 років і 25% випадків фульмінантної печінкової недостатності зумовлені медикаментозною гепатотоксичністю.

В європейських країнах та США гострі гепатотоксичні реакції на лікарські засоби є основною причиною трансплантації печінки. Згідно з фармакоепідеміологічними дослідженнями токсичні ураження печінки, викликані застосуванням лікарських засобів, у середньому становлять 4,2–5,3% усіх повідомлених побічних реакцій.

У 1989–1990 рр. Радою міжнародних медичних наукових організацій (Council for International Organizations of Medical Sciences — CIOMS) запропоновано критерії діагностики ураження печінки медикаментозної етіології, котрі не потребують ні морфологічного, ні спеціального інструментального дослідження. Ці критерії досі залишаються незмінними та широко використовуються в практиці лікаря при первинній діагностиці гепатотоксичності:

- гепатоцелюлярний тип ураження печінки — підвищення рівня аланінамінотрансферази (АлАТ) >2 верхньої межі норми (ВМН) або підвищення рівня АлАТ >2 ВМН у поєднанні з підвищенням лужної фосфатази (ЛФ), але при цьому співвідношення АлАТ/ЛФ становить не менше 5. Цей тип медикаментозної гепатотоксичності трапляється у 1/3 випадків при проведенні ХТ;
- холестатичний тип ураження печінки — ізольоване збільшення ЛФ >2 ВМН або АлАТ/ЛФ <2;
- змішаний тип ураження печінки — підвищення АлАТ та ЛФ >2 ВМН, причому співвідношення АлАТ/ЛФ >2 — <5 (табл. 1).

Лікарський засіб може мати пряму і непряму гепатотоксичність, а також сприяти розвитку індивідуальної реакції

Ключові слова: токсичний гепатит, лімфома, хіміотерапія.

Таблиця 1. Показники/критерії діагностики ураження печінки медикаментозної етіології

Тип ураження	АлАТ	ЛФ	АлАТ/ЛФ
Гепатоцелюлярний тип	>2 ВМН	ВМН	>5
Холестатичний тип	Нормальні показники	>2 ВМН	<2
Змішаний тип	>2 ВМН	>2 ВМН	2–5

непереносимості. Під прямою гепатотоксичністю розуміють токсичність самої речовини, під непрямою — його метаболітів. Ідіосинкразія (індивідуальна непереносимість) може розвиватися за імунологічним або метаболічним механізмом. У першому випадку її зумовлюють імуноопосередковані реакції на препарат, у другому — утворення високотоксичних метаболітів у процесі його біотрансформації.

До факторів ризику медикаментозного ураження печінки відносять:

- 1) вік і стать, а саме:
 - у дітей часто бувають передозування;
 - у людей літнього віку знижується виведення ліків з організму;
 - у жінок частіше виявляють гепатотоксичність порівняно з чоловіками;
- 2) наявність хронічних захворювань печінки;

3) захворювання порожнистих органів шлунково-кишкового тракту (лікарські гепатити розвиваються в результаті прийому лікарських засобів при захворюваннях шлунково-кишкового тракту в 37% випадків);

4) генетична схильність [4].

Токсичні ураження печінки описані при лікуванні препаратами практично всіх фармакологічних класів.

Мішенню токсичного впливу лікарського засобу можуть бути гепатоцити (некроз), жовчні протоки і каналці (холестаза) або синусоїдальні клітини (ендотелій, жировімісні клітини). Токсичні ураження печінки можуть включати пошкодження паренхіми у вигляді функціональних порушень (індукції ферментів, гіпербілірубінемії), що призводять в результаті до некрозу або апоптозу. До інших гепатотоксичних наслідків прийому лікарських препаратів належать: формування стеатозу у вигляді гострих жирових змін і стеатогепатиту; холестаза; гранулематозні зміни; зміни судинної системи печінки (розширення синусоїдальних капілярів, пурпурний гепатит, нециротична портална гіпертензія, обструкція венозного відтоку з печінки, вузликова регенераторна гіперплазія, синдром Бада — Кіарі), а також пухлини печінки (гемангіома, аденома, гепатоцелюлярна карцинома, холангіокарцинома, гемангіосаркома та ін.).

Клініко-морфологічна класифікація лікарських токсичних уражень печінки включає такі варіанти порушень: гострий і хронічний гепатит, реакції гіперчутливості, некроз гепатоцитів III зони, некроз гепатоцитів I зони, мітохондріальні цитопатії, фіброз, ураження судин, каналцевий, паренхіматоно-каналцевий, внутрішньопрото-

ковий холестаза, жовчний сладж, склерозуючий холангіт, пухлини печінки. Гострий гепатит як реакція на лікарські препарати описаний при використанні аміноглікозидів (стрептоміцин, амікацин, рифампіцин), антигіпертензивних (метилдопа, атенолол, метопролол, лабеталол, ацебутолол, похідні гідазину, еналаприл, верапаміл), протигрибкових (кетоконазол, флуконазол), антиандрогенних препаратів (флутамід).

Морфологічну неоднорідність токсичних уражень печінки і переважну локалізацію некрозів зумовлює метаболічне зонування. Відносно метаболічної активності гепатоцити не однорідні. Їх зонування за принципом відмінності метаболічних функцій зумовлює селективну чутливість гепатоцитів до різних ушкоджувальних агентів. Так, в клітинах I зони міститься більше мітохондрій, інтенсивніше проходять окисні процеси, глюконеогенез, синтез холестерину, сечовини і жовчних кислот (ЖК). У гепатоцитах III зони більш виражені гліколіз, ліпогенез, цитохром P450-залежне гідроксилування, глюкуронізація ксенобіотиків. Некроз гепатоцитів I зони може бути зумовлений токсичною дією препаратів заліза і фосфорорганічних сполук. До речовин, застосування яких потенційно призводить до розвитку некрозу гепатоцитів III зони, належать: чотирихлористий вуглець, толуол, трихлористий етилен, гриби роду *Amanita*, парашетамол, саліцилати, кокаїн. Мітохондріальні цитопатії часто асоціюються з прийомом антибіотиків тетрациклінового ряду (доксичиклін, хлортетрациклін, метациклін), аналогів нуклеозидів, що застосовуються для лікування вірусних інфекцій (динданозин, зальцитабін, зидовудин). Явища холестази можуть бути викликані статинами при тривалому їх застосуванні.

Токсичність препарату може проявлятися вибірково ураженням судин печінки, яке характеризується тромбозами еферентних печінкових венул, центролобулярними некрозами, порушенням відтоку крові, розвитком широзу і печінкової недостатності. Вибіркове ураження ендотелію може викликати застосування циклофосфаміду, азатиоприну, мелфалану, етопозиду. Фіброгенез найчастіше буває індукований цитостатиками (у першу чергу метотрексатом). Наразі взаємозв'язок між прийомом лікарських речовин і розвитком пухлин печінки не доведений. Слід підкреслити, що для отримання беззаперечних доказів існування такого зв'язку необхідний тривалий період спостереження. До лікарських препаратів, які претендують

на роль ймовірних екзогенних тригерів онкогенезу в печінці, можна віднести кортикостероїди (преднізолон, дексаметазон).

Залежно від виду пошкодження, тривалості та інтенсивності шкідливого впливу виділено численні морфологічні варіанти лікарських уражень печінки. Для препаратів, які використовуються в ХТ пухлин, характерні такі [5]:

1. Фіброз (цитостатиками).
2. Стеатогепатит (метотрексат, синтетичні естрогени).
3. Ураження судин:
 - розширення синусоїдів в основному локалізується в I зоні (статеві стероїди і азатиоприн);
 - пеліоз — морфологічний варіант лікарського ураження печінки, що характеризується утворенням великих порожнин, заповнених кров'ю (синтетичні естрогени, андрогени, антиестрогенові препарати (тамоксифен, антигонадотропні препарати);
 - венооклюзивна хвороба найчастіше асоційована з прийомом цитостатиків (циклофосфаміду, похідних сечовини) і характеризується пошкодженням в першу чергу дрібних печінкових вен III зони ацинуса, які особливо чутливі до токсичних агентів.
4. Гострий гепатит (андрогени (флутамід)).
5. Канальцевий холестаза (андрогени, естрогени).
6. Склерозуючий холангіт (5-флуороурацил, цисплатин, метотрексат).

Печінка бере на себе основний удар у першу чергу при пероральному прийомі ліків, особливо тих, що володіють феноменом «першого проходження» через печінку. Більшість ксенобіотиків захоплюється неспецифічним шляхом за допомогою дифузії з синусоїдів через мембрану гепатоцитів. Зворотна дифузія, як правило, утруднена через зв'язування речовини зі специфічними внутрішньоклітинними білками.

Внаслідок як прямої токсичної дії лікарських засобів, так і ідіосинкратичної реакції виникає гепатоцелюлярний некроз. При внутрішньовенному введенні тетрацикліну у високих дозах також може розвинути фульмінантна некротична реакція гепатоцитів. ТГ може проявлятися як в перший день прийому препарату, так і через кілька місяців після початку лікування [6].

КЛІНІЧНА КАРТИНА

Гострий ТГ клінічно характеризується гострим початком із фебрильною лихоманкою, ознобом, поліморфними висипанням на шкірі, сверблячкою, болем у суглобах, анорексією та нудотою. У більш пізній період посилюється жовтушність шкіри та слизових оболонок, відзначається потемніння сечі, збільшен-

ня розмірів печінки і її болісність. Часто уражуються інші органи й системи, зокрема нирки, що виражається різного роду порушеннями їх функцій аж до розвитку гострої ниркової недостатності.

Для хронічного ТГ характерні поступовий розвиток захворювання, що починається зі скарг на диспептичні розлади, швидке приєднання більшого синдрому без ознак холециститу, наявність дискінезії біліарного тракту, помірне збільшення печінки, порушення функціональної повноцінності печінкових клітин. У виявленні цих порушень вирішальну роль відіграють біохімічні методи дослідження, зокрема ензимологічні тести. Дослідження, проведені в останні роки, показують, що найбільш ранньою ознакою дії токсичних речовин на печінку є підвищення активності індикаторних ферментів, в першу чергу цитоплазматичних, або органоспецифічних для печінки. Активність цих ферментів у початкових стадіях ТГ невелика, проте при більш виражених формах ТГ активність їх в сироватці крові підвищується. Зміни пігментного обміну мають слабвиражений характер і рідко при початкових хронічних формах призводять до клінічно вираженої жовтяниці [7].

ДІАГНОСТИКА

Встановлення діагнозу ТГ передбачає виключення будь-якої іншої причини, здатної викликати ураження печінки (алкоголь, віруси, аутоімунні, холестатичні, метаболічні захворювання і гемодинамічні розлади). Біопсія печінки не є обов'язковою в діагностиці ТГ, особливо тоді, коли доведена гепатотоксичність відомого раніше медичного препарату [8].

Діагностика ТГ у більшості випадків є складною, особливо у пацієнтів, які мають дифузне ураження печінки. Цей факт вимагає від лікаря ретельного збору анамнезу, гарної орієнтації в клінічних і морфологічних проявах ураження. При встановленні діагнозу ТГ необхідно враховувати основні етапи:

1. Ретельний збір анамнезу захворювання пацієнта: які приймає ліки пацієнт зараз; тривалість прийому та доза; з'ясувати можливе їх використання пацієнтом у минулому.
2. Оцінка часового зв'язку виявлених клініко-лабораторних синдромів, що характеризують ТГ, з прийомом лікарського препарату.
3. Оцінка динаміки виявлених клініко-лабораторних синдромів, що характеризують ТГ, з відміною лікарського препарату.
4. Виключення інших можливих причин пошкодження печінки (вірусні гепатити, аутоімунний гепатит, механічна жовтяниця, первинний склерозуючий холангіт, гранулематоз).
5. Ретельна оцінка стану хворого після повторного прийому препарату.

6. Оцінка морфологічного дослідження печінкового біоптату має обмежене значення для диференційної діагностики ТГ, оскільки існує широкий спектр гістологічних змін, що виникають під впливом ліків, схожих із пошкодженням печінки іншої етіології.

Критерії оцінки медикаментозного ураження печінки (Guidelines in the Recognition and Prevention of Hepatotoxicity in Clinical Practice, 2001):

1. Часовий інтервал між прийомом препарату і розвитком гепатотоксичної реакції: можливий — 5–90 днів; сумнівний — ≥ 90 днів.
2. Виключення альтернативної причини ТГ шляхом ретельного обстеження.
3. Перебіг реакції після відміни препарату: «можливий ТГ» — зниження рівня печінкових ферментів на 50% від вихідного протягом 8 днів; «сумнівний ТГ» — зниження рівня печінкових ферментів на 50% протягом 30 днів — для гепатоцелюлярного і 180 днів — для холестатичного ураження печінки.
4. Позитивна відповідь на повторне введення препарату — підвищення рівня ферментів у ≥ 2 разів.

Оцінку ступеня пошкодження печінки може бути проведено за допомогою критеріїв загальної токсичності Національного інституту раку США

(US National Cancer Institute), версія 5.0. (табл. 2). Крім цих параметрів, необхідне проведення ультразвукового дослідження черевної порожнини або комп'ютерної томографії для оцінки стану жовчовивідних шляхів, судин, оцінки паренхіми печінки та локалізації пухлини. Біопсія печінки не має діагностичного значення при ТГ [9].

Доза хіміопрепаратів при лікуванні пацієнтів із ЛПЗ має принципове значення. Редукція дози препарату навіть на 10% знижує його ефективність на 50% (табл. 3).

Таким чином, діагноз ТГ повинен ґрунтуватися на даних ретельного зібраного анамнезу, результатах клінічного, лабораторного та (при необхідності) інструментального та морфологічного дослідження, однак найбільше значення має позитивна динаміка клінічних симптомів після відміни лікарського препарату. У деяких випадках лише при повторному його застосуванні вдається встановити лікарську етіологію ураження печінки. Розвиток ТГ при прийомі ХТ потребує корекції дози низки препаратів.

ЛІКУВАННЯ

Лікування токсичного ураження печінки має бути комплексним. На всіх

Таблиця 2. Оцінка ступеня гепатотоксичності згідно з рекомендаціями Національного інституту раку США — NCCN CTC v 5.0

Показник	Ступінь				
	0	I	II	III	IV
ЛФ, разів	Норма	$>2,5 \times \text{ВМН}$	$>2,5-5,0 \times \text{ВМН}$	$>5,0-20,0 \times \text{ВМН}$	$>20,0 \times \text{ВМН}$
Білірубін, разів	Норма	$1,0-1,5 \times \text{ВМН}$	$>1,5-3,0 \times \text{ВМН}$	$>3,0-10,0 \times \text{ВМН}$	$>10,0 \times \text{ВМН}$
ГГТ (γ-глутамін-трансфераза), разів	Норма	$>2,5 \times \text{ВМН}$	$>2,5-5,0 \times \text{ВМН}$	$>5,0-20,0 \times \text{ВМН}$	$>20,0 \times \text{ВМН}$
АлАТ, разів	Норма	$>2,5 \times \text{ВМН}$	$>2,5-5,0 \times \text{ВМН}$	$>5,0-20,0 \times \text{ВМН}$	$>20,0 \times \text{ВМН}$
АсАТ, разів	Норма	$>2,5 \times \text{ВМН}$	$>2,5-5,0 \times \text{ВМН}$	$>5,0-20,0 \times \text{ВМН}$	$>20,0 \times \text{ВМН}$
Глоальбумінемія, г/дл	Норма	$<3,0 \text{ НМН}$	$\geq 2,0-3,0$	$<2,0$	—
Печінкова дисфункція/недостатність (клінічна)	Норма	—	—	Тремор	Енцефалопатія або кома
Стан портальної вени	Норма	—	Зниження кровотоку в портальній вені	Відновлення/ретроградний потік у портальній вені	—

НМН — нижня межа норми; тут і в табл. 3: АсАТ — аспаратамінотрансфераза.

Таблиця 3. Редукція дози хіміопрепарату залежно від рівня біохімічних показників

Препарат	Білірубін	Амінотрансферази	ЛФ	Редукція дози
Циклофосфамід				Не редукується
Цитарабін		Підвищення		50% моніторингування токсичності
Доксорубіцин		АлАТ або АсАТ $2,0-3,0 \times \text{ВМН}$		75% дози
	25–51 мкмоль/л	АлАТ або АсАТ $>3,0 \times \text{ВМН}$		50%
	51–85 мкмоль/л			25%
	$>85 \text{ мкмоль/л}$			0%
5-Флуороурацил	$>85 \text{ мкмоль/л}$			0%
Вінкристин			Підвищення	50%
Прокарбазин	$>85 \text{ мкмоль/л}$	АлАТ або АсАТ $>180 \text{ од./л}$		0%
Гемцитабін				Не редукується
Блеоміцин				Не редукується
Цисплатин				Не редукується
Мелфалан				Не редукується

етапах необхідно усунути дію етіологічного агента (припинити прийом препаратів, що викликали патологічні зміни в печінці). На ранніх етапах цього достатньо в поєднанні з повноцінною дієтою для повного зворотного розвитку процесу відновлення функції печінки.

Загальні принципи лікування при ТГ включають: детоксикацію, проведення замісної терапії, призначення гепатопротекторів. Основними методами детоксикації організму є плазмаферез, гемодіаліз, перитонеальний діаліз, гемо- та ентеросорбція, переливання плазмозамінних розчинів, форсований діурез (застосовуються за показаннями залежно від ступеня вираженості печінкової недостатності).

При хронічному ТГ фармакологічний вплив направлений на відновлення порушених обмінних процесів у печінці, збагачення глікогеном і зворотний розвиток жирової дистрофії. У легких випадках захворювання медикаментозну терапію можна не проводити (саме усунення етіологічного фактора вже є методом етіопатогенетичного лікування). Необхідно виключити важку фізичну працю, інтенсивну інсоляцію. Велике значення має харчовий раціон. Зазвичай із нього виключають вживання спиртних напоїв, копченостей, гострих приправ і рекомендують дієтичне харчування. Дієту призначають для нормалізації метаболізму в печінці за рахунок збалансованого надходження в організм білків, жирів, вуглеводів, вітамінів, мінеральних речовин. Дієта повинна містити адекватну кількість білка з розрахунку 1 г на 1 кг маси тіла; вживання жиру обмежується до 80–90 г, рекомендується поліненасичені жирні кислоти рослинного походження, що містять лінолеву та ліноленову кислоти; обмежується вживання продуктів із вмістом вуглеводів (до 300–400 г) і споживання кухонної солі. Їжа повинна бути багата вітамінами групи В, С, Р (принцип дієти № 5 за Певзнером).

Санація кишечника. Очищення товстого кишечника має на меті видалення азотовмісних субстанцій, особливо важливих у випадках шлунково-кишкової кровотечі, харчового перевантаження білком і запору. Досить ефективним є застосування високих клізм, що дозволяє очистити товстий кишечник на максимальній протяжності, аж до сліпої кишки. Це може бути досягнуто шляхом зміни положення тіла пацієнта: введення розчину починають у положенні хворого на лівому боці, потім продовжують у позиції на спині з підведеним тазом і завершують у положенні на правому боці. Загальний об'єм розчину, що вводиться, має становити не менше 1000 мл 2 рази на добу. Як розчини застосовують натрієво-аце-

татний буфер (рН 4,5) або лактулозу (300 мл на 700 мл води).

Пероральні проносні засоби при вираженій печінковій енцефалопатії краще вводити через назогастральний зонд. Інфузія 1000 мл 10% розчину манітолу протягом 60–90 хв, викликаючи осмотичну діарею, забезпечує практично повну елімінацію кишкового вмісту впродовж подальших 3–4 год. У разі шлунково-кишкової кровотечі манітол слід вводити через зонд до виділення чистого розчину з прямої кишки. Крім манітолу, можуть застосовувати 20–30% розчин сульфату магнію (50–100 мл), а також комплексний розчин, що складається з гідрокарбонату натрію, хлориду натрію, хлориду калію, сульфату натрію і поліетиленгліколю.

Медикаментозна терапія. Лактулоза, будучи дисахаридом (1,4-β-галактозид-фруктоза), що не всмоктується, знижує внутрішньокішковий рН, перешкоджає розмноженню бактерій, що продукують амоній, всмоктуванню аміаку й аміновмісних сполук, розщепленню глутаміну в слизовій оболонці кишки. Позитивний ефект лікування лактулозою продемонстровано в багаточисельних дослідженнях. Він досягається у 60–70% хворих на печінкову енцефалопатію і залежить від ступеня тяжкості цирозу печінки та ступеня портальної гіпертензії.

Лактулозу призначають 2–3 рази на добу, дозування препарату індивідуальне й становить 30–120 мл/добу; як простий, діарею й тенезми. Тривала діарея може призводити до дегідратації та електrolітного дисбалансу, тому при підборі дози слід дотримуватися правила, що стосується частоти випорожнень: не рідше ніж два, не частіше ніж три. Деякі пацієнти логано переносять лактулозу через її солодкий смак; для поліпшення смакових якостей рекомендують додавати лимонний сік.

Як медикаментозну терапію на всіх етапах і при всіх формах ТГ застосовують гепатопротекторні препарати. Гепатопротектори стабілізують гомеостаз печінкової паренхіми, активізують внутрішньоклітинний обмін речовин і роботу ферментних систем печінки, пригнічують перекисне окиснення ліпідів та руйнування клітинних мембран, зв'язують вільні радикали, стимулюють синтез білка і регенеративно-репаративні процеси.

Застосування есенціальних фосфоліпідів, що є високоочишеним екстрактом бобів сої та основним компонентом клітинних мембран, відновлює цілісність

останніх. Це сприяє нормалізації функції мембран і підвищенню їх прохідності, активації мембранних ферментів і збільшенню синтезу ендогенних фосфоліпідів, зниженню активності цитохрому P450 2E1 і зворотному розвитку жирової дистрофії [10].

Із рослинних гепатопротекторів найчастіше використовують препарати розторопші плямистої, що містить силімарин. Силімарин являє собою суміш флавоноїдів — силібініну, силідіаніну і силікрістину, одержуваних із плодів розторопші плямистої (*Silybium marianum* L.).

Механізм дії силімарину сьогодні добре вивчений, він зумовлений такими ефектами, як антиоксидантний, мембраностабілізуючий, антигепатотоксичний.

Силімарин має здатність пригнічувати оксидативний стрес — він взаємодіє з вільними радикалами в печінці, трансформуючи їх в менш токсичні сполуки. У мембранах гепатоцитів здійснюються основні процеси біологічної трансформації, тому стабілізація клітинних мембран, яка досягається завдяки біохімічній взаємодії з силімарином, зумовлює нормалізацію функції печінки. Антигепатотоксична дія силімарину зумовлена його здатністю конкурентно зв'язуватися з рецепторами до відповідних токсинів у мембранах гепатоцитів. Відомі також імуномодуючий, протизапальний, регенеративний ефекти силімарину.

Силібінін — один з основних активних компонентів силімарину. Ця речовина стимулює синтетичні процеси в клітинах печінки, завдяки чому прискорюється регенерація її клітин. Механізм захисної дії силібініну пояснюється його здатністю блокувати вироблення ацетальдегіду, а також його антиоксидантною активністю. Також силібінін має виражену антифібротичну дію.

При токсичних ураженнях печінки, що супроводжуються холестазом, доцільно призначення препарату урсодезоксихолиєвої кислоти, що сприяє зменшенню в ентерогепатичній циркуляції гідрофобних ЖК (тим самим запобігає їх токсичному впливу на мембрани гепатоцитів і на епітелій жовчних протоків), а також знижує аутоімунність процесу. Препарати застосовуються в дозі 10–15 мг/кг до купірування холестазу, в подальшому показано тривале лікування в підтримуючих дозах.

Поряд з препаратами урсодезоксихолиєвої кислоти з хорошим клінічним ефектом може бути застосований адеметіонін. Адеметіонін дає метильну групу в реакціях метилювання фосфоліпідів клітинних мембран білків, гормонів, нейромедіаторів тощо (трансметилювання). Є попередником фізіологічних тіолових сполук — цистеїну, таурину,

глутатіону (забезпечує окисно-відновний механізм клітинної детоксикації), коензиму А та ін. в реакціях транссульфування. Після декарбоксілювання бере участь у процесах амінопропілювання як попередник поліамінів — путресцину (стимулятор регенерації клітин і проліферації гепатоцитів), спермідину і сперміну, що входять у структуру рибосом. Чинить антихолестатичну дію. Ефективний при внутрішньочасточковому варіанті холестази (порушення синтезу і виведення жовчі). Антихолестатичний ефект зумовлений підвищенням рухливості та поляризації мембран гепатоцитів внаслідок стимуляції синтезу в них фосфатидилхоліну. Це покращує функцію асоційованих з мембранами гепатоцитів транспортних систем ЖК і сприяє пасажу ЖК у жовчовивідну систему. Стимулює детоксикацію ЖК — підвищує вміст в гепатоцитах кон'югованих і сульфатованих ЖК. Кон'югація з таурином підвищує розчинність ЖК і виведення їх з гепатоцита. Сульфат забезпечує можливість елімінації нирками, полегшує проходження через мембрану гепатоцита і виведення з жовчю. Крім того, сульфатовані ЖК захищають мембрани клітин печінки від токсичної дії несольфатованих ЖК (у високих концентраціях присутні в гепатоцитах при внутрішньопечінковому холестазі). Антидепресивна дія розвивається в перший тиждень і стабілізується протягом другого тижня лікування. Виявляє ефективність при рекурентних ендогенних та невротичних депресіях, резистентних до амітриптиліну. Має здатність переривати рецидиви депресій. Застосування: при інтенсивній терапії внутрішньом'язово або внутрішньовенно вводять 400–800 мг/добу протягом перших 2 або 3 тиж лікування; підтримуюча терапія — всередину по 800–1600 мг/добу. Внутрішньовенний розчин вводять дуже повільно. Таблетки слід застосовувати між прийомами їжі.

Оптимально збалансованим препаратом за амінокислотним складом і кількісним співвідношенням компонентів є комбінація натуральних компонентів аргініну і бетаїну у вигляді розчину для внутрішнього застосування в ампулах по 10 мл. Аргінін — умовно незамінна амінокислота, яка бере участь у процесі ядерного і цитоплазматичного біосинтезу; відіграє важливу роль у підтримці азотистого балансу, виведенні надлишкового азоту, регуляції імунологічних реакцій; є структурним компонентом низки ферментів і гормонів.

Завдяки участі аргініну в нейтралізації аміаку підвищується детоксикаційна функція печінки, зменшується накопичення лікарських метаболітів у печінці; завдяки участі аргініну в синтезі аденозинтрифосфату — накопичується енергія в тканинах, посилюється ре-

генерація в печінці. Крім того, амінокислота аргінін є основним субстратом або попередником оксиду азоту — потужного ендогенного вазодилатора, тому аргінін має антиоксидантну дію, поліпшує мікроциркуляцію, завдяки чому збільшується портальний кровотік, прискорюється виведення кінцевих токсинів. Такі ефекти аргініну дозволяють застосовувати його при захворюваннях печінки і пояснюють швидкість настання клінічних ефектів на тлі його прийому.

Важливу роль у захисті клітини від продуктів надмірної ліпопероксидації відіграє глутатіон (G-SH), що є трипептидом γ -глутаміліцистеїнілглутіну. Він містить у своєму складі активну -SH- групу, здатну відщеплювати атом водню. Ефект G-SH може бути опосередкований відновленням деяких активних форм кисню, зокрема аскорбату і токоферолу. Цей трипептид здатний також із високою швидкістю реагувати з вільними радикалами, перетворюючись при цьому в присутності кисню на сполуки, що містять сірку в більш окисненій формі. Глутатіон відіграє важливу роль у детоксикаційних механізмах, які відбуваються в печінці. Зміна його рівня в еритроцитах має високу інформативність при оцінці активності патологічного процесу і може слугувати критерієм ефективності фармакотерапії. Глутатіонова антипероксидна система захищає клітини від пероксидного стресу, і зазвичай тільки при її недостатності або виснаженні виникають серйозні пошкодження біомембран.

Лікарський препарат глутоксим — хімічно синтезована біологічно активна сполука — гексапептид зі стабілізованим дисульфідним зв'язком (біс-(гамма-L-глутаміл)-L-цистеїнілбіс-гліцин динатрієва сіль). Будучи похідним окисненого глутатіону, бере участь у регуляції редокс-комплексу, від якого залежить стан антиоксидантних і прооксидантних систем клітин організму людини.

При ХТ препаратами платини, протипухлинними антибіотиками, антиметаболітами, інгібіторами топоізомерази та іншими цитостатиками глутоксим 3% 2 мл 1 ампулу вводять підшкірно за 1,5–2 год до введення засобів ХТ (1-й день).

Далі протягом 21 дня між курсами ХТ глутоксим 30 мг/мл 3% 2 мл (60 мг) вводять підшкірно на 2; 4; 6; 8; 10; 12; 14; 16; 18-й і 20-й день. При наступному курсі ХТ (через 21 день) схема введення препарату повторюється.

Дія L-орнітину-L-аспартату зумовлена амінокислотами, орнітином і аспаратом за допомогою двох ключових методів детоксикації аміаку: синтезу сечовини і синтезу глутаміну. Синтез сечовини відбувається в навколопортальних гепатоцитах, де орнітину

аспарат виступає активатором двох ферментів: орнітинкарбамоїлтрансферази і карбамоїлфосфатсинтетази, а також субстратом для синтезу сечовини. Синтез глутаміну відбувається в навколовенозних гепатоцитах. Особливо при патологічних умовах аспарат і дикарбоксилат, включаючи продукт метаболізму орнітину аспарату, абсорбуються в клітинах і використовуються там для зв'язування аміаку у формі глутаміну. Глутамат — це амінокислота, яка зв'язує аміак як у фізіологічних, так і патологічних умовах. Отримана амінокислота глутамін являє собою не тільки нетоксичну форму для виведення аміаку, але й активує важливий цикл сечовини (внутрішньоклітинний обмін глутаміну). У фізіологічних умовах орнітин і аспарат лімітують синтез сечовини. L-орнітину-L-аспарат швидко абсорбується і розщеплюється на орнітин і аспарат. Період напіввиведення і орнітину, і аспарату короткий — 0,3–0,4 год. Незначна частина аспарату виводиться з сечею в незмінному вигляді. Показаний для лікування пацієнтів із супутніми захворюваннями і ускладненнями, викликаними порушенням детоксикаційної функції печінки (наприклад при широзі печінки) із симптомами латентної або вираженої печінкової енцефалопатії, особливо порушень свідомості (прекома, кома). Спосіб застосування: 1–2 пакети препарату орнітину аспарату розчинити у великій кількості рідини (наприклад склянки води або соку) і приймати під час або після прийому їжі до 3 разів на добу. Зазвичай внутрішньовенна доза становить до 4 ампул (40 мл) на добу. У разі прекоми або коми вводити до 8 ампул (80 мл) протягом 24 год залежно від тяжкості стану.

Таким чином, лікування пацієнтів з ТГ є складним клінічним завданням. Успіх терапії залежить від правильного патогенетично обґрунтованого вибору терапії, який зможе усунути основні види розладів функціонування печінкової клітини. Вибір препарату слід здійснювати залежно від провідного клінічного симптомокомплексу, ступеня тяжкості патологічного процесу. Так, при ТГ і порушеннях цілісності клітинної мембрани препаратом вибору можуть бути есенціальні фосфоліпіди, цитраглінін; при синдромі холестази — адеметіонін, урсодезоксихолієва кислота; при токсичному, в тому числі медикаментозному, пошкодженні — силімарин, листя артишоку польового. У кожному випадку терапія має комплексний, індивідуально орієнтований характер. Перелічені вище препарати створюють основу медикаментозної терапії токсичних уражень печінки в період загострення, а при настанні ремісії — забезпечують її стабільність.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ
ЛІТЕРАТУРИ

1. Ishak K.G., Zimmerman H.J. (1995) Morphologic spectrums of drug-induced liver disease. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 24: 759–786.
 2. Benichou C. (1990) Criteria of drug-induced liver disorders: report of an International consensus meeting. *J. Hepatol.*, 11: 272–276.
 3. Maria V.A.J., Vitorino R.M.M. (1997) Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology*, 26: 664–669.

4. Bjornsson E. (2006) Drug-induced liver injury: Hy's rule revisited. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 79: 521.
 5. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernandez M.C. et al. (2005) Drug-Induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterol.*, 129: 512–521.
 6. Navarro V.J., Senior J.R. (2006) Drug-related hepatotoxicity. *N. Engl. J. Med.*, 354: 731.
 7. Бугаева А. (2008) Медикаментозные токсические поражения печени: пути фармакологической коррекции. *Здоровье Украины*, 19(1): 26.

8. Marino G., Limmernan H.J. (2007) Management of drug-induced liver disease. *Cur. Gastr. Reports.*, 3: 38–48.
 9. Pratt D.S., Kaplan M.M. (2000) Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients. *N. Engl. J. Med.*, 342: 1266–1271.
 10. Sethumadhavan S., Chinnakannu P. (2008) L-Carnitine-lipoic acid improve age-associated decline in mitochondrial respiratory chain activity of rat heart muscle. *J. Gerontol. Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 6: 650–659.

Токсические гепатиты у пациентов
с лимфопролиферативными заболеваниями

И.А. Крячок, Я.В. Пастушенко, А.В. Мартыничук, И.Б. Тютюренко
 Национальный институт рака, Киев

Резюме. В данном обзоре представлены теоретические и практические аспекты токсических гепатитов у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями после проведенного химиотерапевтического лечения. Представлена диагностическая программа и тактика лечения пациентов с данной нозологической формой.

Ключевые слова: токсический гепатит, лимфома, химиотерапия.

Toxic hepatitis in patients with lymphoproliferative
diseases

I.A. Kriachok, Y.V. Pastushenko, A.V. Martynychuk, I.B. Tytoenko
 National Cancer Institute, Kyiv

Summary. This review includes the theoretical and practical aspects of chemotherapy-related toxic hepatitis in patients with lymphoproliferative diseases. The diagnostic and treatment plan are presented for patients with this nosology.

Key words: toxic hepatitis, lymphoma, chemotherapy.