

ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИЙ СИНДРОМ НА ФОНЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ниёзова Ш.Х. Email: Niyozova671@scientifictext.ru

*Ниёзова Шахноза Хамойдиновна – ассистент,
кафедра онкологии,*

Ташкентская медицинская академия,

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии
Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан*

Аннотация: в современной терапии онкологических больных ведущее место занимает химиотерапия, которая представляет собой метод лечения злокачественных новообразований с помощью цитотоксических лекарственных веществ. Однако негативной стороной полихимиотерапии являются побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, в первую очередь - гепатотоксичность. Однако доказанная клиническая эффективность применения гепатопротекторов при различных состояниях противоречива. В связи с этим актуальным остается вопрос эффективности фармакологической коррекции токсических нарушений в печени, вызванных цитостатиками.

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

HEPATOTOXIC SYNDROME IN THE BACKGROUND OF POLYCHEMOTHERAPY OF SOLID TUMORS AND MODERN OPPORTUNITIES OF ITS CORRECTION (LITERATURE REVIEW)

Niyozova Sh.H.

*Niyozova Shahnoza Hamoydinovna – Assistant,
DEPARTMENT OF ONCOLOGY,
TASHKENT MEDICAL ACADEMY,*

*REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF ONCOLOGY AND RADIOLOGY
MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN, TASHKENT, REPUBLIC OF UZBEKISTAN*

Abstract: in the modern therapy of cancer patients, the leading place is taken by chemotherapy, which is a method of treating malignant neoplasms using cytotoxic drugs. However, the negative side of chemotherapy is the side effects of the gastrointestinal tract, primarily hepatotoxicity. However, the proven clinical effectiveness of the use of hepatoprotectors in various conditions is contradictory. In this regard, the question of the effectiveness of the pharmacological correction of toxic disorders in the liver caused by cytostatics remains relevant.

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

УДК 616.34-004:615.065-0532

В современной терапии онкологических больных ведущее место занимает химиотерапия, которая представляет собой метод лечения злокачественных новообразований с помощью цитотоксических (токсичных для клеток, угнетающих жизнедеятельность клеток) лекарственных веществ. Однако негативной стороной полихимиотерапии (ПХТ) являются побочные эффекты противоопухолевых лекарственных средств. В настоящее время известны следующие побочные эффекты химиотерапии со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): поражение печени, стоматит, эзофагит, гастрит, энтероколит, тошнота, анорексия. Поражение печени, возникающее в результате приема медикаментов, является одной из самых важных проблем в онкологии [10,12,14].

При печеночной недостаточности, как показывают клинические наблюдения, самым серьезным является угнетение детоксицирующей функции печени, когда увеличивается период полураспада цитостатиков и их активных метаболитов в крови, что приводит к длительному поддержанию в организме высоких концентраций препаратов. Основную роль в превращении лекарственных веществ играют монооксигеназы, осуществляющие одновременно активирующую и детоксицирующую функции. Снижение эффективности указанной ферментной системы, происходящее при повреждении печеночных клеток из-за низкой селективности действия противоопухолевых средств, приводит к увеличению токсичности этих препаратов [1,5,9].

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 [4,7,11].

Важное место в развитии цитостатического поражения печени принадлежит активации процессов перекисного окисления липидов, снижению антиоксидантной защиты и повышению активности лизосомальных ферментов. В связи с вышесказанным, 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 [8].

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 [2,5,13].

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 [6,9,11,14].

Среди гепатопротекторов S-адemetионин (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-адemetионин 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 [1,2,9].

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 [1,2,5,6].

Список литературы / References

1. Голованова Е.В. Возможности патогенетической терапии при лекарственных поражениях печени // Эффективная фармакотерапия, 2011. № 3. С. 60-64.
2. 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.
3. Камышов С.В., Пулатов Д.А., Нишанов Д.А., Юлдашева Н.Ш., Юсупова Н.Б. Значимость оценки молекулярно-биологических онкомаркеров в сопроводительной иммунотерапии при раке шейки матки // Онкология и радиология Казахстана, 2017. Т. 44. № 2. С. 45-48.
4. Камышов С.В., Юлдашева Н.Ш., Салимова Л.Р. Возможности использования экстракорпоральной иммунофармакотерапии в комбинированном лечении рака шейки матки // Онкология и радиология Казахстана, 2010. Т. 16-17. № 3-4. С. 95-96.
5. 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.
6. Снеговой А.В., Манзюк Л.В. Эффективность Гептрала в лечении печеночной токсичности, обусловленной цитостатической химиотерапией // Фарматека, 2010. № 6. С. 1-5.
7. Тилляшайхов М.Н., Камышов С.В. Особенности клеточного статуса иммунитета у больных раком

- шейки матки // European science, 2018. Т. 37. № 5. С. 75-79.
8. Шарипов Ф.К., Баленков Ю.О., Куреев Г.В. Динамика свободнорадикального окисления в ткани штамма саркомы-45 как показатель взаимодействия опухоли и организма // Вопросы онкологии, 2005. Т. 51. № 2. С. 227-230.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Rodriguez-Frias E.A., Lee W.M. Cancer chemotherapy I: hepatocellular injury // Clin. Liver Dis., 2007. V. 11. N 3. P. 641-662.
 14. 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.