

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕПТРАЛА ПРИ ГЕМОБЛАСТОЗАХ

В. Б. Ларионова, Э. Г. Горожанская

ГУ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Prospects for Use of Heptral in Hemoblastoses

V. B. Larionova, E. G. Gorozhanskaya

N. N. Blokhin Russian Cancer Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Интенсивная терапия онкогематологических больных — новая область гематологии. Ее рождение связано с успехами современной химиотерапии, которая позволила в большинстве случаев надеяться на длительную ремиссию или, даже, полное излечение опухолевых заболеваний системы крови. Сегодня «терапия сопровождения» является обязательной составляющей программ противоопухолевого лечения. Эффективная сопроводительная терапия позволяет больному пережить тяжелые, но потенциально обратимые расстройства жизненно важных органов на всех этапах терапии. В полной мере это относится и к лекарственной гепатотоксичности, нередко приводящей к печёночной недостаточности (ПН). Лекарственные поражения печени различной степени тяжести развиваются у 2–10% госпитализированных больных. Патогенетические механизмы повреждения печени весьма многообразны, однако все они характеризуются клеточным повреждением, сопровождающимся воспалительной реакцией, цитолизом и развитием фиброза. Подобный сценарий развития патологического процесса, правда, с разным инициирующим механизмом на старте, может развиваться при вирусных гепатитах, токсическом повреждении печени, аутоиммунном гепатите, метаболическом синдроме и других формах острого и хронического повреждения печени. При этом очевидно, что центром органопатологии остаётся гепатоцит — основная клетка печёночной паренхимы. Есть основания полагать, что Гептрал (S-адметионин) — в настоящее время с хорошо изученным метаболизмом, может быть показан и эффективен не только в онкогематологии, но и в программах сопроводительной терапии отделений реанимации и интенсивной терапии. Несмотря на многолетний клинический опыт и многочисленные научные исследования, границы его применения до сих пор не очерчены. Возможности гептрала заслуживают глубокого экспериментального и клинического изучения, а разработка и внедрение методов профилактики и лечения лекарственной печёночной токсичности представляет собой важную медико-социальную проблему не только онкологии, но и реаниматологии, решение которой позволит повысить качество жизни пациентов в период лечения и реабилитации. *Ключевые слова:* гемобластозы, сопроводительная терапия, гепатотоксичность, гептрал.

Intensive therapy of blood cancer patients is a new area of hematology. Its birth is associated with advances in modern chemotherapy that provide hope for long-term remission or even complete cure of blood system tumorous diseases. Today «therapy of support» is an obligatory constituent of antitumor treatment programs. Effective supporting therapy enables a patient to go through severe, but potentially reversible disturbances of vital organs at all stages of therapy. This also applies in full to drug-induced hepatotoxicity that frequently leads to hepatic failure (HF). Hepatic medicinal damages of varying severity develop in 2–10% of inpatients. The pathogenetic mechanisms of hepatic damage are very diverse; however, they are all characterized by the cell damage accompanied by an inflammatory reaction, cytolysis, and evolving fibrosis. There may be this scenario of the development of a pathological process really with a different trigger at the start in viral hepatitis, hepatic toxic damage, autoimmune hepatitis, metabolic syndrome, and other forms of acute and chronic liver damage. At the same time a hepatocyte, the principal hepatic parenchymal cell, is likely to be the focus of organ pathology. There are good grounds to believe that hepral (S-ademethionine) the metabolism of which has been well studied may be indicated and effective not only in oncohematology, but also in the programs of supporting therapy of intensive care units. In spite of many years' clinical experience and numerous researches, the scope of its use has not been defined so far. Heptral's abilities await in-depth experimental and clinical studies and the development and introduction of methods for the prevention and treatment of drug-induced hepatotoxicity are an important sociomedical problem of not only oncology, but also reanimatology, the solution of which will be able to increase the quality of life during treatment and rehabilitation. *Key words:* hemoblastoses, supporting therapy, hepatotoxicity, hepral.

Повышение эффективности лечения гемобластозов достигнуто благодаря интенсификации режимов химиотерапии [1, 2]. Однако негативной стороной полихимио-терапии (ПХТ) являются побочные эффекты противоопухолевых препаратов, обусловленные низкой селективностью действия большинства из них, что служит серьёзным ограничением в достижении максимального лечебного действия [1, 3–13]. Для адекватного эффекта терапии необходимо осуществление целого ряда

мероприятий, получивших название терапии сопровождения. Это обусловлено тем, что этиология, патогенез, клинические проявления, развившиеся осложнения, структура и методы их лечения у больных гемобластозами в условиях тяжелой иммуносупрессии, депрессии одного или нескольких ростков кроветворения имеют отличительные клинические черты: скоротечность, полиэтиологичность, однообразие клинических проявлений, выраженную тяжесть состояния,

Клинико-морфологические проявления лекарственных поражений печени

Гистология	Лабораторные исследования	Цитостатик
1. Гепатоцитарная дисфункция Клеточные поражения/некроз	АСТ (аспартатаминотрансфераза), АЛТ (аланинаминотрансфераза), непрямой (побочный) билирубин	L-аспарагиназа Кармустин Цитарабин Этопозид 6-меркаптопурин Стрептозотозин Митамицин
2. Внутригепатический холестаз Набухание эпителия желчных протоков	AP, гамма-ГТ, общий билирубин	6-меркаптопурин 5 FudR (артериально)
3. Стеноз с развитием фиброза/цирроза Ожирение печеночных клеток Увеличение участков соединительной ткани (перегородок) Некроз гепатоцитов и их замещение соединительной тканью	АСТ, АЛТ, гамма-ГТ, альбумин, липопротеины, холинестераза, TZ, РТТ (частичное ингибирование)	Метотрекат L-аспарагиназа Ацатиоприн Ара-С
4. Доброкачественные и злокачественные опухоли печени, гиперплазия печеночных клеток Рак, аденома, фокально-узловая гиперплазия, гипертерфия	АЛТ, АСТ, билирубин, гамма-ГТ, ЛДГ (лактатдегидрогеназа), холинестераза, свертывание	Андрогены Антиандрогены Эстрогены Гестаген Глюкокортикоиды
5. Венозные окклюзии Набухание эндотелия, тромбоз, ишемия, некроз, фиброз, портальная гипертензия, печеночная недостаточность	Массивные изменения всех печеночных параметров	6-тиогуанин Митомидин С 6-меркаптопурин Декарбазин Циклофосфамид Цитарабин

частое сочетание поражений органов и систем. Сегодня сопроводительная терапия является обязательной составляющей противоопухолевых программ. Данные обстоятельства способствовали рождению новой области гематологии — «интенсивной терапии при гемобластозах», которая позволяет больному пережить тяжелые, но потенциально обратимые расстройства жизненно важных органов и систем на всех этапах лечения. В полной мере это относится и к лекарственной гепатотоксичности, нередко приводящей к печеночной недостаточности (ПН).

Какова же тактика врача при ПН в процессе химиотерапии?

Первый вопрос, который возникает у врача при развитии ПН — это вопрос об этиологии.

Второй важный вопрос касается морфологических изменений, происходящих в печени при развитии ПН.

Третий важный вопрос касается диагноза и включает детальное изучение субъективных симптомов и оценку результатов клинико-лабораторного обследования.

Терапия представляет собой четвертый и наиболее решающий вопрос.

Лекарственные поражения печени различной степени тяжести развиваются у 2–10% госпитализированных больных. Поскольку печень — один из основных звеньев биотрансформации лекарственных веществ в организме человека, её лекарственные поражения воз-

никают, по-видимому, даже чаще, чем о том свидетельствует официальная медицинская статистика. Данное предположение обусловлено несколькими факторами: в некоторых случаях, латентным течением лекарственных поражений печени; нередко, неадекватной трактовкой клинической симптоматики и лабораторных показателей; порой недостаточно тщательным сбором анамнестических данных.

Риск побочного лекарственного действия отмечен у 5% пациентов при приеме более 6-и лекарственных препаратов и у 40% пациентов при приеме более 15-и лекарственных средств. У пожилых пациентов восприимчивость к гепатотоксическому действию лекарств возрастает, что объясняется, как снижением активности ферментов, принимающих участие в биотрансформации лекарств, так и уменьшением объема печени и снижением печеночного кровотока.

Развитие опухолевого процесса в организме сопровождается нарушением всех видов метаболизма [14]. Одной из основных причин структурно-функциональных нарушений гепатоцитов при гемобластозах является синдром эндотоксикоза, развивающийся в результате опухолевой интоксикации, присоединяющихся бактериальных и вирусных инфекций, а также массивного лизиса опухолевой ткани в ответ на введение противоопухолевых препаратов [5, 9, 15–18]. Следует отметить, что цитостатики могут во много раз усиливать чувствитель-

ность к эндотоксину [17]. В литературе накопилось значительное количество данных, демонстрирующих участие монооксигеназ печени в метаболизме большинства цитостатиков [12, 19–23]. Снижение эффективности этой ферментной системы приводит к увеличению токсичности цитостатиков. Клинико-морфологические проявления лекарственных поражений печени весьма многообразны (табл. 1) [4, 24].

При печёночной недостаточности оказываются угнетёнными, в той или иной степени, все функции печени, но как показывают клинические наблюдения, самым серьёзным является нарушение её детоксикационной способности [5, 12, 14, 25, 26]. Особую роль в детоксикационных процессах играет группа связанных с глутатионом ферментов — глутатионтрансферазы, которые катализируют реакцию конъюгирования тиоловых групп глутатиона с токсическими веществами [27, 28]. Существует несколько типов глутатионтрансфераз, среди которых основное значение имеют изоферменты AI, MI и PI, кодируемые, соответственно, генами GSTAI, GSTMI, GSTPI. Эти гены подвержены полиморфизму. Ферменты, кодируемые полиморфными аллелями, существенно различаются по активности и детоксикационной способности, что имеет большое значение для переносимости ПХТ [2]. Центральным участком собственной системы детоксикации является цитохром P450, с помощью которого осуществляется окисление большого числа лекарственных соединений, в том числе и цитостатиков. Система цитохрома P450 представлена семейством гемопротеинов, которое расположено в эндоплазматической сети гепатоцитов. В настоящее время идентифицировано как минимум 55 изоферментов системы P450, кодируемых отдельными генами. Лекарственный метаболизм обеспечивают цитохромы трёх семейств: P450 I, II, III, каждый из которых способен метаболизировать несколько препаратов. Существуют и иные механизмы повреждения печени при приёме лекарственных средств. К настоящему времени изучен механизм иммунной гепатотоксичности, когда лекарственное вещество или его метаболит может оказаться гаптеном для белков печёночной паренхимы, и вызывает её иммунное повреждение [20, 23, 29, 30]. Важное место в развитии печёночной токсичности отводится поражению клеточных мембран. Ведущее звено в патогенетическом механизме их функциональных нарушений принадлежит: активации процессов свободного перекисного окисления липидов (ПОЛ); снижению защиты антиоксидантной системы и повышению активности лизосомальных ферментов [6, 14, 15, 31, 32].

Диагностика лекарственного поражения печени часто затруднена, и от врача требуется не только собрать анамнез пациента, но и хорошо ориентироваться в его клинических и морфологических проявлениях.

Патогенетические механизмы повреждения печени очень многообразны. Выделяют 6 основных механизмов лекарственного поражения печени (12, 13):

1. Нарушение метаболических процессов в гепатоцитах (особенно 3 зоны ациноса).

2. Токсическая деструкция субклеточных структур.
3. Индукция иммунных реакций.
4. Канцерогенез.
5. Нарушение кровоснабжения гепатоцитов.
6. Обострение ранее имевшегося гепатоцеллюлярного поражения.

Внедрение в клиническую практику прижизненной пункционной биопсии печени явилось важнейшим этапом современных представлений в оценке патоморфологических изменений, развивающихся при патологических состояниях. Пункционная биопсия стала практически обязательным компонентом комплексного обследования больных с патологией печени. Морфологический контроль биоптатов позволил получить важную информацию об особенностях патологических изменений. Наиболее информативен динамический морфологический контроль. Однако, число повторных биопсий печени, как и других инвазивных методов исследования, конечно, должно быть ограничено. При этом приходится учитывать и дополнительные затраты.

Учитывая, что морфологическое исследование печени удаётся провести далеко не всем больным, анализ биохимических показателей, с определённой долей вероятности, позволяет уточнить уровень и ведущий механизм развития нарушений функции печени. В клинической практике именно изменённые лабораторные показатели часто являются отправным пунктом для проведения дифференциальной диагностики и определения формы патологии печени. На основании лабораторных показателей можно судить о тяжести патологического процесса в печени, прогнозировать течение заболевания, а также оценить эффективность проводимой терапии.

Для оценки степени и глубины повреждения гепатоцитов обычно применяют клинико-биохимические исследования:

- целостности клетки;
- экскреторной активности и холестаза;
- функциональной способности печени;
- мезенхимальной активности;
- иммунной реакции.

Для оценки целостности клетки во многих клиниках и поликлиниках используются рутинные традиционные энзимные тесты, показатели обмена билирубина и белковые пробы. Сывороточные энзимные тесты — высокочувствительные индикаторы цитолиза гепатоцитов, что определяет их роль в первичной диагностике острых гепатитов разной этиологии. Определение активности АлАт многие авторы характеризуют как «безпункционную биопсию печени». Повышение активности всех трансаминаз рассматривается как очень чувствительный пример степени повреждения клеток печени.

Параллельное определение двух энзимов позволяет полнее оценить происхождение гиперферментемии. Обычно рассчитывается коэффициент АсАт:АлАт в норме близкий к 1. Его снижение менее 0,7 дополнительно подтверждает печёночный, а повышение более 1,3 — непечёночный генез гиперферментемии. Особен-

но значительное снижение коэффициента рассматривают как индикатор тяжелого повреждения печени. Ценность энзимных тестов состоит в том, что они являются, по существу, наиболее ранними критериями постановки синдромного диагноза острого поражения печени.

При развитии печёночной недостаточности повреждённые клетки печени отвечают структурными изменениями паренхимы и мезенхимальной ткани, а клинические симптомы часто характеризуются интоксикацией и желтухой различной степени выраженности. Параметры экскреторной способности и холестаза определяют степень повреждения паренхимы печени. Показатели обмена билирубина существенно дополняют клиническую оценку желтухи. Более информативны результаты раздельного количественного определения в крови свободной и связанной фракции билирубина. Информативным параметром степени повреждения паренхимы печени может быть рассмотрен также билирубиновый показатель (БП), характеризующий отношение связанной фракции билирубина к его общему содержанию. Билирубиновый показатель при вирусных гепатитах достигает 50–60%, в то время как в физиологических условиях связанная фракция отсутствует или её содержание не превышает 20–25%. Важно отметить, что уробилиногены могут быть обнаружены в моче ещё до появления желтухи, исчезновение в кале стеркобилина сигнализирует о начале фазы ахолии. Динамический контроль за показателями обмена билирубина имеет первостепенное значение как в дифференциальной диагностике желтух разного типа, так и для характеристики холестатического синдрома.

Холестаз может иметь самое разное происхождение. Прежде всего, это понятие функциональное, характеризующее нарушение оттока желчи. Соответственно, в печени и в крови накапливаются не только желчные пигменты (билирубинглобуриды), как при желтухах цитолитической природы, но и другие компоненты желчи — желчные кислоты, холестерин, экскреторные ферменты (ЩФ, лейцинаминопептидаза — ЛАП, гамма-глута-минотранспептидаза — гамма-ГТ), а при длительном холестазе и медь. В зависимости от степени выраженности, цитолитический гепатит может протекать с желтухой и без желтухи. Необходимо дифференцировать внутри — и внепечёночный холестаз. Внепечёночный холестаз обусловлен обтурацией желчных внепечёночных путей. Более сложен и вариабелен патогенез внутрипечёночного холестаза, лежащего в основе холестатического гепатита. При вирусных гепатитах холестаз возникает в результате нарушения секреторной функции печёночных клеток (гепатоцеллюлярный холестаз), причём всегда в сочетании с цитолитическим. Появление желтухи само по себе ещё не свидетельствует о развитии холестаза. Существенно реже признаки холестаза выявляются при безжелтушных формах печёночной недостаточности. Критерием холестаза, в этом случае, служат данные УЗИ печени, подтверждающие наличие расширенных желчных протоков. Уточнение преобладающего патологического механизма — цитолитического или холестаза — весьма важно для обоснования

плана лечения больного, выбора наиболее рациональных терапевтических средств. Если эти процессы нарушения метаболизма печени не корректировать, то развивается некробиотический процесс, срыв репаративных процессов, что приводит к нарушению функции органа и организма в целом.

Исследования функции печени. При обширных повреждениях паренхимы печени (например, при фульминантной печёночной недостаточности) в патологический процесс вовлекаются и такие структуры, как шероховатый эндоплазматический ретикулум. Вследствие этого снижается синтез почти всех белков плазмы. Снижение уровня альбумина, холинэстеразы (ХЭ) и факторов свёртывания в плазме имеет большое диагностическое значение. Гипоальбуминемия и увеличение активности ХЭ могут сопутствовать хроническим заболеваниям печени. Это также является отражением степени изменения клеток печени.

Исследование мезенхимальной активности проводится с помощью определения уровней γ -глобулинов, иммуноглобулинов и проколлаген-III-пептида. Хронические заболевания печени обычно сопровождаются повышением уровней как γ -глобулинов, так и иммуноглобулинов А, G, М. Кроме того, иммуноглобулинемия указывает на аутоиммунные процессы в печени.

Оценка иммунной реакции используется для дифференциального диагноза и течения нарушений функции печени.

С целью подтверждения результатов различных клинических и биохимических исследований может быть использован целый ряд технических, диагностических методов, таких как: компьютерная томография (КТ); скинтиграфия печени; ультразвуковая эхография. Для оценки поверхности и структуры печени особое значение имеют: лапароскопия; биопсия печени.

Успех лечения определяется возможностью распознавания этиологического фактора, ведущего патогенетического механизма его развития и адекватно подобранной терапии. Важным условием является раннее начало лечения, уже на этапах диагностики.

Программа лечения больного с печёночной недостаточностью должна быть комплексной и включать два основных направления. Первое — представляет этиотропную терапию (например, при вирусных гепатитах). Второе — соответствует патогенетической терапии, имеющей целью как купирование нарушений, которые лежат в основе печёночной недостаточности, так и предупреждение их развития.

Согласно рекомендациям ВОЗ, различают пять степеней интенсивности побочного действия противоопухолевых препаратов, в том числе, и проявлений гепатотоксичности: от 0-й — отсутствие проявлений, до 4-й — печёночная кома. С учётом этого, в зависимости от сохранности функций печени, разработана следующая корректировка доз цитостатиков:

1. Уменьшение дозы антрациклинов на 50%, прочих цитостатиков на 25% при повышении уровня общего билирубина в 1,26–2,5 раза, трансаминаз — в 2–5 раз.

2. Снижение дозы антрациклинов на 75%, прочих цитостатиков — на 50% при повышении уровня общего билирубина в 2,6–5 раз, трансаминаз — в 5,1–10 раз.

При сохраняющемся дальнейшем отклонении лабораторных показателей от нормального уровня рекомендуется прекращение противоопухолевой терапии.

Существует спектр препаратов целенаправленного действия, так называемые «гепатопротекторы». К ним можно отнести и препарат Гептрал (S-адеметионин) — естественный метаболит организма, содержится во всех средах организма, синтезируется в печени из аденозина и метионина (до 8 г в сутки эндогенного адеметионина) и занимает ключевую роль во всех метаболических процессах организма. При всех поражениях печени, сопровождающихся внутривенным холестазом, имеет место дефицит адеметионина (см. схему).

Выделяют 7 эффектов действия гептрала: детоксикационный, антиоксидантный, холеретический, холе-

кинетический, антидепрессивный, нейропротективный, регенерирующий. В печени адеметионин выступает в качестве необходимого структурного элемента в трёх важных биохимических цепочках: трансметилировании, транссульфировании, аминопропилировании. К числу наиболее важных реакций адеметионинзависимого трансметилирования относится синтез белков, гормонов, нуклеиновых кислот, фосфолипидов, нейромедиаторов (обеспечивается молекулярный транспорт, происходит восстановление текучести и поляризации клеточной мембраны, активности ферментных систем, деление и дифференцировка клеток, синтез желчи). Нарушение транссульфирования адеметионина приводит к дефициту глутатиона (эндогенного пептида) — одного из самых важных внутриклеточных детоксицирующих агентов. Недостаточность глутатиона и изменение активности глутатионтрансферазы снижает устойчивость печени к повреждающему действию свободных

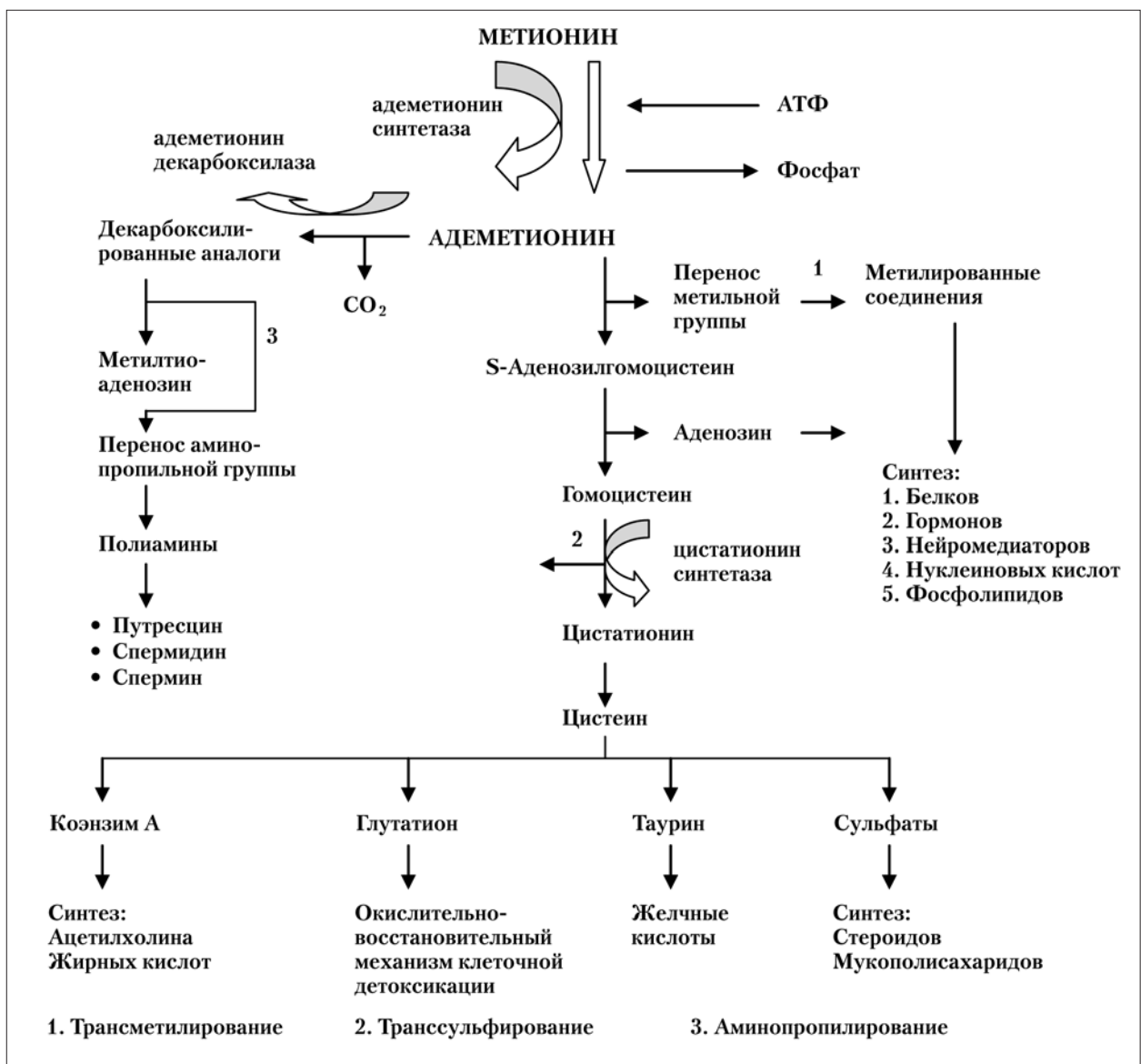


Схема. Основные метаболические пути с участием гептрала (адеметионина) (по Friedel et al., 1989; Stramentinoli et al., 1997).

Методы определения биохимических показателей

Исследуемый показатель	Материал для исследования, единицы измерения	Методика определения
МДА	Плазма крови, мкмоль/л	Метод М. Uchiyama (1978), основанный на образовании окрашенного триметинового комплекса в результате реакции МДА с тиобарбитуровой кислотой.
СОД	Эритроциты, ед/мл эр	Метод J. Fridovitch (1971), генерирование супероксидного радикала кислорода на ферментативную систему ксантинксантооксидазы.
Каталаза	Эритроциты, ед/мл эр	Метод R. Beers, J. Siser (1953), активность каталазы определяли по уменьшению концентрации перекиси водорода.
α -токоферол, ретинол	Плазма крови, мкмоль/л	Метод Р. Ч. Черняускине и соавт. (1984), токоферол и ретинол одновременно извлекаются гексаном и сравниваются с флюоресценцией стандартного раствора токоферола и ретинола.
Глютатион	Эритроциты, мкмоль/мл эр	Метод W. W. Kay, R. C. Murfitt (1960), основанный на образовании комплекса глютатиона с аллоксаном.
Глютатион-редуктаза	Эритроциты, мкмоль/мл эр/мин	Метод Л. Б. Юсуповой (1989), основан на спектрофотометрическом определении активности фермента по скорости окисления НАДФ в присутствии окисленного глютатиона.
Глютатион-пероксидаза	Эритроциты, мкмоль/мл эр/мин	Метод D. Paglia, W. Valentine (1967), основанный на спектрофотометрическом определении фермента по скорости окисления НАДФ в сопряженной реакции с глютатионредуктазой в присутствии восстановленного глютатиона.
Глютатион-трансфераза	Эритроциты, мкмоль/мл эр/мин	Метод Habigs W. H., Jacoby W. (1981). Активность фермента определяют по скорости образования конъюгатов GSH с 1-хлоро-2,4-динитробензола.

радикалов и других гепатотоксических воздействий. Реакция аминпропилирования имеет отношение к процессам пролиферации гепатоцитов и регенерации печени (синтез полиаминов). Известно об антидепрессивном действии адеметионина.

В отделении химиотерапии гемобластозов ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН проведены исследования биохимических процессов, происходящих в организме не только при опухолевом росте, но и при противоопухолевых воздействиях (при полихимиотерапии). Полученные результаты явились основой разработки программ сопроводительной терапии для предупреждения и уменьшения гепатотоксичности противоопухолевых препаратов. В схемы интенсивной терапии, при развившейся печёночно-клеточной недостаточности, были включены препараты, направленные на улучшение метаболических процессов в печени. Рациональные подходы к коррекции нарушений метаболизма клеток печени — это реальный путь к повышению эффективности лечения и улучшения качества жизни онкогематологических больных. Учитывая важную физиологическую роль цепи перекисного окисления липидов (ПОЛ) и нарушение её регуляции при злокачественном росте, можно предположить влияние этих изменений и на резистентность организма. Особую значимость имеет исследование этого процесса на мембранах эритроцитов опухолевых и нормальных клеток, так как доказана однотипность изменений клеточных мембран.

Цель исследования заключалась в изучении некоторых особенностей нарушений гомеостаза у больных

гемобластозами при лекарственной гепатотоксичности и возможностях применения препарата гептрал для профилактики и лечения выявленных нарушений печени.

Были обследованы 44 больных гемобластозами с печёночно-клеточной недостаточностью. В схемы лечения печёночной недостаточности включали препарат гептрал, который назначался или парентерально по 5–10 мл (400–800 мг) внутривенно, либо внутримышечно, или внутрь по 400–800 мг (1–2 таблетки) 2 раза в день до устойчивой нормализации функционального состояния печени (продолжительность курса лечения составляла не менее 30 дней). При необходимости курс лечения продлевался. Пациентам групп риска назначался постоянный приём гептрала на протяжении всей химиотерапии.

Биохимические методы исследования (табл. 2): проводился мониторинг уровня трансаминаз, ГГП, ЩФ, содержания билирубина в сыворотке крови. Были изучены биохимические процессы, связанные с метаболизмом клетки — система антиоксидантной защиты (АОС) клетки, включающая ферментативную и неферментативную регуляцию процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), а также нарушения детоксикационной способности печени по содержанию глютатиона и активности глютатион-зависимых ферментов на этапах химиотерапевтического лечения. Интенсивность ПОЛ оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА). Состояние антиоксидантной системы (АОС) изучали по активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КА), содержанию α -токофе-

рола (ТФ) и ретинола (А). Особенность изменений системы глутатиона анализировалась по показателям глутатиона (Г) и глутатионзависимых ферментов (глутатионредуктазы-ГР, глутатионпероксидазы – ГП, глутатионтрансферазы – ГТ). Степень эндотоксикоза оценивали по коэффициенту интоксикации (КИ), который вычисляли как соотношение показателей средних молекул при 280 нм и 254 нм. Все биохимические показатели определяли в периферической крови. Этапы исследования:

- 1) до начала ПХТ;
- 2) 1–2 дня после окончания ПХТ;
- 3) функциональные нарушения печени до лечения гептралом;
- 4) 1–2 дня приёма гептрала;
- 5) период выраженных функциональных нарушений печени;
- 6) период восстановления функциональной способности печени.

Все исследования проведены также в контрольной группе, которую составили 120 практически здоровых людей. Их показатели приняты за норму.

При анализе полученных результатов (см. рисунок) до начала ПХТ у всех больных обнаружены нарушения метаболических процессов и компенсаторных возможностей организма, способных поддерживать гомеостаз. Исследования интенсивности ПОЛ и АОС в крови больных выявили достоверные различия в активности ферментативной и неферментативной цепи свободнорадикального окисления липидов по сравнению с показателями практически здоровых людей. Сравнительные исследования ферментативной системы антиоксидантной защиты показали повышение активности СОД у всех онкогематологических больных по сравнению с нормой (до 52%, $p<0,01$).

Активность КА оставалась в пределах нормы, незначительное увеличение показателя (на 10,5%) отмечалось лишь у пациентов злокачественной лимфомой. Содержание природных биоантиоксидантов (ТФ, ретинола), осуществляющих неферментативную регуляцию ПОЛ, снижалось у всех больных в среднем на 18–25%. Нарушения, связанные с процессами пероксидации, приводили к накоплению токсических продуктов и повышению МДА на 58% ($p<0,05$). Изменения наблюдали в системе глутатиона. Отмечено значительное понижение содержания Г на 48% ($p<0,01$). Активность ГП была достоверно ниже контрольных значений на 54% ($p<0,01$), а показатель ГТ снижался в среднем на 46–50% ($p<0,05$). Выявленные изменения биохимических показателей свидетельствуют о разнонаправленности характера нарушений метаболических процессов, что может быть связано с разными компенсаторными возможностями организма в ответ на повышение содержания токсических продуктов в результате нарушения антиоксидантных механизмов защиты.

После окончания ПХТ, при развившейся печёночной недостаточности, регистрировали признаки эндо-

генной интоксикации, сопровождающиеся повышением уровня МДА в крови больных на 25–30% ($p<0,05$). В то же время компенсаторные возможности АОС были снижены. Активность СОД уменьшалась, активность КА увеличивалась. Концентрация ТФ имела тенденцию к уменьшению, а показатели А оставались в пределах исходных значений у всех больных. Неоднозначные результаты были получены при исследовании системы глутатиона и глутатионзависимых ферментов. Содержание Г в крови больных лимфомой Ходжкина повышалось одновременно с увеличением активности ГР, в то время как у больных неходжкинскими лимфомами уровень Г и активность ГР снижались и достоверно отличались от исходных значений.

Период клинически значимых функциональных нарушений печени (гиперферментемия, гипербилирубинемия, повышение показателей холестаза) сопровождался пероксидным стрессом: резко нарастали признаки синдрома эндогенной интоксикации, концентрация МДА была в 3 раза выше контрольных значений ($p<0,01$), коэффициент интоксикации снижался в 1,5–2 раза по сравнению с исходным значением. Показатели ферментативного и неферментативного звена антиоксидантной защиты и системы глутатиона также были изменены. Уже через 1–2 дня лечения гептралом содержание МДА уменьшалось, но оставалось достоверно выше исходных значений. Одновременно отмечалось повышение показателя КИ, который всё же был ниже 1 ($p<0,05$). Изменения наблюдались и на всех уровнях антиоксидантной защиты. Наиболее выраженные сдвиги отмечены в неферментативном звене, проявляющиеся в снижении уровней ТФ и А. Содержание Г достоверно уменьшалось, несмотря на стабильность активности ГР. Вероятно, это связано с повышением активности ГТ, образующей с Г конъюгаты, участвующие в детоксикационных процессах клетки. Эти данные свидетельствуют о сохраняющихся биохимических признаках интоксикации, что подтверждалось как наличием клинической симптоматики, так и сохраняющимися повышенными показателями холестаза и печёночных ферментов.

Наиболее тяжёлым для больного был период глобальной цитопении, так как он часто сопровождался развитием инфекции, геморрагическим и анемическим синдромами, энтеропатией, что приводило к нарушениям функций различных органов. При анализе клинико-биохимических параллелей выявлены признаки синдрома эндогенной интоксикации с высоким показателем МДА (на 30–40% выше исходного уровня, $p<0,01$) и сниженным до 0,9 КИ ($p=0,05$). Наблюдалось дальнейшее снижение показателей неферментативного звена и компенсаторное изменение значений ферментативной активности АОС. Содержание Г и активность глутатионзависимых ферментов не изменялись. Выявленные нарушения показателей системы глутатиона, скорее всего, обусловлены срывом детоксикационных функций гепатоцита. Клинически жалобы больных и лабора-

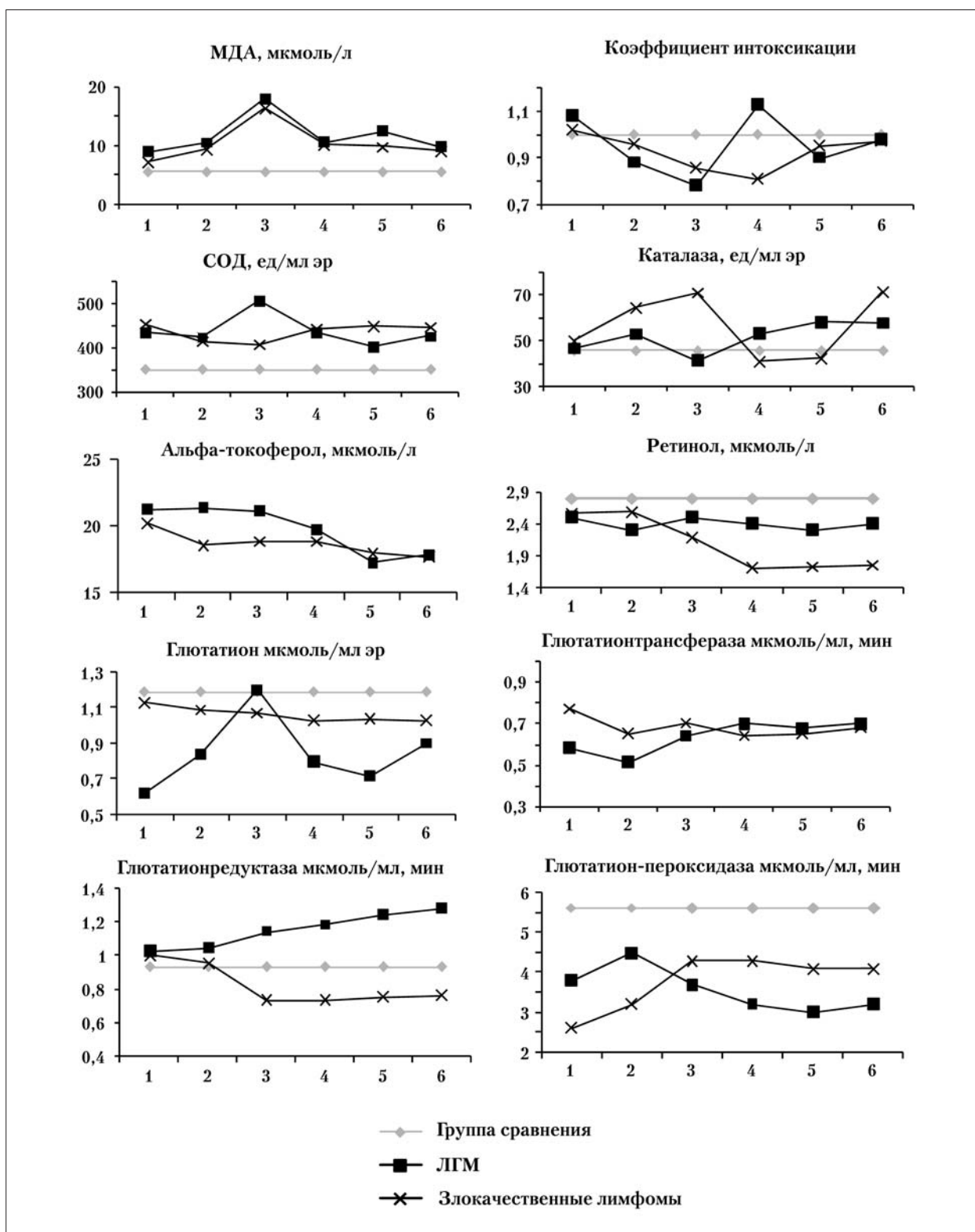


Рисунок. Динамика биохимических показателей на этапах исследования.

Этапы исследования: 1 – до начала ПХТ; 2 – 1–2 дня после окончания ПХТ; 3 – функциональные нарушения печени до лечения гептралом; 4 – 1–2 дня приёма гептрала; 5 – период выраженных функциональных нарушений печени; 6 – период восстановления функциональной способности печени.

торные показатели часто указывали на сохраняющиеся нарушения функциональной способности печени.

Период восстановления гемопоэза при отсутствии осложнений, когда одновременно отмечалась и тенден-

ция к снижению биохимических показателей, характеризующих синдром холестаза и цитолиза (положительная динамика показателей АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубина и протромбинового времени) сопровождался нормали-

Патогенетическая терапия холестаза

Механизмы холестаза	Этиология	Препараты первого выбора
1. Снижение текучести (проницаемости) базолатеральной и (или) каналикулярной мембраны гепатоцитов.	Алкогольные и лекарственные поражения печени, беременность.	Гептрал
2. Ингибирование Na^+ - K^+ -АТФазы и других мембранных переносчиков.	Лекарственные поражения печени, бактериальные инфекции (эндотоксины).	Гептрал
3. Разрушение цитоскелета гепатоцитов, нарушение везикулярного транспорта.	Гепатиты вирусные, алкогольные, лекарственные, циррозы печени, эндотоксемии, сепсис, доброкачественный возвратный холестаз.	Гептрал
4. Нарушение формирования мицелл желчи, изменение состава желчных кислот.	Идиопатические холестаза. Заболевания кишечника, сопровождающиеся нарушением состава нормальной микрофлоры, парентеральное питание, синдром Целлвегера.	УДХК
5. Нарушение целостности канальцев (мембран микрофиламентов, клеточных соединений).	Лекарственные средства, пероральные контрацептивы, бактериальные инфекции, болезнь Бейлера.	Гептрал
6. Нарушение целостности эпителия протоков и их проходимости.	ПБЦ, ПСХ, ВСХ, состояние после пересадки печени, идиопатическая дуктопения, билиарная атрезия, болезнь Ходжкина.	УДХК, можно в сочетании с Гептралом

защией показателя КИ, снижением уровня МДА до исходных значений. Показатели активности КА достоверно увеличивались, активность СОД не изменялась по сравнению с показателями предыдущего этапа исследования. Уровень ТФ достоверно снижался, содержание ретинола не достигало исходного уровня. Функциональная способность системы глутатиона не восстанавливалась.

Полученные результаты свидетельствуют о несомненном участии ПОЛ-АОС, системы глутатиона в реализации компенсаторных возможностей организма на различных этапах химиотерапевтического лечения при развитии лекарственной гепатотоксичности. Выявлена прямая корреляционная зависимость между степенью тяжести проявлений печёночной недостаточности и глубиной нарушений системы глутатиона. Клиническое состояние пациентов начинало улучшаться к 8–14 дню лечения гептралом и характеризовалось: нормализацией ритма сна или значительным уменьшением дневной сонливости, улучшением памяти, общего самочувствия, уменьшением астенического синдрома и признаков депрессии, повышением антидиспепсического эффекта, что также отмечает большинство исследователей [2, 36–38]. Противопоказаний к назначению гептрала нами не установлено. Побочные эффекты не отмечены. Многофункциональность гептрала делает значимым его применение в клинике (табл. 3).

Опыт работы клиники показал, что защитное действие гептрала позволило сократить количество вынужденных изменений протоколов ПХТ, связанных с поражением печени, у большинства больных.

Был разработан алгоритм лечения и профилактики функциональных нарушений печени при химиотерапии онкогематологических больных. Больным с хронической печёночной недостаточностью в период клинико-гематологической ремиссии необходимо принимать курсовые дозы гептрала (400–800 г/сут, про-

должительность курса 30 дней, при необходимости возможно продление или повторение курса).

Заключение

Таким образом, патогенетические механизмы повреждения печени весьма многообразны, однако все они характеризуются клеточным повреждением, сопровождающимся воспалительной реакцией, цитолизом и развитием фиброза. Подобный сценарий развития патологического процесса, правда, с разным инициирующим механизмом на старте, может развиваться при вирусных гепатитах, токсическом повреждении печени, аутоиммунном гепатите, метаболическом синдроме и других формах острого и хронического повреждения печени. При этом очевидно, что во всех упомянутых случаях центром органопатологии остаётся гепатоцит — основная клетка печёночной паренхимы. Для вирусных гепатитов на сегодняшний день разработана этиотропная терапия, способная оказывать и патогенетическое воздействие. В большинстве других случаев повреждения печёночной паренхимы доказательной базы в отношении эффективности применения различных групп лекарственных средств, претендующих на роль «спасителя гепатоцита», пока не сложилось. Есть основания полагать, что Гептрал (S-адеметионин) — в настоящее время с хорошо изученным метаболизмом, может быть показан и эффективен не только в онкогематологии, но и в программах сопроводительной терапии отделений реанимации и интенсивной терапии. Несмотря на многолетний клинический опыт и многочисленные научные исследования, границы его применения до сих пор не очерчены. Возможности гептрала заслуживают глубокого экспериментального и клинического изучения, а разработка и внедрение методов профилактики и лечения лекарственной печёночной токсичности представляет

собой важную медико-социальную проблему не только онкологии, но и реаниматологии, решение которой поз-

волит повысить качество жизни пациентов в период лечения и реабилитации.

Литература

1. *Городецкий В. М.* Осложнения противоопухолевой терапии. Гематология и трансфузиология 1998; 1: 11–15.
2. *Волкова М. А.* (ред.) Клиническая онкогематология. М.: Медицина; 2001.
3. *Богущ Е. А.* Снижение гепатотоксичности противоопухолевой химиотерапии путём коррекции монооксигеназ печени: автореф. дис.... канд. мед. наук. М.; 1997.
4. *Ивашкин В. Т.* (ред.) Болезни печени и желчевыводящих путей. М.; 2002.
5. *Гершианович М. Л.* Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. М.: Медицина; 1982.
6. *Ивашкин В. Т.* Клеточная и молекулярная биология воспаления печени. Современные аспекты мембранной терапии печени. М.; 1998. 5–8.
7. *Паровичникова Е. Н., Савченко В. Г.* Энтеропатии в гематологической клинике. Терапевт. арх. 1991; 63 (7): 129–134.
8. *Agazatova G. S.* Experience in treatment of chronic toxic hepatitis by ursodeoxycholic acid. Med.Tr.Prob. Ekol. 2001; 1: 39–42
9. *Gitlin N.* Subclinical portal-systemic encephalopathy. Am. J. Gastroenterol. 1988; 82: 8–11.
10. *Healy H. G., Clarkson A. R.* Renal complications of cytotoxic therapy. Austral. and N. Z. J. Med. 1983; 13 (5): 531–539.
11. *Fowler R., Imrie K.* Thalidomide — associated hepatitis: a case report. Am. J. Hematol. 2001; 66 (4): 300–302.
12. *Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Фисенко В. П.* Основные принципы метаболизма лекарств и безопасное применение парацетамола. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1999; 2: 86–87.
13. *Pessayre D., Freneaux E.* Mechanismes des hepatitis medicamentoses. Acta gastroenterol. 1988; 51 (1): 65–82.
14. *Кан В. К.* Холестаза: новое в патогенезе, диагностике и лечении. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии 1997; 3: 25–29.
15. *Зубрихина Г. Н., Горожанская Э. Г., Добровольская М. М., Матвеева И. И.* Оксид азота и супероксиддисмутаза при интенсивной химиотерапии онкологических больных Вестн. интенсивной терапии 2007; 2: 14–18.
16. *Arico M., Maggiore G., Silini E. et al.* Hepatitis C virus infection in children treated for acute lymphoblastic leukemia. Blood 1994; 84 (9): 2919–2922.
17. *Hoebe K. H., Witkamp R. F., Fink-Gremmels J. et al.* Direct cell-to-cell contact between Kupfer cells and hepatocytes augments endotoxin — induced hepatic injury. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2001; 280 (4): 720–728.
18. *Feldman G.* Liver apoptosis. Hepatol. 1997; 22: 1–11.
19. *Exadaktylos P., Reiss T., Schobess R. et al.* Acute hepatotoxicity with intermediate-dose methotrexate in children with leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. Klin. Padiatr. 1994; 206 (4): 315–318.
20. *Groeneweg M., Quero J. C., De Buijn I. et al.* Хроническая печеночная недостаточность — Влияние субклинической печеночной энцефалопатии на качество жизни. МБГ 2000; 3.
21. *Jansen P. L., Van der Lelie H.* Intrahepatic cholestasis and biliary cirrhosis associated with extrahepatic Hodgkin's disease. Neth. J. Med. 1994; 44 (3): 99–102.
22. *Levis J. H., Schiff E.* Methotrexate — induced chronic liver injury: guidelines for detection and prevention. Am. J. Gastroenterology 1998; 83: 1337.
23. *Laidlaw S. T., Reilly J. T., Suarna S. K.* Fatal hepatotoxicity associated with 6-mercaptopurine therapy. Postgrad. Med. J. 1995; 71 (849): 639.
24. *Шентулин А. А.* Новые возможности применения урсодезоксихолевой кислоты в гастроэнтерологии. Клини. мед. 1996; 4: 8–10.
25. *Vina J.* (ed.) Glutathione metabolism and physiological functions. Boston; 1990.
26. *Desmet V., Gerber M., Hoofnagle J. H. et al.* Классификация хронического гепатита, диагностика, определение степени тяжести и стадии лечения: Обзор. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии 1995; 5 (2): 38.
27. *Горожанская Э. Г., Ларионова В. Б., Зубрихина Г. Н. и др.* Роль глутатионзависимых пероксидаз в регуляции утилизации липопероксидов в злокачественных опухолях. Биохимия 2001; 66 (2): 273–278.
28. *Wang L., Gloves J., Hepburn M., Bowen D.* Glutathione-S-transferase enzyme expression in hematopoietic cell lines implies a differential protective role for TI, and AI isoenzymes in erythroid and for MI in lymphoid lineages. Haematologica 2000; 85 (6): 573–579.
29. *Lindros K. D.* Zonation of cytochrome P-450 expression. Drug metabolism and toxicity in liver. Gen.Pharmacol. 1997; 28 (2): 191–196.
30. *Watkins M. D.* Role of cytochromes P-450 in drug metabolism and hepatotoxicity. Seminars in liver disease 1990; 10 (4): 235–250.
31. *Tung B. Y., Carrithers R. L., Jr.* Cholestasis and alcoholic liver disease. Clin. Liver. Dis. 1999; 3 (3): 585–601.
32. *Францияц Е. М., Сидоренко Ю. С., Розенко Л. Я.* Перекисное окисление липидов в патогенезе опухолевой болезни. Ростов-на-Дону; 1995.
33. *Майер К. П.* Гепатит и последствия гепатита: практич. руков./ Пер. с нем. М.: Эготар — Медицина; 2004.
34. *Надинская М. Ю.* Печёночная энцефалопатия. Рос. Журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 1998; 2: 25–32
35. *Поспелова Т. И.* Клинико-функциональные и метаболические особенности поражения печени при некоторых формах гемобластозов: автореф. дис.... д-ра мед.наук. Новосибирск; 1998.
36. *Ильченко Л. Ю., Винницкая Е. В.* Повреждение клеточных мембран при алкогольном и неалкогольном стеатогепатитах их коррекция. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2002; 1: 64–65.
37. *Santini D., Vincenzi B. et al.* S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy — induced liver injury. Anticancer Res. 2003; 23 (6D): 5173–5179.
38. *Моисеев С. В.* Лекарственная гепатотоксичность. Клиническая фармакология и терапия 2005; 14: 23–28.

Поступила 06.05.08

Диссертации на соискание ученой степени доктора наук, защищенные после 01 июля 2004 года без опубликования основных научных результатов в ведущих журналах и изданиях, перечень которых утвержден Высшей аттестационной комиссией, будут отклонены в связи с нарушением п. 11 Положения о порядке присуждения ученых степеней.

Перечень журналов ВАК, издаваемых в Российской Федерации по специальности 14.00.37 «Анестезиология и реаниматология», в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук:

- Анестезиология и реаниматология;
- Общая реаниматология.