УДК 616-08-06

ОЦЕНКА ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ: ПО ДАННЫМ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Бородина Е.А., Степченко М.А.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Актуальность. Развитие лекарственного гепатита является одним из наиболее частых отдаленных осложнений применения химиотерапии в ходе лечения онкологических пациентов. На формирование данного заболевания влияет множество факторов, которые способны усилить прогрессирование патологического процесса, к ним относятся: применение высоких доз цитостатических препаратов, наличие коморбидных состояний у больного (кахексия, ожирение), повышение гепатотоксичности при применении определенных комбинаций лекарственных препаратов и т.д.

Цель – сравнить развитие признаков гепатотоксичности химиотерапевтических препаратов в группах онкологических пациентов.

Материалы и методы. В исследовании были использованы выписки из историй болезней 449 пациентов, получающих курсы химиотерапевтического лечения в ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова». Оценивались возраст, пол, клинические диагнозы пациентов и используемые для лечения препараты. Проводился корреляционный анализ между данными параметрами и их влиянием на функциональную активность печени, которая определялась посредством исследования показателей биохимического анализа венозной крови – общего билирубина, общего белка, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ).

Результаты. На основании изменения показателей общего билирубина, общего белка, АСТ, АЛТ можно определить влияние различных факторов на развитие гепатотоксичности у пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями.

Наиболее выраженным влиянием на метаболизм печени обладали препараты группы моноклональных антител, производных платины, комбинации Паклитаксел+Карбоплатин, Цисплатин, Доцетаксел. Данные категории препаратов наиболее агрессивны относительно провоцирования острого повреждения клеток печени, после их применения у пациентов наблюдалось повышение значений общего билирубина (>20,5 мкмоль/л), АЛТ, АСТ.

Наименее выраженным гепатотоксическим влиянием на функции печени обладали такие препараты и их комбинации, как Доксорубин+Циклофосфан, Циклофосфан+Винкристин, Гемцитабин, Эмпэгфилграстим.

Заключение. Полученные данные позволяют сделать вывод о необходимости уточнения частоты и особенностей формирования лекарственных поражений печени реализации протективной сопроводительной терапии развитие сопутствующих состояний на фоне получения химиотерапевтических препаратов не только приводит к ухудшению функции органов, но и осложняет течение злокачественного заболевания, делая его прогноз более неблагоприятным.

Ключевые слова: гепатотоксичность, противоопухолевая терапия, онкология, химиотерапевтическое лечение.

Бородина Екатерина Андреевна – студентка 6 курса лечебного факультета, КГМУ, г. Курск. ORCID ID: 0000-0002-4908-6269. E-MAIL: KATYUSHA.VORODINA.01@MAIL.RU (автор, ответственный за переписку).

Степченко Марина Александровна – д.м.н., профессор кафедры Внутренних болезней № 1, КГМУ, г. Курск. ORCID ID: 0000-0002-7105-7501. E-MAIL: CLEMENSO@YANDEX.RU.

УДК 616-08-06

ASSESSMENT OF HEPATOTOXICITY INDUCED BY ANTI-TUMOR THERAPY: ACCORDING TO THE LABORATORY INDICATORS

BORODINA E.A., STEPCHENKO M.A.

KURSK STATE MEDICAL UNIVERSITY (KSMU)

305041, 3, K. MARX STREET, KURSK, RUSSIAN FEDERATION

RELEVANCE. THE DEVELOPMENT OF DRUG-INDUCED HEPATITIS IS ONE OF THE MOST COMMON LATE COMPLICATIONS OF CHEMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF CANCER PATIENTS. THE DEVELOPMENT OF THIS DISEASE IS INFLUENCED BY MANY FACTORS THAT CAN ENHANCE THE PROGRESSION OF THE PATHOLOGICAL PROCESS, INCLUDING: THE USE OF HIGH DOSES OF CYTOSTATIC DRUGS, THE PRESENCE OF COMORBID CONDITIONS IN THE PATIENT (CACHEXIA, OBESITY), INCREASED HEPATOTOXICITY WHEN USING CERTAIN COMBINATIONS OF DRUGS, ETC.

OBJECTIVE: TO COMPARE THE DEVELOPMENT OF HEPATOTOXICITY SIGNS IN GROUPS OF CANCER PATIENTS RECEIVING CHEMOTHERAPY, DEPENDING ON THE GROUP AND TYPE OF DRUGS, ACCORDING TO LABORATORY MARKERS OF LIVER DAMAGE.

MATERIALS AND METHODS. THE STUDY USED EXTRACTS FROM THE CASE HISTORIES OF 449 PATIENTS RECEIVING CHEMOTHERAPY COURSES AT THE KURSK ONCOLOGY RESEARCH AND CLINICAL CENTER NAMED AFTER G.E. OSTROVERKHOV. THE FOLLOWING PARAMETERS WERE ASSESSED: AGE, GENDER, CLINICAL DIAGNOSES OF PATIENTS, DRUGS USED FOR TREATMENT. IN THIS REGARD, A CORRELATION WAS ESTABLISHED BETWEEN THESE PARAMETERS AND THEIR IMPACT ON THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE LIVER IN SPECIFIC GROUPS OF PATIENTS, WHICH WAS DETERMINED BY STUDYING THE INDICATORS OF BIOCHEMICAL ANALYSIS OF VENOUS BLOOD-TOTAL BILIRUBIN, TOTAL PROTEIN, ASPARTATE TRANSAMINASE (AST), ALANINE TRANSAMINASE (ALT).

RESULTS. THE INFLUENCE OF VARIOUS FACTORS ON THE DEVELOPMENT OF HEPATOTOXICITY IN PATIENTS SUFFERING FROM CANCER CAN BE ASSUMED BASED ON CHANGES IN TOTAL BILIRUBIN, TOTAL PROTEIN, AST, ALT.

THE MOST PRONOUNCED EFFECT ON LIVER METABOLISM WAS DEMONSTRATED BY DRUGS OF THE MONOCLONAL ANTIBODY GROUP, PLATINUM DERIVATIVES, COMBINATIONS OF PACLITAXEL + CARBOPLASTIN, CISPLATIN, DOCETAXEL. THESE CATEGORIES OF DRUGS ARE THE MOST AGGRESSIVE IN TERMS OF PROVOKING ACUTE LIVER CELL DAMAGE; IN MANY CASES, AN INCREASE IN TOTAL BILIRUBIN VALUES ($>20.5 \mu\text{mol/L}$) WAS OBSERVED, AS WELL AS ALT, AST. SUCH DRUGS AND THEIR COMBINATIONS AS DOXORUBICIN+CYCLOPHOSPHAMIDE, CYCLOPHOSPHAMIDE+VINCRIStINE, GEMCITABINE, EMPEGFILGRAS-TIM DEMONSTRATED THE LEAST PRONOUNCED EFFECT ON LIVER FUNCTION. WHEN THESE DRUGS ARE USED AS A LINE OF TREATMENT FOR MALIGNANT NEOPLASMS, HEPATOTOXICITY IS NOT PRONOUNCED, AS EVIDENCED BY MINOR CHANGES IN TOTAL BILIRUBIN AND PROTEIN, ALT AND AST IN PATIENTS RECEIVING THERAPY.

CONCLUSION. THE OBTAINED DATA ALLOW US TO CONCLUDE THAT IT IS NECESSARY TO CLARIFY THE FREQUENCY AND CHARACTERISTICS OF THE FORMATION OF DRUG-INDUCED LIVER DAMAGE IN CERTAIN GROUPS OF PATIENTS AND TO IMPLEMENT PROTECTIVE ACCOMPANYING THERAPY. THUS, THE DEVELOPMENT OF CONCOMITANT CONDITIONS AGAINST THE BACKGROUND OF RECEIVING CHEMOTHERAPEUTIC DRUGS NOT ONLY LEADS TO DETERIORATION OF ORGAN FUNCTION, BUT ALSO COMPLICATES THE COURSE OF MALIGNANT DISEASE, MAKING ITS PROGNOSIS MORE UNFAVORABLE.

KEYWORDS: HEPATOTOXICITY, ANTITUMOR THERAPY, ONCOLOGY, CHEMOTHERAPY TREATMENT.

BORODINA EKATERINA A. – 6 YEAR STUDENT, KSMU, KURSK, RUSSIAN FEDERATION. ORCID ID: 0000-0002-4908-6269. E-MAIL: KATYUSHA.BORODINA.01@MAIL.RU (THE AUTHOR RESPONSIBLE FOR THE CORRESPONDENCE).

STEPCHENKO MARINA A. – DOCTOR OF MEDICAL SCIENCES, PROFESSOR OF THE DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE № 1, KSMU, KURSK, RUSSIAN FEDERATION. ORCID ID: 0000-0002-7105-7501. E-MAIL: CLEMENSO@YANDEX.RU.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Развитие лекарственного гепатита является одним из наиболее частых отдаленных осложнений применения химиотерапии в ходе лечения онкологических пациентов. На формирование данного заболевания влияет множество факторов, которые способны усилить прогрессирование патологического процесса, к ним относятся: применение высоких доз цитостатических препаратов, наличие коморбидных состояний у больного (кахексия, ожирение), повышение гепатотоксичности при применении определенных комбинаций лекарственных препаратов, либо дополнительных инструментальных методов, в редких случаях использование средств, которые способны вызвать реактивацию вирусного гепатита (например, анти-CD20 терапия, ромидепсин) [3, 6]. Также, следует отметить, что на развитие химиотерапевтически индуцированного повреждения печени может повлиять состояние органа до старта терапии, а именно уровень функциональной активности, так, уменьшение продукции альбумина может привести к увеличению свободной фракции лекарственных средств в крови и, как следствие, возрастанию вероятности их токсического воздействия [4, 8].

Известно также, что лекарственная токсичность чаще развивается у лиц женского пола и пожилого возраста, что связано со снижением клиренса лекарственных средств, подвергающихся биотрансформации [1, 2].

Выделяют два вида лекарственно индуцированного поражения печени (ЛИПП) – токсическое и идиосинкразическое. В первом случае в основе развития процесса находятся четыре механизма, среди которых: индукция апоптоза клеток; образование патологических метаболитических веществ в 1-й фазе биотрансформации, что приводит к усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ) в гепатоцитах, расстройству функций митохондрий, гибели клетки [5, 9]. Непрямой путь поражения печени заключается в образовании ряда метаболитов, обуславливающих развитие нарушений функций органа.

Основным принципом лечения

является прекращение химиотерапии, либо сокращение дозы препарата при невозможности прекращения лечения. Основной группой препаратов для лечения ЛИПП являются гепатопротекторы: N-ацетилцистеин (NAC), левокарнитин, холестирамин, S-аденозилметионин, L-орнитина L-аспартат (LOLA), урсодезоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды и т.д. [1, 7]

В связи с этим сохраняется необходимость уточнения частоты и особенностей формирования ЛИПП в тех или иных группах пациентов и реализации протективной сопроводительной терапии. Так, развитие сопутствующих состояний на фоне получения химиотерапевтических препаратов не только приводит к ухудшению функции пораженных органов, но и осложняет течение злокачественного заболевания, делая его прогноз более неблагоприятным [6, 10].

Цель работы: сравнить развитие признаков гепатотоксичности в группах онкологических пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение, в зависимости от группы и вида препаратов по данным лабораторным маркерам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении исследования были использованы выписки из историй болезней 449 пациентов, получающих курс химиотерапевтического лечения в ОБУЗ «Курский онкологический научно-клинический центр им. Г.Е. Островерхова». Оценке подвергались такие признаки, как возраст, пол, клинические диагнозы пациентов, используемые для лечения препараты.

В связи с этим проводилось установление корреляции между данными параметрами и их влиянием на функциональную активность печени у конкретных групп пациентов, которая определялась посредством исследования показателей биохимического анализа венозной крови – общего билирубина, общего белка, АСТ, АЛТ.

Полученная сводка данных была обработана с помощью методов статистического анализа с вычислением

относительных величин. Определение корреляции и силы связи между показателями производилось путем расчета коэффициента Пирсона. Для проведения выборки необходимых показателей использовался стандартный пакет функций MICROSOFT WORD и EXCEL.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке выборки пациентов по показателям возраста и пола были сделаны следующие выводы: женщины составляют основную часть пациентов – 67,9% от общего числа, мужчины – менее 30%.

Изучение критерия возраста позволило выявить наиболее подверженный контингент, который составили лица в возрасте 60-70 лет, преимущественно женского пола, – 168 человек (37,5%), далее – лица 50-60 лет. К категории наименьшего риска относятся пациенты в возрасте 20-30 лет – 0,04%.

Изменение различных показателей биохимического анализа крови (БАК) позволили сделать следующие выводы о влиянии локализации и особенностей опухоли на метаболическую активность печени. Так, практически во всех случаях отмечаются изменения показателя общего билирубина в сторону увеличения, что может сообщать о повышенном разрушении эритроцитов в кровяном русле (характерная черта злокачественных новообразований (ЗНО)), а также о повреждении гепатоцитов в результате общетоксического влияния развивающегося опухолевого процесса и метастазирования. Наиболее выражены данные изменения в группе пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями молочной железы (57%), легких (44,4%), предстательной железы (45,4%), яичников и матки (54%), а также толстого кишечника (68,6%). Подобное распределение можно объяснить близостью расположения перечисленных органов и агрессивностью вследствие метастазирования.

Основной задачей исследования было определение влияния различных препаратов на функциональную активность печени.

Наиболее выраженным влиянием на метаболизм печени обладали препараты группы моноклональных антител, а именно Бевацизумаб, Авалумаб, Трастузумаб, Пембролизумаб. Однако, в данном случае наиболее выражены изменения АЛТ и АСТ, так оба показателя повышены у 31% пациентов, а также значения общего белка – у 20,7%. При этом, изменения уровня билирубина в ту или иную сторону у больных наблюдались редко на фоне приема моноклональных антител. Соответственно, данная группа препаратов наиболее агрессивна относительно провоцирования острого повреждения клеток печени, стоит отметить, что в этом случае АЛТ и АСТ заметно увеличены, превышая 90-100 Ед/л.

При проведении терапии оксалиплатином также отмечались выраженные отклонения результатов БАК от нормы. Так, в 17,5% случаев наблюдалось повышение значений общего билирубина (>20,5 мкмоль/л), что сообщает о нарушениях желчеобразовательной функции печени. Индикаторы повреждения органа в виде повышенных ферментов АЛТ, АСТ также ярко выражены при приеме данного оксалиплатина. Так, значения АСТ превышают норму в 44% случаев, а АЛТ – в 36,2%, что сообщает о токсическом и деструктивном влиянии на структуру печени. Исследуя синтетическую функцию печени посредством определения показателя общего белка, явных отклонений от нормы в сторону снижения не наблюдалось, однако у 10% пациентов выявлено превышение значений, что может свидетельствовать о наличии хронического воспалительного процесса в организме. Соответствующим уровнем гепатотоксичности обладают комбинации препаратов Плаксител+Карбопластин, Паклитаксел+Цисплатин, Паклитаксел+Бевацизумаб. Особенно это заметно отражается на показателе, характеризующем желчеобразующую функцию – билирубин превышает 20,5 мкмоль/л у 56% пациентов. Изменения содержания АЛТ и АСТ выражены меньше, в 28,4% и 31,4% случаев соответственно. Белоксинтезирующая функция при приеме данных комбинаций практически не изменена, лишь в 8% случаев выявляется его гиперпродукция, что

может быть обусловлено системной воспалительной реакцией на фоне онкозаболевания.

Сходными значениями характеризуется БАК при проведении химиотерапии препаратом Доцетаксел. Так, значения билирубина превышают норму у 53% пациентов, АСТ и АЛТ – в 25 и 21% соответственно. Стоит отметить, что его использование приводит помимо прочего к снижению уровня общего белка крови – в 8% случаев, что может быть обусловлено атрофическими нарушениями печени на фоне лечения.

Средним уровнем гепатотоксичности при сравнении с другими обладают препараты Гемцитабин, комбинации Доксорубицин+Циклофосфан, Доксорубицин+Циклофосфан+винкристилин, Доксорубицин+Эмпагфилграстим. При приеме данных препаратов в качестве линии лечения злокачественных новообразований гепатотоксичность выражена незначительно, о чем свидетельствуют незначительные изменения общего билирубина и белка, АЛТ и АСТ у пациентов, получающих терапию.

Степень гепатотоксичности препаратов определяется множеством факторов, но, в частности, зависит от вида применяемого вещества и механизма его действия. Однако, в различных группах пациентов, в зависимости от диагноза, пола, возраста явления лекарственного поражения могут быть выражены по-разному. Таким образом, выбор наиболее безопасного препарата должен осуществляться индивидуально, с учетом особенностей пациента и его состояния.

Важным следствием исследования явления лекарственного поражения печени является вывод о необходимости получения гепатопротекторной терапии для сохранения функций органа и предотвращения последствий токсического влияния препаратов противоопухолевой терапии.

ВЫВОДЫ

При оценке гепатотоксического влияния противоопухолевых препаратов установлено, что метаболизм печени в особенности страдает при использовании препаратов моноклональных антител, производных платины, комбинаций

Паклитаксел+Карбоплатин, Цисплатин+Доцетаксел. Данные группы лекарственных средств наиболее агрессивны отношении клеток печени. Наименее выраженным токсичным влиянием на функции печени обладали такие препараты и их комбинации, как Доксорубицин+Циклофосфан, Циклофосфан+Винкристилин, Гемцитабин, Эмпагфилграстим.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Степченко М.А. – определение целей и задач исследования, подбор литературных источников.

Бородина Е.А. – участие в сборе актуальной отечественной и зарубежной литературы, проведении статистического анализа, описании результатов исследования.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алыева А.А., Никитин И.Г., Архипов А.В. Сопроводительная терапия острого лекарственного повреждения печени на фоне химиотерапевтического лечения у пациенток с раком молочной железы. *Лечебное дело*. 2018;2:74-84. DOI: 10.24411/2071-5315-2018-12005.
2. Балучева Е.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Поражения печени различного генеза (токсического, лекарственного, дисметаболического): от этиологической гетерогенности к единой унифицированной терапии пациентов. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;2(1):35-40. DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.32337>.
3. Ватутин Н.Т., Скланная Е.В., Эль-Хатиб Марьям Аднан Ибрагим, Старченко С.В., Макарова М.В. Гепатотоксичность

- противоопухолевых препаратов:
современное состояние проблемы.
Российский онкологический журнал.
2016;21(6):325-333. DOI:10.18821/0234-5730-
2016-61-2-105-109.
4. Ивашкин В.Т., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Герасимова О.А., Кондрашина Э.А., Марченко Н.В., Барановский А.Ю. Лекарственные поражения печени у онкологических пациентов. *Онкогематология*. 2020;15(3): 80-94. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-80-94.
 5. Кляритская И.Л., Максимова Е.В. Токсические поражения печени у онкобольных при химиотерапии. *Крымский терапевтический журнал*. 2020;1(14):26-31. ISSN: 2307-5236.
 6. Логинов А.Ф., Буторова Л.И., Логинов В.А. Лекарственные поражения печени: диагностика, лечение. *РМЖ*. 2016;24(11):721-727. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).107-115.
 7. Переверзев А.П., Остроумова О.Д. Противоопухолевые ЛС и лекарственно-индуцированные поражения печени с холестазом. *Медицинский алфавит*. 2020;1(19):47-54. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-19-47-54.
 8. D'AVOLA D., GRANITO A., TORRE-ALAEZ M., PISCAGLIA F. THE IMPORTANCE OF LIVER FUNCTIONAL RESERVE IN THE NON-SURGICAL TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA. *JOURNAL HEPATOLOGY*. 2022;76(5):1185-1198. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.013.
 9. NISHIDA N., KUDO M. LIVER DAMAGE RELATED TO IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS. *HEPATOLOGY INTERNATIONAL*. 2019;13(3):248-252. DOI: 10.1007/s12072-018-9921-7.
 10. YU Y.C., MAO Y.M., CHEN C.W. CSH GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DRUGINDUCED LIVER INJURY. *HEPATOLOGY INTERNATIONAL*. 2017;11(3):221-41. DOI: 10.1007/s12072-017-9793-2.