

## ЛЕЧЕНИЕ ПЕЧЕНОЧНОЙ ТОКСИЧНОСТИ, ВЫЗВАННОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

**У. Станоевич**, кандидат медицинских наук,  
**Е. Гребенкин**, кандидат медицинских наук  
Российский научный центр рентгенорадиологии  
**E-mail:** genbytu@mail.ru

*Представлен опыт применения S-адеметионина в Российском научном центре рентгенорадиологии у больных, получавших химиотерапевтическое лечение по поводу метастатического поражения печени.*

**Ключевые слова:** колоректальный рак, метастазы в печень, химиотерапия, адеметионин.

В последние годы в мире отмечается стойкая тенденция к увеличению численности онкологических больных. Это связано как с повышенной заболеваемостью злокачественными новообразованиями, так и с увеличением количества прижизненно диагностированных опухолевых поражений. Стоит отметить, что с расширением спектра и количества хирургических вмешательств по поводу онкологических заболеваний остро встает проблема лекарственной терапии в данной группе больных. При ряде нозологических форм химиотерапия (ХТ) является неотъемлемым этапом комбинированного и комплексного лечения пациентов, позволяющим значительно увеличить показатели выживаемости, а в некоторых случаях она остается единственной надеждой пациентов, что обуславливает необходимость адекватной терапевтической поддержки больных, получающих ХТ.

Говоря о поддерживающей терапии, имеют в виду комплекс мер по купированию негативных проявлений ХТ; их применяют для улучшения качества жизни пациента, а также для обеспечения самой возможности проведения ХТ.

Среди проблем, осложняющих жизнь пациентов во время проведения ХТ, одна из главных – гепатотоксическое действие химиопрепаратов, способное привести к развитию тяжелых витальных нарушений, побуждающее редуцировать дозы химиопрепаратов и увеличивать промежутки между циклами ХТ, что, несомненно, сказывается на результатах лечения. Гепатотоксичность химиопрепаратов нередко накладывается на первичное или метастатическое поражение печени, заставляя в ряде случаев отказываться от продолжения специального лечения.

Нарушение функции печени может отмечаться у любого пациента, получающего ХТ. Токсическое поражение печени проявляется функциональными нарушениями без четко выраженного патоморфологического субстрата либо морфологическими изменениями (некрозы, стеатозы, фиброзы, повреждение желчевыводящих путей и сосудов печени) [8, 15].

Одна из самых частых форм поражения печени – стеатогепатит [6], чаще всего развивающийся на фоне ХТ Иринотеканом и Оксалиплатином, в частности при неоадьювантной ХТ по поводу метастазов колоректального рака (КРР) в печень. Точная частота развития данной патологии неизвестна [13], однако имеются данные, согласно которым развитие стеатогепатита может значительно уменьшить регенераторные резервы печени при выполнении ее резекции [30] и заставить пересмотреть план лечения в пользу применения малоинвазивных методов, при использовании которых, к сожалению, выживаемость ниже [5].

Помимо стеатогепатита, у ряда пациентов, подвергающихся химиотерапевтическому лечению, возможно развитие псевдоцирроза печени (цирроз Пика) [3]. Он чаще наблюдается при ХТ на фоне метастатического поражения печени. Обычно псевдоцирроз развивается в течение 1–3 мес после начала лечения [18, 28].

Постхимиотерапевтический холангиосклероз (СИБС) – серьезное осложнение регионарной внутриартериальной ХТ препаратами фторпиримидинового ряда, особенно флоксоридином (FUDR), и препаратами платинового ряда [2]. Развитие данного осложнения заставляет отказаться от проведения ХТ и приводит к серьезному ухудшению качества жизни пациента [16]. Не менее грозное осложнение ХТ онкоэматологических видов патологии, а также терапии Оксалиплатином – так называемый синдром синусоидальной обструкции [20], который обычно развивается в течение 3 нед после начала лечения [19, 21, 30].

Самые серьезные гепатотоксические реакции обусловлены иммунологическими механизмами и далеко не всегда являются дозозависимыми; кроме того, известно, что развитие токсического поражения печени практически не зависит от имеющихся ранее хронических заболеваний [7, 23].

В отечественной и западной литературе достаточно подробно рассматриваются механизмы развития печеночной недостаточности при онкологических заболеваниях, в том числе – при ХТ [1, 10]. Следует учесть, что токсическое поражение печени не всегда связано с собственно приемом противоопухолевых препаратов; не менее значимым может оказаться неконтролируемое применение анальгетиков, антибиотиков, антиэметических препаратов и т.д. [12].

Достаточно редко удается получить морфологическое подтверждение токсического поражения печени. Поэтому в клинической практике функцию печени оценивают по косвенным лабораторным показателям – уровням аспартатамино-трансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ),  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (ГГТ), альбумина [17].

При развитии гепатотоксических реакций в большинстве случаев назначают симптоматическое лечение с последующим продолжением ХТ после нормализации лабораторных показателей. В арсенале врачей имеется достаточно небольшой ряд препаратов с заявленным патогенетическим действием при нарушениях функции печени: например, урсодезоксихолиевая кислота (Урсофальк, Урсосан), L-орнитин L-аспартат, ОА (Гепа-Мерц), флумецинол (зиксорин), метадоксин (Метадоксил). Их эффективность обоснована патогенетически, однако не подтверждена адекватными клиническими исследованиями.

В ряде публикаций показана эффективность некоторых биологически активных добавок (БАД) при печеночной токсичности, вызванной цитостатиками. Так, констатирован положительный эффект экстракта *Decalepis hamiltonii* [29], экс-

тракта сахарной свеклы (*Beta vulgaris*) [9], экстракта граната [4, 26], Глутамин [27], Глицина [14] и т.д. [11]. Однако анализ указанных публикаций показывает, что эти БАДы изучались на моделях животных, а полноценные клинические исследования не проводились.

Исключение из предложенных препаратов представляет собой S-адметионин. Это биологически активное вещество, которое содержится во всех тканях организма, но максимальная его концентрация в печени. Оно необходимо для трансминирования, транссульфирования и аминопропилирования. Одной из наиболее важных реакций адметионинзависимого трансметилирования является синтез фосфолипидов. Нарушение транссульфирования адметионина приводит к дефициту глутатиона – одного из важных внутриклеточных детоксирующих агентов. Реакция аминопропилирования имеет отношение к процессам пролиферации гепатоцитов и регенерации печени.

Существует ряд исследований, в которых показана роль S-адметионина в профилактике гепатотоксичности, индуцированной применением цитостатиков, в частности оксалиплатина [22]. Например, в исследовании В. Vincenzi и соавт., в которое включены 105 пациентов, получавших адъювантную ХТ по схеме FOLFOX 4 после хирургического этапа лечения КРР, у 45 ХТ применялась в чистом виде, а у 65 к схеме добавляли адметионин (Гептрал). В группе пациентов, получавших адметионин, отмечалось достоверное ослабление явлений гепатотоксичности, что позволяло не снижать дозу химиопрепаратов и не увеличивать интервал между циклами [25]. Кроме того, автор получил аналогичные результаты в группе больных с метастатическим КРР, получавших оксалиплатинсодержащие схемы ХТ в сочетании с таргетной терапией Бевацизумабом [24].

Мы оценили и систематизировали опыт применения S-адметионина в Российском научном центре рентгенорадиологии (РНЦРР) у больных, получавших химиотерапевтическое лечение по поводу метастатического поражения печени. В исследование были включены 62 пациента с морфологически верифицированным КРР с метастатическим поражением печени, проходивших лечение в РНЦРР с 2009 по 2012 г. У всех пациентов отмечалось множественное метастатическое поражение печени без возможности выполнения ее резекции и у всех была удалена первичная опухоль; в дальнейшем пациенты получали ХТ по схеме FOLFOX 6 (терапия 1-й линии). В исследование не включали больных с изначальными нарушениями функции печени, хроническими вирусными и токсическими гепатитами, циррозом печени и с сопутствующей патологией в стадии декомпенсации.

В 32 наблюдениях к схеме ХТ добавляли непрерывный прием адметионина (Гептрала) в рекомендуемой производителем

дозе (400 мг 2 раза в день). Остальные 30 пациентов составили контрольную группу. В указанных группах пациентов оценивали базовый уровень биохимических показателей (АСТ, АЛТ, лактатдегидрогеназы – ЛДГ, ГГТ, ЩФ, билирубинов); анализ повторяли после каждого цикла ХТ.

Развитие гепатотоксичности констатировали при повышении уровня одной из трансаминаз в 2,5 раза по сравнению с верхней границей нормы. Кроме того, учитывали необходимость задержки введения химиопрепаратов, а также редукции их доз.

При статистической обработке данных использовали пакет статистических программ, реализованных в системе статистического анализа SPSS 20.0.

При оценке средних величин уровней биохимических показателей (АСТ, АЛТ, ЛДГ, ГГТ, ЩФ) констатировали значительное их снижение у пациентов, получавших адметионин (см. таблицу). Уровень АСТ в контрольной группе составил 124,5 против 62,7 Ед/л ( $p=0,01$ ) в группе с адметионином; АЛТ – 182,4 против 85,7 Ед/л ( $p=0,02$ ); ЛДГ – 828,6 против 720,4 Ед/л ( $p=0,05$ ); ГГТ – 356,7 против 258,7 Ед/л ( $p=0,05$ ). Уровни ЩФ в исследуемых группах достоверно не различались (204,6 против 196,7 Ед/л).

Важно то, что в группе, получавшей адметионин (Гептрал), только у 11% пациентов потребовалась задержка в проведении ХТ (в контрольной группе она понадобилась в 29% случаев;  $p=0,005$ ). Необходимость в редукции доз химиопрепаратов в контрольной группе отмечалась у 35% пациентов, а в группе пациентов, получавших адметионин, – только у 16% ( $p=0,001$ ). Прекращение ХТ в контрольной группе потребовалось 12% пациентам, а в группе с адметионином – 8% ( $p=0,05$ ).

Таким образом, исследование подтвердило имеющиеся данные о целесообразности добавления адметионина к схеме ХТ у пациентов с метастатическим поражением печени колоректальной этиологии.

## Литература

1. Ларионова В.Б., Рябухина Ю.Э. Возможности лечения и профилактики печеночной токсичности у онкологических больных // Сопроводит. тер. в онкол. – 2006; 2: 2–14.
2. Anderson S., Holley H., Berland L. et al. Causes of jaundice during hepatic artery infusion chemotherapy // Radiology. – 1986; 161 (2): 439–42.
3. Blachar A., Federle M., Brancatelli G. Hepatic capsular retraction: spectrum of benign and malignant etiologies // Abdom Imaging. – 2002; 27 (6): 690–9.
4. Cayir K., Karadeniz A., Simsek N. et al. Pomegranate seed extract attenuates chemotherapy-induced acute nephrotoxicity and hepatotoxicity in rats // J. Med. Food. – 2011; 14 (10): 1254–62.
5. Fernandez F., Ritter J., Goodwin J. et al. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases // J. Am. Coll. Surg. – 2005; 200 (6): 845–53.
6. Floyd J., Mirza I., Sachs B. et al. Hepatotoxicity of chemotherapy // Semin. Oncol. – 2006; 33 (1): 50–67.
7. Huet P., Villeneuve J., Fenyves D. Drug elimination in chronic liver diseases // J. Hepatol. – 1997; 2: 63–72.
8. Ishak K., Zimmerman H. Morphologic spectrums of drug-induced liver disease // Gastroenterol. Clin. North. Am. – 1995; 24: 759–86.
9. Jain N., Singhai A. Protective role of Beta vulgaris L. leaves extract and fractions on ethanol-mediated hepatic toxicity // Acta Pol. Pharm. – 2012; 69 (5): 845–50.
10. Kacevska M., Mahns A., Sharma R. et al. Extra-Hepatic Cancer Represses Hepatic Drug Metabolism Via Interleukin (IL)-6 Signalling // Pharm. Res. – 2013; 4: 142–6.
11. Lee C., Park K., Hwang J. The pericarp extract of Prunus persica attenuates chemotherapy-induced acute nephrotoxicity and hepatotoxicity in mice // J. Med. Food. – 2008; 11 (2): 302–6.

Медиана биохимических показателей у пациентов исследуемой группы

Биохимический показатель	FOLFOX, Ед/л	FOLFOX + Метионин, Ед/л	p
АСТ	124,5	62,7	0,01
АЛТ	182,4	85,7	0,02
ЛДГ	828,6	720,4	0,05
ГГТ	356,7	258,7	0,05
ЩФ	204,6	196,7	0,2

12. Maria V., Victorino R. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis // *Hepatology*. – 1997; 26: 664–9.

13. McCullough A. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2006; 40: 17–29.

14. Mikalauskas S., Mikalauskiene L., Bruns H. et al. Dietary glycine protects from chemotherapy-induced hepatotoxicity // *Amino Acids*. – 2011; 40 (4): 1139–50.

15. Okamoto R., Maeda Y., Sasaki T. Hepatotoxicity of chemotherapy // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2003; 30 (6): 772–8.

16. Phongkitkarun S., Kobayashi S., Varavithya V. et al. Bile duct complications of hepatic arterial infusion chemotherapy evaluated by helical CT // *Clin. Radiol.* – 2005; 60 (6): 700–9.

17. Pratt D., Kaplan M. Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients // *N. Engl. J. Med.* – 2000; 342: 1266–71.

18. Qayyum A., Lee G., Yeh B. et al. Frequency of hepatic contour abnormalities and signs of portal hypertension at CT in patients receiving chemotherapy for breast cancer metastatic to the liver // *Clin. Imaging*. – 2007; 31 (1): 6–10.

19. Richardson P., Guinan E. The pathology, diagnosis, and treatment of hepatic veno-occlusive disease: current status and novel approaches // *Br. J. Haematol.* – 1999; 107 (3): 485–93.

20. Robinson P. The effects of cancer chemotherapy on liver imaging // *Eur. Radiol.* – 2009; 19 (7): 1752–62.

21. Rubbia-Brandt L., Audard V., Sartoretti P. et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer // *Ann. Oncol.* – 2004; 15 (3): 460–6.

22. Santini D., Vincenzi B., Massaccesi C. et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury // *Anticancer. Res.* – 2003; 23 (6): 5173–9.

23. Shenker S., Martin R., Hoyumpa A. Antecedent liver disease and drug toxicity // *J. Hepatol.* – 1999; 31: 1098–105.

24. Vincenzi B., Daniele S., Frezza A. et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen // *Supp. Care Cancer*. – 2012; 20 (1): 135–9.

25. Vincenzi B., Santini D., Frezza A. et al. The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen // *Exp. Opin. Drug Saf.* – 2011; 10 (3): 345–9.

26. Yildirim N., Kandemir F., Ceribasi S. et al. Pomegranate seed extract attenuates chemotherapy-induced liver damage in an experimental model of rabbits // *Cell. Mol. Biol.* – 2013; 2: 1842–7.

27. Yildirim Z., Bidev D., Buyukavci M. Parenteral Glutamine Supplementation Has No Effect on Chemotherapy-induced Toxicity in Children With Non-Hodgkin Lymphoma // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2013; 2: 564–70.

28. Young S., Paulson E., Washington K. et al. CT of the liver in patients with metastatic breast carcinoma treated by chemotherapy: findings simulating cirrhosis // *Am. J. Roentgenol.* – 1994; 63 (6): 1385–8.

29. Zarei M., Shivanandappa T. Amelioration of cyclophosphamide-induced hepatotoxicity by the root extract of *Decalepis hamiltonii* in mice // *Food Chem. Toxicol.* – 2013; 7: 179–84.

30. Zorzi D., Laurent A., Pawlik T. et al. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases // *Br. J. Surg.* – 2007; 94 (3): 274–86.

#### TREATMENT FOR HEPATIC TOXICITY RESULTING FROM CHEMOTHERAPY FOR COLORECTAL CANCER WITH METASTATIC LIVER CANCER LESION

**U. Stanoyevich**, Candidate of Medical Sciences; **E. Grebenkin**, Candidate of Medical Sciences

*Russian X-ray Radiology Research Center, Moscow*

*The paper shows the experience of the Russian X-ray Radiology Research Center in using S-adenosylmethionine in patients receiving chemotherapy for metastatic liver cancer lesion.*

**Key words:** colorectal cancer, liver metastases, chemotherapy, ademetionine.

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ РИНОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

**С. Карпищенко**, доктор медицинских наук, профессор,  
**О. Верещагина**, кандидат медицинских наук  
Санкт-Петербургский государственный медицинский  
университет им. акад. И.П. Павлова  
**E-mail:** wereschagina@yandex.ru

*По результатам анкетирования 60 больных в клинике оториноларингологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова было выявлено, что качество их жизни до оперативного лечения и в ранние сроки после операции различается незначительно и улучшается только к концу 1-го месяца.*

**Ключевые слова:** качество жизни, ринологические больные, анкетирование, заложенность носа.

В 1966 г. J. Erkinon в дискуссии о важности всестороннего изучения последствий болезни первым использовал словосочетание «качество жизни» (КЖ) [10]. Оценка КЖ помогает получить разностороннюю картину болезни и рассматривает основные аспекты жизнедеятельности человека.

КЖ зависит от состояния больного и проводимого лечения. В настоящее время оценка КЖ считается одним из важнейших параметров эффективности и переносимости проводимого лечения наряду с общепринятыми клинико-лабораторными показателями [5].

Исследование КЖ у ринологических больных стало популярным в последние годы [7]. Многие исследователи предлагали применять анкеты для оценки КЖ пациентов. Детальный обзор таких анкет и возможности их применения в ринологической практике обсуждаются в статье V. Lund [11]. В нашей стране также проводится работа по изучению КЖ при хронических риносинуситах, в основном используются опросники в виде анкет, переведенные с других языков, например «Оценка влияния риносинусита на качество жизни» [8].

Хронические заболевания полости носа, сопровождающиеся нарушениями его основных функций, в частности нарушением носового дыхания, являются одними из самых распространенных во всех возрастных группах [9]. Вазомоторный ринит, деформация перегородки носа и их сочетание занимают существенное место в этой группе заболеваний [6]. Влияние нормального функционирования носа на состояние практически всех органов и систем организма доказано в многочисленных работах отечественных и зарубежных авторов [8]. При нарушении носового дыхания не могут реализоваться другие функции носа, что создает условия для развития воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей. В результате нарушения функциональных связей между слизистой оболочкой носа и внутренними органами при ухудшении циркуляции воздуха в полости носа могут развиваться патологические процессы в сердечно-сосудистой, пищеварительной и мочеполовой системах [4].

Именно при хронических заболеваниях полости носа, сопровождающихся нарушениями функций носа, субъективные ощущения заставляют больного обратиться к вра-