

Токсичне ураження печінки у пацієнтів з онкологічною патологією: стратегія мультиінгредієнтної метаболічної терапії

Використання сучасних протоколів терапії онкологічних захворювань значно підвищило виживаність пацієнтів. Збільшення ефективності лікування досягнуто завдяки застосуванню нових препаратів та інтенсифікації режимів терапії. Проте негативною стороною протиопухлинної терапії є розвиток побічних ефектів, зокрема токсичного ураження печінки. Останнє є одним з найчастіших ускладнень хімотерапії, оскільки саме печінка – одна з основних ланок біотрансформації цитостатичних агентів. У рамках конференції UkraineOncoGlobal-2023, Session 1 доктор медичних наук, професор Андрій Едуардович Дорофєєв (Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ) висвітлив сучасні стратегії мультиінгредієнтної метаболічної терапії у хворих онкологічного профілю з токсичним гепатитом.

— У сучасній терапії онкологічних пацієнтів важливе місце займає хімотерапія (ХТ) – метод лікування злоякісних новоутворень за допомогою цитотоксичних лікарських речовин. Незважаючи на те, що розроблені методи протиопухлинного лікування сприяли покращенню його результатів і виживаності пацієнтів, їх застосування супроводжується багатьма побічними ефектами, в тому числі і гепатотоксичністю, яка визначена як обмежувачий фактор у використанні ХТ. Для вирішення цієї проблеми онкологи співпрацюють із гепатологами, гастроентерологами та фахівцями інших спеціальностей у межах мультидисциплінарних команд.

Наразі відома велика кількість факторів гепатотоксичності, з яких ключове місце відводиться особливостям перебігу злоякісного процесу, локалізації та метастазуванню, а також наявності первинної пухлини або метастазів у печінці. Запальні захворювання печінки, такі як гепатити або цироз, також можуть сприяти гепатотоксичності. Іншими факторами є доза хімопрепаратів, стать, вік, етнічна належність пацієнта та екологічний статус (T.W. Mudd, 2021). Особливо важливою є специфіка ХТ, зокрема системний режим та вид.

Завдяки розвитку сучасної медицини сьогодні відомо декілька механізмів гепатотоксичності ХТ. Оксидативний стрес і мітохондріальна дисфункція є важливими факторами, що сприяють ураженню печінки (A. Ramachandran, 2018). Крім того, специфічною для пацієнтів онкологічного профілю є можливість ковалентного зв'язування хімотерапевтичних препаратів з білками, що порушує транспортну функцію останніх і призводить до додаткового токсичного навантаження на клітини печінки, накопичення токсичних продуктів і як наслідок – до розвитку внутрішньопечінкового холестазу зі зміною конформації або структури білків (I. Grattagliano, 2009). До механізмів гепатотоксичності належить безпосереднє пошкодження ДНК, виснаження ферментів або кофакторів, що забезпечують функціонування печінки, а також дисфункція чи порушення процесу репарації, зокрема розвиток фіброзу (B. Zhang, 2016; Q. Cai, 2020).

Одним зі специфічних уражень печінки при застосуванні хімотерапевтичних агентів є імунноопосередковане ураження. Щоб викликати імунну відповідь, препарат має взаємодіяти з молекулами головного комплексу гістосумісності (МНС) 2 типу (МНС-2). У більшості випадків це включає утворення гепатоцитами реактивного метаболіту, який ковалентно зв'язується з білками. Останні можуть діяти як неоантигени, представлені антигенпрезентуючими клітинами, що експресують МНС-2. Неоантигени виділяються гепатоцитами, але щоб викликати імунну відповідь, препарат також має активувати антигенпрезентуючі клітини. Такий процес стимулює системну молекулярну відповідь, що пов'язана із пошкодженням (DAMP). Активація DAMP може бути зумовлена безпосередньо реактивним метаболітом, який спричиняє клітинну дисфункцію. Молекули DAMP вивільнюються з гепатоцитів і активують антигенпрезентуючі клітини, що запускає каскад інших імунних реакцій. Усі ці патологічні процеси призводять до активації імунної системи і розвитку запального процесу в печінці, який може продовжуватися навіть після завершення ХТ (B.L. Woolbright, 2018). Особливо тяжким ураженням печінки є ідіосинкратична медикаментозна гепатотоксичність. Це стан, коли метаболіти хімотерапевтичних препаратів зв'язуються з гепатоцитами за рахунок молекул гістаміну та інших факторів самозахисту й модифікують імунну відповідь антигенпрезентуючих клітин. Ці неоантигени можуть спричинити розвиток аномальної системної імунної відповіді та запалення в печінці навіть після припинення ХТ.

Сучасні дані свідчать, що у хворих, які отримують ХТ, спостерігаються різні морфологічні зміни в печінці. Основні з них включають фіброз (збільшення кількості фіброзної тканини після застосування цитостатиків) і стеатогепатит (накопичення жиру в клітинах). Токсичне ураження також може впливати на судини печінки, викликаючи розширення синусоїдів або формування крововиливів, що заповнюються кров'ю чи іншими речовинами. Крім того, на фоні введення хімотерапевтичних агентів можуть виникати

гострий гепатит і холестаза. Сучасні дані свідчать, що використання в протиопухлинній терапії різних лікарських засобів може призводити до аналогічних гепатотоксичних ефектів. І навпаки: один протиопухлинний агент може спричинити декілька варіантів уражень – від гепатиту до холестазу та стеатозу (A. Grigorian, 2014). Тому при підготовці або на тлі протиопухлинної терапії за можливості рекомендується застосовувати гепатопротекторні препарати.

Ще одним варіантом ураження печінки на фоні протиопухлинної терапії є виснаження системи цитохрому Р450, що переважно здійснює метаболізм багатьох хімотерапевтичних препаратів. Це виснаження може мати різні модифікації, включаючи зниження виведення або порушення знешкодження токсичних продуктів і видозміну їх метаболізму. Також можуть утворюватися додаткові токсичні продукти, які іноді бувають агресивнішими за сам хімотерапевтичний препарат. Це створює акумулятивну дію і негативно впливає на печінку.

Проблема ведення онкологічних пацієнтів з ураженням печінки полягає також у тому, що досі відсутні чіткі критерії клініко-лабораторної діагностики медикаментозних гепатитів. Вивчення патогенезу таких уражень триває, і хоча наявні декілька різних класифікацій, немає єдиної, яка охоплювала б усі аспекти. Також не розроблено специфічних діагностичних тестів для медикаментозного ураження печінки (МУП). Важливо також зазначити, що на тлі ураження печінки можуть бути пошкодження інших органів і систем, зокрема кишечника. Відомо, що печінка та кишечник є взаємопов'язаними органами і мають багато спільних функцій в організмі. Одним з основних шляхів, якими пошкоджується кишечник, є порушення слизового бар'єра. Через підвищену проникність стінки кишечника для бактеріальних токсинів і їх метаболітів створюється додаткове навантаження на печінку.

Використання чітких критеріїв діагностики токсичного гепатиту надзвичайно важливе для точної і швидкої діагностики цього стану. Основними критеріями токсичного гепатиту є хронологія виникнення гепатотоксичності, регресування клінічної симптоматики після відміни препарату або рецидив гепатотоксичності після повторного введення препарату та результати клініко-лабораторних досліджень. Також важливо виключити інші етіологічні фактори ураження печінки.

Основні критерії токсичного ураження печінки на фоні протиопухлинної терапії:

- інтервал між прийомом препарату та розвитком гепатотоксичної реакції:
 - можливе – від 5 до 90 днів;
 - сумнівне – 90 днів і більше;
- виключення альтернативної причини МУП шляхом ретельного обстеження, включаючи біопсію печінки;
- перебіг реакції після відміни препарату:
 - можливе МУП – зниження рівня печінкових ферментів на 50% від початкового протягом 8 днів;
 - достовірне МУП – зниження рівня печінкових ферментів на 50% протягом 30 днів для гепатоцелюлярного МУП, упродовж 180 днів – для холестаτικού МУП;
 - позитивна відповідь на повторне введення препарату – підвищення рівня ферментів у ≥ 2 рази.



А.Е. Дорофєєв

При визначенні токсичного ураження печінки ключовим критерієм є час, який минув від початку протиопухлинного лікування до появи гепатотоксичності. Чим коротший цей час, тим більш імовірно ураження печінки. Також важливо моніторувати зникнення побічних реакцій з боку печінки після припинення вживання препарату, зокрема оцінювати рівні печінкових ферментів. Останні є найважливішими показниками стану печінки, які використовуються для оцінки ураження органа як фармакологічного, так і холестаτικού генезу. Якщо рівень ферментів підвищується більш ніж два рази, це свідчить про наявність токсичного гепатиту.

Прийнято розрізняти чотири ступені інтенсивності побічної дії протиопухлинної терапії (табл. 1). Оскільки тяжке гепатотоксичне ураження печінки може призводити до розвитку печінкової енцефалопатії, при веденні хворого критично важливо оцінювати його загальний стан, зокрема такі показники, як свідомість, інтелектуальний статус, поведінку та нейром'язову функцію (табл. 2).

Враховуючи токсичність протиопухлинної терапії, доцільною є підтримка печінки, зокрема застосування метаболічної терапії. Цей підхід до лікування базується на регулюванні метаболічних процесів в організмі з метою покращення його функціонування та забезпечення оптимального здоров'я.

У контексті гепатотоксичності метаболічна терапія може включати застосування гепатопротекторних препаратів, які сприяють відновленню функції печінки, поліпшенню її метаболічних процесів і детоксикації. Одним з таких препаратів є **Гепавіста Детокс** торгової марки «Віста». Це збалансована комбінація S-аденозилметіоніну (адemetіонін) і глутатіону. **Гепавіста Детокс**, на відміну від інших гепатопротекторів, не лише нейтралізує токсичну дію протиопухлинних препаратів, а й сприяє своєчасному виведенню їх з організму. Його застосування підвищує профіль безпеки базисної протиопухлинної терапії, а також дозволяє пройти її у повному обсязі без ризику розвитку побічних реакцій з боку інших органів і систем.

Комбінація S-аденозилметіоніну та глутатіону є оптимальною, оскільки адemetіонін виступає як гепатопротектор, нормалізує роботу клітин печінки, має антиоксидантну дію і сприяє детоксикації. Крім того, він чинить нейропротекторну та антидепресивну дію, що важливо для пацієнтів, які отримують ХТ і мають токсичний гепатит. Глутатіон виробляється в клітинах печінки для детоксикації та зниження активності вільних радикалів.

Отже, гепатотоксичність протиопухлинної терапії та розвиток МУП є серйозною проблемою сучасної медицини, яка знаходиться на стику дисциплін онкології та гастроентерології. Для ефективної діагностики та лікування таких уражень необхідна тісна співпраця мультидисциплінарної команди фахівців за участі лікарів-онкологів, гастроентерологів та гепатологів. Мультиінгредієнтна метаболічна терапія з використанням гепатопротектора Гепавіста Детокс може бути варіантом вибору супровідного лікування у пацієнтів з ураженням печінки на фоні протиопухлинної терапії.

Підготувала Анна Сочнева



Таблиця 1. Ступені інтенсивності побічної дії

| Ступінь | Характеристика |
|---------|--|
| 0 | Відсутні зміни самопочуття хворого і лабораторних даних |
| 1 | Мінімальні зміни: не впливають на загальну активність хворого, лабораторні показники незначно змінені і не потребують корекції |
| 2 | Помірні зміни: порушується нормальна активність і життєдіяльність хворого, виявляють зміни лабораторних даних, що вимагає корекції |
| 3 | Тяжкі порушення: необхідне активне симптоматичне лікування, відстрочення або припинення ХТ |
| 4 | Життєво небезпечні порушення: потребують негайної відміни ХТ |

Таблиця 2. Оцінка печінкової енцефалопатії

| Стадія | Стан свідомості | Інтелектуальний статус | Поведінка | Нейром'язові функції |
|--------------|--|---|--|---|
| 0 (латентна) | Не змінена | Концентрація знижена Пам'ять знижена (виявляють при цілеспрямованому обстеженні) | Не змінена | Час виконання психометричних тестів збільшений |
| I | Дезорієнтація; порушення сну та бадьорості | Логічне мислення знижене Увага знижена Здатність до рахування знижена | Депресія, дратівливість, ейфорія, занепокоєння | Тремор, гіперрефлексія, дизартрія (++) |
| II | Сомнолентність | Дезорієнтація у часі Здатність до рахування значно знижена | Апатія, агресія, неадекватність реакції на зовнішні подразники | Астериксис (+), дизартрія (++) |
| III | Сопор | Дезорієнтація у просторі, амнезія | Делірій, примітивні реакції | Астериксис (++), ністагм, ригідність |
| IV | Кома | - | - | Атонія, арефлексія, відсутність реакції на біль |

ПУХЛИНА. ХІМІОТЕРАПІЯ. ЛІКАРСЬКИЙ ГЕПАТИТ

ДВА ПОТУЖНІ ПРОТЕКТОРИ ПЕЧІНКИ
ТЕПЕР РАЗОМ у 1-й таблетці



ГЕПАВІСТА

ДЕТОКС

ОБҐРУНТОВАНИЙ МЕТАБОЛІЧНИЙ КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД



Таблетки №20

• S-аденозилметіонін – 400 мг • глутатіон – 250 мг

- »»» Підвищення безпеки та ефективності проведення хіміотерапії ^{1,2}
- »»» Зменшення ризиків відхилень від протоколу хіміотерапії ²
- »»» Детоксикація тканин та швидке зниження рівня трансаміназ ^{2,3,4}
- »»» Покращення регенерації гепатоцитів ^{3,4}
- »»» Стимуляція апоптозу пухлинних клітин ^{3,4,5}
- »»» Антидепресивна, антиоксидантна та аналгетична дії ^{3,6,7}

Реклама дієтичної добавки ГЕПАВІСТА ДЕТОКС, таблетки №20. Не є лікарським засобом. Спосіб вживання та рекомендована добова доза: Дорослим по 1 таблетці двічі на день за годину до або дві години після прийому їжі, запиваючи склянкою води (200 мл). Приймати протягом 4-6 тижнів. Курс прийому можна проводити двічі на рік або за рекомендацією лікаря. Перед застосуванням необхідно проконсультуватися з лікарем та ознайомитися з текстом етикетування на упаковці. Виробник: ТОВ Еубіон Корпорейшн Сп. з. о. о., Польща. Імпортер: ТОВ «БВСТ ФАРМА», Україна. Інформація призначена тільки для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.
1. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14740338.2011.562888>. 2. <https://europepmc.org/article/med/14981985>. 3. [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/s0168-8278\(12\)00409-6/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/s0168-8278(12)00409-6/fulltext).
4. https://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2011_ONKO_4/23-25.pdf. 5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2408691/>. 6. https://pure.spbu.ru/ws/files/45846521/Biological_motility_2019_.pdf#page=98.
7. <https://www.google.com/books?hl=uk&lr=&id=3dQuDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA41&dq=ademetonine+analgesic+&ots=5yYSAJERT9&sig=2przXps-YeRmDoeu5VpeX2K1DB4>.
8. <https://www.eubion.eu/samglut.html>