

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

ТОКСИЧНЕ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ У ПАЦІЄНТІВ З ОНКОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ (ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ)



О.А. Карнабеда, С.М. Ткач,
В.Г. Передерій, Ю.В. Чичула

Адреса:
Карнабеда Оксана Андріївна
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця
01030, Київ, бульв. Т. Шевченка, 17
Тел./факс: (044) 235-91-73;
235-62-35; 234-59-15

Ключові слова: хіміотерапія, рак,
гепатотоксичність.

У статті представлено сучасні теоретичні та практичні аспекти токсичного ураження печінки у пацієнтів з онкологічними захворюваннями при проведенні хіміопроменевої терапії. Викладено клінічні та лабораторні показники пошкодження гепатоцитів у хворих на рак. Представлено тактику лікування.

ВСТУП

Використання сучасних клінічних протоколів терапії гемобластозів і солідних пухлин значно підвищило виживаність пацієнтів з онкологічними захворюваннями [2, 4]. Підвищення ефективності лікування досягнуто завдяки застосуванню нових препаратів та інтенсифікації режимів хіміотерапії. Проте негативною стороною поліхіміотерапії (ПХТ) є побічні ефекти протипухлинних лікарських засобів, зумовлені низькою селективністю більшості цитостатиків [2, 4].

З даними клінічних досліджень встановлено, що медикаментозне ураження печінки становить близько 10% усіх побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням цитостатичних препаратів [1, 5, 6, 10, 12]. Насправді гепатотоксичність розвивається, мабуть, частіше, ніж свідчить офіційна медична статистика, оскільки печінка є однією з основних ланок біотрансформації цитостатиків.

Окрім токсичної дії ПХТ свій негативний внесок у порушення функції печінки вносить глибока імуносупресія, зумовлена як самою пухлиною, так і лікуванням, а також інфікуванням вірусами хронічних гепатитів. При первинному або метастатичному ураженні печінки часто виявляють дифузну або фокальну інфільтрацію пухлинними клітинами, коли в процес залучаються порталні тракти і синусоїди, що призводить до порталної гіпертензії [5, 7].

Однією з основних причин структурно-функціональних порушень гепатоцитів у пацієнтів онкологічного профілю є синдром ендотоксикозу, що розвивається в результаті пухлинної інтоксикації, бактерійних та вірусних інфекцій, що приєднуються, а також унаслідок масивного лізису пухлинної тканини у відповідь на введення протипухлинних препаратів. Нині вивчено й інші механізми пошкодження печінки

при прийомі лікарських препаратів, наприклад механізм імунної гепатотоксичності. Лікарська речовина або її метаболіт можуть стати гаптенем для білків печінкової паренхіми, викликаючи її імунне пошкодження.

Відомо, що печінка є органом, де метаболізується більшість цитостатиків [14]. У літературі накопичилася значна кількість даних, що демонструють участь монооксигеназ печінки в їх метаболізмі. Виснаження системи цитохрому P450, яка бере участь у метаболізмі медикаментів, може призвести до зниження виведення токсичних компонентів, що надходять в організм, викликати їх накопичення в органах та тканинах, порушити знешкодження ендогенних продуктів метаболізму або спричинити утворення вторинних, іноді ще токсичніших, ніж початковий продукт, речовин. Зниження ефективності цієї ферментної системи призводить до підвищення токсичності цитостатичних препаратів [2, 3, 11, 12]. Так, за даними деяких досліджень, встановлено, що цитостатичні препарати можуть у декілька разів підсилити чутливість гепатоцитів до ендотоксину [2]. Крім того, роботами більшості дослідників доведено, що, оскільки виведення шкідливих для печінки речовин у цих умовах досить проблематичне, протипухлинні препарати можуть спричинити кумулятивну токсичну дію на її функціональний стан [9, 13, 15].

Токсична дія цитостатиків зумовлена зменшенням екстракції ліків гепатоцитами і пов'язана як з порушенням активності ферментів, так і порушенням зв'язування з білками плазми крові.

Значна роль у розвитку патологічних змін печінки відводиться також вірусній інфекції, ризик розвитку якої зумовлений переливаннями компонентів крові (концентрат еритроцитів, концентрат тромбоцитів, свіжозаморожена плазма). Наявність вірусної інфекції може істотно утруднювати проведення ПХТ

і сприяти розвитку важких ускладнень, аж до летальних випадків. За даними літератури, частота вірусних гепатитів В і С до початку лікування гемобластозів становить 5,9%, у період ремісії та після проведення ПХТ — 18,5%, а у віддалений період лікування — 72%, серед яких у 38% випадків — у фазі реплікації вірусу [4].

При застосуванні протипухлинних препаратів досить часто розвивається їх гепатотоксичний ефект, який проявляється досить широким спектром клініко-морфологічних варіантів патології печінки [4, 21]. Зокрема, при дослідженні метотрексату виявили, що разом з ураженням печінки за типом гострого гепатиту може розвиватися печінковий фіброз різного ступеня вираженості. Прояв токсичності 6-меркаптопурина характеризується некрозом й ожирінням гепатоцитів, формуванням фіброзу портальних трактів, холестатичним ураженням.

Токсичні гепатити з порушенням функції печінки можуть розвиватися внаслідок прийому циклофосфаміду,

аспарагінази, дакарбазину, ідарубіцину, а також одного із сучасних протипухлинних препаратів — талідоміду, що має таргетну дію [7, 21]. У гематології застосовують також імунодепресанти, зокрема, циклоспорин, які викликають токсичне ураження печінки. Розвиток гепатонекрозу може спостерігатися при лікуванні парацетамолом [21].

Поєднання різних препаратів може призводити до потенціювання їх гепатотоксичності. Так, дія на печінку 6-меркаптопурина посилюється при паралельному застосуванні доксорубіцину [12, 21]. Тривале лікування цитостатичними препаратами може спричинити портальну гіпертензію внаслідок формування вираженого фіброзу.

Особливою формою ураження печінки в пацієнтів з онкологічною патологією є венооклюзійна хвороба печінки, яка зустрічається головним чином при проведенні високодозової ПХТ. Венооклюзійна хвороба характеризується гіпербілірубінемією, швидким збільшенням і болючістю

печінки, затримкою рідини з розвитком асцити.

У пацієнтів з онкопатологією можливе пострадіаційне ураження печінки, яке в гострий період може характеризуватися підвищенням рівня трансаміназ, гіпербілірубінемією (жовтяницею) та асцитом. Паралельне застосування доксорубіцину та вінкристину потенціуює променеве ураження печінки. Одним із віддалених наслідків опромінення є фіброз печінки. У зв'язку з широким застосуванням цитостатичних та гормональних препаратів, які мають виражену імуносупресивну дію, для лікування пацієнтів зі злоякісними захворюваннями відзначають високу розповсюдженість інфекційних захворювань у хворих цієї категорії. Отже, гепатити у цих пацієнтів також можуть бути зумовлені широким спектром інфекційних агентів: неспецифічними ураженнями в рамках генералізованих інфекцій, абсцесами печінки, грибовими захворюваннями та вірусними гепатитами, зокрема спричиненими цитомегаловірусами, вірусами простого й оперізуючого герпесу, аденовірусами [4, 21].

У табл. 1 представлено цитостатичні препарати, в результаті прийому яких розвивається токсичне ураження печінки [4, 21].

Згідно з рекомендаціями ВООЗ розрізняють 5 ступенів інтенсивності побічних дій протипухлинних препаратів, у тому числі й проявів гепатотоксичності (табл. 2).

З урахуванням ступеня токсичності розроблено можливість коригування доз цитостатичних препаратів залежно від функції печінки. Проте результатами більшості досліджень доведено, що зниження дози цитостатичних препаратів і збільшення періоду між циклами значно знижують ефективність терапії та виживаність у цілому. Необхідність лікування пацієнтів з клінічно вираженою печінковою недостатністю не викликає сумнівів, а питання про обов'язкове лікування латентної форми печінкової недостатності та профілактики її розвитку є предметом дискусії. Успіх лікування визначається можливістю розпізнавання етіологічного чинника й провідного патогенетичного механізму його розвитку, а також адекватно підбраної терапії.

Діагностика медикаментозного ураження печінки часто утруднена, лікар повинен не тільки зібрати анамнез пацієнта, але й добре орієнтуватися в клінічних і морфологічних проявах захворювання. Досить часто клінічним ознакам передують симптоми як інтоксикації, так і жовтяниці різного ступеня вираженості. На пошкодження клітини печінки відповідають структурними змінами, які охоплюють як паренхіматозну, так і мезенхімальну тканини.

При тяжкому гепатотоксичному ураженні може розвиватися печінкова енцефалопатія (ПЕ) і печінкова недо-

Таблиця 1. Частота і спектр гепатотоксичності при застосуванні цитостатиків

Препарат	Опис токсичності
6-меркаптопурин	Гепатотоксичність проявляється холестазом із жовтяницею або пошкодженням гепатоцитів із підвищенням трансаміназ. При гістологічному дослідженні виявляють некроз гепатоцитів і стаз жовчі. Гепатотоксичність може спостерігатися при застосуванні препарату в будь-якій дозі, але частіше при прийомі дози понад 2 мг/кг (75 мг/м ²) на добу
Аспарагіназа	У 42–87% пацієнтів відзначають холестази із жовтяницею і пошкодженням гепатоцитів (підвищення рівня трансаміназ, лужної фосфатази (тут і далі – ЛФ), білірубіну); у 50% пацієнтів діагностують холестази без жовтяниці, але з пошкодженням гепатоцитів, і більш ніж у 87% розвивається жирова інфільтрація печінки
Блеоміцин	У 10% пацієнтів виявляють порушення функції печінки і зміну показників функціональних проб печінки (підвищення рівня трансаміназ, ЛФ, білірубіну)
Капецитабін	У 20–40% пацієнтів діагностують холестатичний гепатит з підвищенням рівня білірубіну, ЛФ і трансаміназ; у 10% – печінкову недостатність
Кармустин	У 90% пацієнтів через тиждень від початку терапії виникає порушення функції печінки (підвищення рівня трансаміназ, ЛФ), гіпербілірубінемія
Циклофосфамід	У 1% хворих діагностують холестатичний гепатит з підвищенням рівня білірубіну, ЛФ і трансаміназ
Цитарабін	У 2% хворих відзначають дисфункцію печінки з підвищенням γ -глутамілтранспептидази (тут і далі – γ -ГТП), трансаміназ, білірубіну
Дактиномицин	У 15% – гепатотоксичність, зокрема асцит, гепатомегалія, гепатит, зміна печінкових функціональних тестів
Флоксурідин	Порушення функції печінки розвиваються у 50% хворих при внутрішньоартеріальному введенні препарату
Гемцитабін	У 10–29% пацієнтів відзначено транзиторне підвищення трансаміназ; у 15–20% – підвищення ЛФ і білірубіну
Іфосфамід	У 10% хворих діагностують порушення функції печінки з підвищенням рівня печінкових трансаміназ і/або рівня білірубіну в сироватці крові
Інтерлейкін-2	У 40% хворих спостерігається підвищення білірубіну; у 23% – підвищення γ -ГТП
Мелфалан	У 10% пацієнтів має місце транзиторна дисфункція печінки з підвищенням γ -ГТП при використанні високих доз
Метотрексат	У 17% хворих діагностують транзиторне підвищення рівня трансаміназ. При використанні високих доз відзначають токсичний гепатит, розвиток фіброзу та цирозу печінки
Мітоксантрон	У 3% пацієнтів може розвинути жовтяниця; у 10% – порушення функції печінки (підвищення рівня білірубіну, зміна активності трансаміназ)
Паклітаксел	Підвищення рівня трансаміназ, ЛФ і білірубіну в сироватці крові спостерігали у 19; 22 і 7% хворих відповідно. Описано випадки некрозу печінки і енцефалопатії печінкового походження з летальним результатом
Вінорельбін	Транзиторне підвищення γ -ГТП
Цисплатин	У 2–10% пацієнтів спостерігається порушення функції печінки з підвищенням рівня печінкових трансаміназ і/або гіпербілірубінемія.
Вінкристин	У 1–2% пацієнтів відзначають гепатотоксичність з підвищенням рівня печінкових трансаміназ і/або рівня білірубіну в сироватці крові
Доксорубіцин	У 1–2% пацієнтів виявляють гепатотоксичність із підвищенням рівня печінкових трансаміназ і/або рівня білірубіну в сироватці крові

статність. Стадії ПЕ, власне, є ступенями тяжкості, зважаючи на їх потенційну зворотність. Виразеність нейропсихічних симптомів ПЕ коливається від легких стадій до глибокої коми (табл. 3). Симптоми ПЕ проявляються клінічно і включають зміни в свідомості, інтелекті, поведінці та м'язові порушення. Основним критерієм для визначення стадії ПЕ є стан свідомості.

У I стадії ПЕ порушується ритм сну: з'являється сонливість удень і безсоння вночі. У II стадії сонливість наростає і може перейти в летаргію. У III стадії до вищеперелічених симптомів приєднуються дезорієнтація в часі й просторі та сплутана свідомість. У окремих хворих розвиваються епілептичні напади, спастична параплегія. Для ПЕ I–III стадії часто характерний ляскаючий тремор, або астеріксис, що проявляється швидкими згинальними й розгинальними рухами в променезап'ясткових суглобах. IV стадія — власне кома — характеризується відсутністю свідомості та реакції на больові подразники.

Виділені стадії енцефалопатії можуть послідовно переходити одна в одну, при цьому більшість симптомів, що з'явилися в більш ранніх стадіях, зберігаються і в наступних.

Крім того, виділяють латентну (приховану) печінкову енцефалопатію (ЛПЕ), коли клінічні симптоми ПЕ відсутні, але при додатковому дослідженні визначається низка нейропсихічних порушень, а саме зниження швидкості пізнавальної діяльності й точності дрібної моторики. ЛПЕ розглядають як попередню стадію вираженої ПЕ.

Для її виявлення, а також для деталізації психічних порушень при ПЕ I і II стадії застосовують психометричне тестування. Виділяють дві групи тестів: тести на швидкість пізнавальної реакції (тест зв'язку чисел) і тести на точність дрібної моторики (тест-лінії або лабіринт). Наприклад, при виконанні

тесту зв'язку чисел пацієнт сполучає лінією цифри від 1 до 25, надруковані урозкид на аркуші паперу. Оцінку тесту є час, витрачений пацієнтом на його виконання, включаючи час, необхідний для виправлення помилок (табл. 4).

Слід враховувати, що за простотою і зручністю психометричних тестів ховаються певні недоліки, до яких у першу чергу належить вплив на їх результати великої кількості екзогенних і ендогенних чинників. Вірогідність гіподіагностики ПЕ можна звести до мінімуму, використовуючи декілька тестів у одного пацієнта та інтерпретуючи результати в комплексі. Чутливість психометричних тестів у виявленні ЛПЕ становить 70–80%.

Додаткові дослідження при ПЕ включають визначення рівня аміаку, електроенцефалографію (ЕЕГ) та інші дослідження.

Визначення рівня аміаку. У більшості пацієнтів з ПЕ (>90%) рівень аміаку в крові значно підвищений. Разом з тим нормальна концентрація не має бути підставою для виключення діагнозу ПЕ.

ЕЕГ. ПЕ також супроводжується змінами ЕЕГ, які стають явними у II стадії: сплюснення кривої альфа-ритму, потім поява t- і d-активності. Чутливість ЕЕГ у виявленні ЛПЕ низька — близько 30%. При ПЕ 0-I стадії ЕЕГ-діагностику здійснюють з використанням зорових викликаних потенціалів.

Викликані потенціали головного мозку. Це більш чутливий, ніж ЕЕГ, метод виявлення ЛПЕ; чутливість якого становить 80%.

Магнітно-резонансна спектроскопія (МРС). Особливо чутливий метод для виявлення ЛПЕ і оцінки ступеня тяжкості ПЕ (чутливість у виявленні ЛПЕ наближається до 100%).

Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) дозволяє верифікувати стадію ПЕ. Разом із МРС ПЕТ на сьогодні є най-

більш чутливим методом прижиттєвої діагностики ПЕ.

Для оцінки ступеня і глибини пошкодження гепатоцитів зазвичай застосовують клініко-біохімічні дослідження цілісності печінкової клітини, її екскреторної активності, холестази, функціональної здатності печінки, мезенхімальної та імунної реакції. Враховуючи, що морфологічне дослідження печінки вдається провести не в усіх хворих, аналіз біохімічних показників, з певною часткою імовірності, дозволяє уточнити рівень і провідний механізм розвитку порушень функції печінки. У клінічній практиці саме змінені лабораторні показники часто є відправним пунктом для проведення диференційної діагностики, визначення форми патології печінки та призначення патогенетичної терапії (табл. 5). На підставі лабораторних показників можна зробити висновок про тяжкість патологічного процесу в печінці, прогнозувати перебіг захворювання, а також оцінювати ефективність терапії, що проводиться.

Діагноз вірусного пошкодження печінки вимагає обов'язкового підтвердження за допомогою прийнятого комплексу маркерів вірусного гепатиту (табл. 6) [4, 17, 18].

З метою підтвердження результатів різних клінічних і біохімічних досліджень можуть бути використані інструментальні методи дослідження, у першу чергу ультрасонографія і комп'ютерна томографія (КТ).

З метою вивчення детоксикаційної функції печінки і визначення відсотка функціонуючих гепатоцитів використовують ¹³C-метацетиновий дихальний тест. Метацетин, який призначають пацієнту, піддається деметилюванню і декарбоксилюванню за допомогою печінкових ферментів цитохрому P450, як і ряд хімічних речовин. Порушення цих функцій серйозно позначається на здатності печінки виводити з орга-

Таблиця 2. Оцінка ступеня токсичності (ВООЗ)

Показник	Норма	Ступінь токсичності				
		0	I	II	III	IV
Загальний білірубін	<18,81 мкмоль/л	N 1,26–2,5xN (верхня межа норми)	2,6–5xN (верхня межа норми)	5,1–10xN (верхня межа норми)	≥10xN	
АлАТ	< 40 У/л	N 1,26–2,5xN (верхня межа норми)	2,6–5xN (верхня межа норми)	5,1–10xN (верхня межа норми)	≥10xN	
АсАТ	< 40 У/л	N 1,26–2,5xN (верхня межа норми)	2,6–5xN (верхня межа норми)	5,1–10xN (верхня межа норми)	≥10xN	
ЛФ	35–129 У/л	N 1,26–2,5xN (верхня межа норми)	2,6–5xN (верхня межа норми)	5,1–10xN (верхня межа норми)	≥10xN	
γ-ГТП	5–61 МО/л	N 1,26–2,5xN (верхня межа норми)	2,6–5xN (верхня межа норми)	5,1–10xN (верхня межа норми)	≥10xN	
Холестерин	< 5,2 ммоль/л	N 1,26–2,5xN (верхня межа норми)	2,6–5xN (верхня межа норми)	5,1–10xN (верхня межа норми)	≥10xN	
Клінічні прояви	-	-	-	Прекома	Печінкова кома	

N – верхня межа норми.

Таблиця 3. Стадії ПЕ

Стадії	Стан свідомості	Інтелектуальний статус	Поведінка	Нейром'язові функції
0 (латентна)	Незмінений	Концентрація – знижена; пам'ять – знижена (діагностують при цілеспрямованому дослідженні)	Незмінена	Час виконання психометричних тестів – збільшений
I	Дезорієнтація; порушення сну та бадьорості	Логічне мислення – знижене; увага – знижена; здатність до рахування – знижена	Депресія; дратівливість, ейфорія; стурбованість	Тремор, гіперрефлексія, дизартрія (++)
II	Сомнолентність	Дезорієнтація у часі, здатність до рахування – значно знижена	Апатія, агресія, неадекватність реакції на зовнішні подразники	Астеріксис(+), дизартрія(++), гіпертонус
III	Сопор	Дезорієнтація у просторі, амнезія	Делірій, примітивні реакції	Астеріксис(++), ністагм, ригідність
IV	Кома	-	-	Атонія, арефлексія, відсутність реакції на біль

Таблиця 4. Інтерпретація результатів тесту зв'язку чисел

Час, с	Бали	Стадії ПЕ
<40	0	Немає
41–60	1	0–I
61–90	2	I, I–II
91–120	3	II
>120	4	II–III

Таблиця 5. Інтерпретація результатів крові при ураженні печінки у пацієнтів з онкологічними захворюваннями

Показники	Зміна рівня	Клінічне значення
Білірубін кон'югований	N	Холестаз без жовтяниці
АлАТ	N	
ЛФ	N	
γ-ГТП	3	
Білірубін кон'югований	N	Холестаз без жовтяниці, але з пошкодженням гепатоцитів
АлАТ	3	
ЛФ	3	
γ-ГТП	3	
Білірубін кон'югований	3	Холестаз з жовтяницею
АлАТ	3	
ЛФ	3	
γ-ГТП	N	
Білірубін кон'югований	3	Холестаз з жовтяницею і пошкодженням гепатоцитів
АлАТ	3	
ЛФ	3	
γ-ГТП	3	
Альфа-фетопро-теїн	3	Пухлинний процес. Для прогнозу гепатоцелюлярної карциноми
Антинуклеарні антитіла	3	Автоімунні порушення печінки
Антимітохондріальні антитіла	3	Автоімунні порушення печінки
Гаммаглобулінемія	3	Автоімунні порушення печінки

N – норма; 3 – підвищення рівня.

нізму токсичні речовини. Кінцевим продуктом метаболізму ¹³C-метацетина є ¹³CO₂, інтенсивність виведення якого через легені дозволяє судити про функціональний стан мітросомальних ензимних систем гепатоцитів.

Лікування і профілактика пошкодження гепатоцитів у пацієнтів з онкологічними захворюваннями

Програма лікування і профілактики гепатотоксичності у пацієнтів з онкопатологією має бути комплексною та включає:

- дієтичні заходи;
- медикаментозну терапію;
- встановлення і усунення додаткових чинників, що сприяють розвитку гепатотоксичності.

Більшості пацієнтів призначають патогенетичне і симптоматичне лікування для попередження і лікування токсичного ураження печінки на тлі проведення цитостатичного лікування. Арсенал препаратів цілеспрямованої дії при ураженнях печінки невеликий. До них можна віднести: S-адеметіонін, урсодезоксіхолову кислоту, L-орнітін-L-аспаратат і деякі інші [16, 21].

Таблиця 6. Основні маркери різних вірусів гепатиту

Маркер	Клінічне значення
Гепатит В (HBV)	
HBsAg – поверхневий антиген HBV	Вказує на інфікованість HBV
HBеAg – ядерний «е»-антиген HBV	Вказує на реплікацію HBV в гепатоцитах, високу інфекційність крові й високий ризик перинатальної передачі вірусу
HBcAg ядерний «core»-антиген HBV	Вказує на реплікацію HBV в гепатоцитах, виявляється тільки при морфологічному дослідженні біоптатів печінки, в крові у вільному вигляді не виявляється
Анти-НВс (total) – сумарні антитіла до НВсАg	Важливий діагностичний маркер, особливо при негативних результатах індикації НВсАg, використовується для ретроспективної діагностики гепатиту В і при неперифікованих гепатитах
IgM анти-НВс – антитіла класу М до ядерного антигену	Один з найбільш ранніх сироваткових маркерів гепатиту В, їх наявність у крові вказує на гостру інфекцію, при хронічному гепатиті В маркують реплікацію HBV і активність процесу в печінці
Анти-НВе – антитіла до «е»-антигену HBV	Можуть вказувати на початок стадії реконвалесценції (виключення – мутантна форма HBV)
HBV DNA – ДНК вірусу гепатиту В	Найбільш точний маркер наявності та реплікації HBV
Гепатит D (HDV)	
IgM анти-HDV – антитіла класу М до вірусу гепатиту D	Вказують на реплікацію HDV в організмі
IgG HDV – антитіла класу G до вірусу гепатиту D	Свідчить про можливу інфікованість HDV або перенесену інфекцію
HDAg – антиген вірусу гепатиту D	Маркер наявності HDV в організмі
HDV-RNA – РНК вірусу гепатиту D	Маркер наявності та реплікації HDV
Гепатит С (HCV)	
Анти-НСV IgG – антитіла класу G до вірусу гепатиту С	Свідчить про можливу інфікованість HCV або перенесену інфекцію
Анти-НСV core IgM – антитіла класу М до ядерного білка HCV	Указує на поточну інфекцію (гостра або хронічна у фазі реактивації)
Анти-НСV core IgG – антитіла класу G до ядерного білка HCV	Свідчить про інфікованість HCV або перенесену інфекцію
HCV RNA – РНК вірусу гепатиту С	Маркер наявності та реплікації HCV
Гепатит G	
HGV-RNA – РНК вірусу гепатиту G	Маркер наявності та реплікації HGV
Гепатит TTV	
TTV-DNA – ДНК вірусу гепатиту TTV	Маркер наявності та реплікації TTV

S-адеметіонін – біологічно активна речовина, яка присутня у всіх тканинах організму, але в найвищій концентрації міститься в печінці. Він виступає як необхідний структурний елемент у трьох важливих біохімічних ланцюжках: трансметилуванні, транссульфуванні, амінопропілюванні. До найбільш важливих реакцій адеметіонінзалежного трансметилування належить синтез фосфоліпідів. Порушення транссульфування адеметіоніну призводить до дефіциту глутатіону (ендогенного пептиду) – одного з найважливіших внутрішньоклітинних детоксикуючих агентів. Недостатність глутатіону й зміна активності глутатіонтрансферази знижує стійкість печінки до ушкоджувальної дії вільних радикалів та інших гепатотоксичних реакцій. Реакція амінопропілювання має відношення до процесів проліферації гепатоцитів і регенерації печінки (синтез поліамінів). Відомо про антидепресивну дію адеметіоніну. Багатофункціональність адеметіоніну робить значущим його застосування в клінічній практиці. Препарат дозволений для застосування як засіб лікування захворювань печінки і в якості антидепресанту. У результаті лікування адеметіоніном нормалізується проникність клітинних мембран, підвищується активність Na⁺-K⁺-АТФ (аденозинтрифосфатаза), збільшується енергетичний потенціал клітини і таким чином поліпшується захоплення компонентів жовчі з крові, їх внутрішньоклітинний

транспорт і виділення жовчі в каналці. У клітинах збільшується синтез і вміст тіолів (глутатіону, таурину, сульфатів), які володіють захисною дією від вільних радикалів, жовчних кислот та інших токсичних компонентів, що надходять або утворюються в гепатоцитах, у тому числі й біологічних субстанцій, відповідальних за появу шкірного свербіння [14, 15, 21].

Приводом до призначення адеметіоніну є поява жовтяниці та гіперферментемії (підвищення трансаміназ) при токсичному або вірусному гепатиті. Призначення адеметіоніну рекомендовано також хворим, інфікованим вірусами гепатитів В і С; пацієнтам, в анамнезі яких було ураження печінки при попередніх курсах ПХТ; а також пацієнтам, у яких планується проведення високодозової ПХТ з трансплантацією кісткового мозку. Поряд з новими показаннями до призначення адеметіоніну хворим онкологічного профілю відзначають депресію, що часто формується в них. За даними багатьох досліджень, адеметіонін ефективний не тільки як гепатопротектор, але й як атиповий антидепресант, ефективність якого зростає за трициклічними антидепресантами й інгібіторами зворотного захоплення серотоніну.

Препарат призначають спочатку парентерально по 5–10 мл (400–800 мг) внутрішньовенно або внутрішньом'язово протягом 10–14 днів, а потім по 400–800 мг (1–2 таблетки) 2 рази на добу. Тривалість курсу лікування становить 30 днів.

За необхідності можна продовжити або повторити курс. Протипоказань до призначення адеметіоніну не встановлено. Захисна дія даного препарату дозволяє скоротити кількість вимушених змін протоколів ПХТ, пов'язаних з ураженням печінки у 50% хворих. Застосування адеметіоніну дозволяє поліпшити суб'єктивний стан хворих, зменшити вираженість ознак депресії і підвищити антидиспептичний ефект.

Урсодезоксихолева кислота (УДХК) — третинна жовчна кислота, що утворюється в гепатоцитах і кишечнику, є гідрофільною і нетоксичною. У даний час цей препарат використовують у якості патогенетичної терапії холестази. Прийом УДХК приводить до зменшення ентерогепатичної циркуляції гідрофобних жовчних кислот, попереджаючи тим самим їх токсичний ефект на мембрани гепатоцитів і епітелій жовчних проток, а також до нормалізації антигенів на поверхні клітинних мембран, що знижує їх аутоімунність. Крім того, УДХК має жовчогінний ефект у результаті холегепатичної циркуляції на рівні позапечінкових жовчних протоків — базолатеральної мембрани гепатоцитів. УДХК призначають по 10–15 мг/кг на добу до зникнення явищ холестази.

Лікування супутнього вірусного гепатиту

Як уже було згадано вище, чинником, що обтяжує гепатотоксичну дію цитостатичних засобів, є супутнє інфікування вірусами гепатитів. Етіологічне лікування інфікованих пацієнтів з онкологічними захворюваннями дуже часто є проблематичним. З одного боку, виникає необхідність переривання лікування онкологічного захворювання, що знижує ефективність терапії. З іншого боку, при досягненні протипухлинного ефекту вірусний гепатит може сприяти формуванню цирозу або гепатоцелюлярної карциноми [17].

Аналіз сучасної літератури показав, що застосування препаратів групи нуклеозидних аналогів (ламівудин) запобігає реактивації гепатиту В під час проведення хіміотерапії. Антивірусне лікування рекомендовано для двох груп хворих на вірусний гепатит В після проведення серологічної діагностики залежно від фази захворювання (хронічна чи латентна стадія перебігу вірусного гепатиту). Пацієнтам, у яких діагностовано хронічний вірусний гепатит на підставі виявлення HBsAg за відсутності порушення функції печінки, рекомендується призначення ламівудину 100 мг на добу за 7 днів до початку специфічної терапії і продовження застосування протягом 1 року. У подальшому кожні 3 міс проводити контроль функції печінки і полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) на виявлення ДНК гепатиту В. У дослідженні Y.F. Не та співавторів показано, що в пацієнтів з хронічним вірусним

гепатитом В, які отримували терапію ламівудином на тлі лікування основного захворювання, реактивації вірусу не встановлено. Для пацієнтів з латентним гепатитом В (виявляють HBc-антитіла) при збереженні функції печінки остаточні рекомендації не встановлені. Призначення ламівудину рекомендовано, перш за все, пацієнтам з латентним вірусним гепатитом В і порушеннями функції печінки, а за відсутності змін показників трансаминаз пацієнти можуть залишатися під спостереженням і лабораторним контролем показників печінки. У цих пацієнтів необхідно проводити ПЛР кожні 3 міс. Проте необхідно пам'ятати про взаємодію ламівудину з цитостатичними препаратами, можливість побічних реакцій, необхідність їх попередження, лікування [18, 19, 20].

Стратегії лікування пацієнтів з онкопатологією та маркерами вірусного гепатиту С наразі в доступній літературі нами не знайдено. Слід підкреслити, що інтерферон, який призначають для терапії вірусного гепатиту С, незважаючи на його доведену ефективність, широко застосування, особливо у поєднанні з хіміотерапією, у лікуванні хворих онкологічного профілю не знайшов у зв'язку з таким нерідкісним побічним ефектом інтерферону, як розвиток панцитопенії [4].

Лікування ПЕ III–IV стадії характеризується високою вартістю і відносно низькою ефективністю. Це зумовлює необхідність ранньої профілактики та лікування захворювань, що асоціюються з розвитком ПЕ [1].

Санация кишечника. Очищення товстої кишки має на меті видалення азотвмісних субстанцій, особливо важливих у випадках шлунково-кишкової кровотечі, харчового перенапруги білком і запору. Досить ефективним є застосування високих клізм, що дозволяє очистити товстий кишечник на максимальній протяжності, аж до сліпої кишки. Це може бути досягнуто шляхом зміни положення тіла пацієнта: введення розчину починають у положенні хворого на лівому боці, потім продовжують у позиції на спині з підведеним тазом і завершують у положенні на правому боці. Загальний об'єм розчину, що вводиться, має бути не меншим ніж 1000 мл двічі на день. У якості розчинів застосовують натрієво-ацетатний буфер (рН 4,5) або лактулозу (300 мл на 700 мл води).

Пероральні послаблюючі при ураженні ПЕ краще вводити через назогастральний зонд. Інфузія 1000 мл 10% розчину маннітолу протягом 60–90 хв, викликаючи осмотичну дію, забезпечує практично повну елімінацію кишкового вмісту впродовж подальших 3–4 год. У разі шлунково-кишкової кровотечі маннітол слід вводити через зонд до виділення чистого розчину з прямої кишки. Крім маннітолу, можуть застосо-

увати 20–30% розчин сульфату магнію (50–100 мл), а також комплексний розчин, що складається з гідрокарбонату натрію, хлориду натрію, хлориду калію, сульфату натрію і поліетиленгліколю.

Дієта. У хворих з будь-якою стадією ПЕ доцільно обмежувати надходження білка з їжею. При латентній ПЕ білок рекомендується обмежити приблизно до 40 г на добу (0,6 г/кг маси тіла), на III стадії — до 30 г на добу (0,4 г/кг). На III–IV стадії оптимальним є призначення пацієнту харчування через зонд та парентеральне харчування з вмістом білка близько 20 г на добу. Білок у раціоні хворого ПЕ має бути представлений переважно протеїнами рослинного походження і лактальбуміном, враховуючи їх кращу переносимість. Рослинні білки багатші орнітином і аргініном та містять менше метіоніну й ароматичних амінокислот. В окремих випадках за раціону мають бути повністю виключені м'ясо, риба, яйця і сири. Водночас тривале й різке обмеження білка призводить до розпаду ендогенних протеїнів, що веде до підвищення концентрації азотвмісних сполук у крові, тому надходження харчового білка після поліпшення стану слід збільшувати в середньому на 10 г кожні 3 дні. Після ліквідації ознак ПЕ (зокрема, за наслідками психометричних тестів) добова кількість білка може бути доведена до 80–100 г на добу (1,5 г/кг). Калорійність їжі (1800–2500 ккал на добу) забезпечує адекватним надходженням жирів (70–140 г) і вуглеводів (280–325 г). Раціон хворого на ПЕ повинен також містити адекватну кількість вітамінів і мікроелементів; при порушенні всмоктування жиророзчинних вітамінів показано їх парентеральне введення [1, 5].

Медикаментозна терапія. Лактулоза, будучи дисахаридом (1,4-β-галактозид-фруктоза), що не всмоктується, знижує внутрішньокішковий рН, перешкоджає розмноженню бактерій, що продукують амоній, всмоктуванню аміаку й аміновмісних сполук, розщепленню глютаміну в слизовій оболонці кишки. Позитивний ефект лікування лактулозою продемонстровано в багатоцентрових дослідженнях. Він досягається у 60–70% хворих на ПЕ і залежить від ступеня тяжкості цирозу печінки і ступеня портальної гіпертензії.

Лактулозу призначають 2–3 рази на добу, дозування препарату індивідуальне й становить від 30 до 120 мл на добу; як простий, але надійний критерій ефективності розглядають підвищення частоти випорожнень до 2–3 разів на добу. Настання цього ефекту відображає зниження рН товстої кишки <6,0. Побічні ефекти лактулози включають нудоту, блювання, втрату апетиту, здуття живота, діарею й тенезми. Тривала діарея може призводити до дегідратації

та електролітного дисбалансу, тому при підборі дози слід дотримуватися правила, що стосується частоти випорожнень: не рідше ніж два, не частіше ніж три. Деякі пацієнти погано переносять лактулозу через її солодкий смак; для поліпшення смакових якостей рекомендують додавати лимонний сік.

Проміжні метаболіти циклу сечовини. До цієї групи належать L-орнітин-L-аспартат, L-орнітин-кетоглутарат і аргінін-малат. Набув найбільшого поширення **L-орнітин-L-аспартат**, його випускають як у вигляді розчину для внутрішньовенної інфузії, так і у формі гранулята для перорального прийому. Механізм дії препарату ґрунтується на: 1) стимуляції ферментів, що беруть участь у детоксикації аміаку орнітин-карбамоїлтрансферази і глутамінсинтезази; 2) включенні орнітину і аспартату в якості субстратів в орнітиновий цикл сечоутворення Кребса (утворення сечовини з аміаку) [16, 21].

Стандартна схема застосування передбачає внутрішньовенне краплинне введення 20–30 г препарату протягом 7–14 діб з подальшим переходом на пероральний прийом 9–18 г на добу. При тривалому застосуванні (6-місячний курс по 9 г на добу перорального) препарат ефективно запобігає рецидивам ПЕ.

Амінокислоти з розгалуженим ланцюгом (АКРЛ). Хоча амінокислотний дисбаланс розглядається як один з патогенетичних чинників ПЕ, кореляції між співвідношенням ароматичних амінокислот і АКРЛ, з одного боку, і вираженістю ПЕ, з іншого, не виявлено. Ймовірно, позитивний клінічний ефект інфузії АКРЛ зумовлений зменшенням білкового катаболізму в печінці та м'язах, а також поліпшенням обмінних процесів у головному мозку. Слід враховувати, що АКРЛ є важливим джерелом білка для хворих на ПЕ, які потребують обмеження білка в раціоні харчування. Рекомендовано дозування АКРЛ 0,3 г/кг на добу.

Антибіотики призначають з метою видалення амонієпродукуючої кишкової мікрофлори. Неоміцин (доза 6–8 г на добу) в даний час застосовують рідко, зважаючи на його ото- і нефротоксичність. До інших антибіотиків, що призначають хворим на ПЕ, належать ципрофлоксацин, ванкоміцин і метронідазол. Як правило, лікування антибіотиками потребують дві групи пацієнтів: ті, яким необхідне посилення дії лактулози, а також ті, що не переносять стандартну терапію. Істотний недолік при лікуванні антибіотиками — обмеження термінів їх застосування, що робить неможливим їх використання в тривалій профілактиці ПЕ.

До базисної терапії прогресуючої ПЕ та коми включено глюкокортикоїди. Призначають зазвичай преднізолон парентерально в дозі 1–2 мг/кг. При розвитку геморагічного синдрому проводять

медикаментозну гемостатичну терапію (свіжозаморожена плазма, менадіону натрію бісульфат, етамзилат). У терапії пацієнтів з ПЕ і печінковою недостатністю використовують також еферентні методи лікування — плазмаферез, гемосорбцію. При важкій, прогресуючій ПЕ, а також у хворих з печінковою недостатністю єдиним ефективним способом лікування є трансплантація печінки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під нашим спостереженням перебували 75 пацієнтів (45 чоловіків і 30 жінок) з хронічними лімфопроліферативними захворюваннями (ХЛПЗ), з яких у 35 пацієнтів встановлено діагноз В-клітинний хронічний лімфолейкоз, у 15 — лімфома Ходжкіна та у 25 — неходжкінська лімфома. Середній вік пацієнтів на момент обстеження становив $45 \pm 0,5$ року. Діагноз ХЛПЗ встановлювали на підставі мінімальних клінічних рекомендацій Європейського суспільства медичної онкології (ESMO, 2008). Усім пацієнтам проводили загальноклінічне і лабораторне обстеження.

Для оцінки ступеня і глибини пошкодження гепатоцитів у пацієнтів з ХЛПЗ проведено біохімічні дослідження цілісності клітини, екскреторної активності та холестазу до лікування і після завершення програм терапії (трансамінази, γ -ГТП, ЛФ).

Ступінь ендотоксикозу оцінювали за коефіцієнтом інтоксикації, який обчислювали як співвідношення показників середніх молекул (280 і 254 нм).

Для підтвердження результатів клінічних і біохімічних досліджень використовували інструментальні діагностичні методи, такі як КТ, ультразвукову ехографію печінки.

На момент встановлення діагнозу в усіх пацієнтів проведено дослідження на наявність вірусних гепатитів В і С за допомогою імуноферментного методу. Пацієнтів з антигеном вірусного гепатиту В і антитілами до вірусного гепатиту С виключено з дослідження.

Для статистичної обробки даних використовували програму «Statistical for Windows».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного дослідження встановлено, що у 15 пацієнтів на підставі підвищення γ -ГТП ($68,9 \pm 0,4$ од./л) діагностовано холестаза без жовтяниці та пошкодження гепатоцитів. У 5 хворих виявлено підвищення ЛФ і білірубінемію за рахунок прямої фракції, на основі чого виявлено холестаза із жовтяницею. Холестаза без жовтяниці, але з пошкодженням гепатоцитів діагностовано в 7 пацієнтів. 3 хворих мали холестаза як із жовтяницею, так і пошкодженням гепатоцитів. Дані представлено в табл. 7.

Як видно (див. табл. 7), у 30 (40%) пацієнтів до початку терапії виявлено підвищення біохімічних показників, що характеризують різні варіанти синдрому холестаза.

За допомогою результатів комп'ютерного дослідження з контрастуванням та даних ультразвукового дослідження органів черевної порожнини виключено специфічне вогнищеве ураження печінки.

У інших 45 пацієнтів з ХЛПЗ біохімічні показники пошкодження гепатоцитів, екскреторної активності та холестаза до початку терапії не відрізнялися від групи контролю (табл. 8).

У програму терапії для 30 пацієнтів з синдромом холестаза включено препарат адеметіонін (400–800 мг на добу) на тлі проведення специфічної цитостатичної терапії. Пацієнти без ознак пошкодження гепатоцитів і холестаза отримували тільки цитостатичну терапію.

У результаті подальшого спостереження встановлено, що у 30 з 45 пацієнтів, які не отримували терапію гепатопротекторами, на тлі цитостатичної терапії виявлено підвищення рівня трансаміназа та ознак холестаза (табл. 9).

Період клінічно значущих функціональних порушень печінки (гіперферментемія, гіпербілірубінемія, підвищення показників холестаза) супроводжувався пероксидним стресом. Стрімно збільшувалася вираженість ознак синдрому ендотоксичної інтоксикації. Відзначено статистично достовірне підвищення коефіцієнта інтоксикації ($p < 0,05$). Отримані результати підтверджують дані інших дослідників, у яких описані зміни біохімічних показників вказують на порушення дезінтоксикаційної функції гепатоцитів у пацієнтів на тлі цитостатичної терапії.

У пацієнтів, які отримували терапію адеметіоніном на тлі цитостатичної терапії, виявлено статистично достовірну нормалізацію біохімічних показників ($p < 0,05$), які характеризували синдром холестаза й цитолізу. Корекція стану печінки дозволила провести в усіх хворих заплановане цитостатичне лікування. Після закінчення курсу хіміотерапії в жодного пацієнта не відмічено погіршення функції печінки.

Таким чином, у результаті проведеного дослідження встановлено, що в пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями для попередження гепатотоксичності на тлі проведення хіміотерапії і для зменшення вираженості вже розвинутих проявів гепатопатії необхідне долучення до протоколу лікування препаратів патогенетичної терапії холестаза.

Захисна дія адеметіоніну дозволить зменшити кількість вимушених змін протоколів ПХТ, пов'язаних з ураженням печінки, у більшості хворих, поліпшити переносимість ПХТ, підвищити якість життя пацієнтів у період лікування і реабілітації.

Таблица 7. Варианты холестаза у пациентов с ХЛПЗ до начала терапии

Вариант холестаза	Биохимические показатели					
	АсАТ, од./л	АлАТ, од./л	ЛФ, од./л	γ-ГТП, од./л	Билирубин, мкмоль/л	
					прямой	непрямой
Холестаз без жовтяниці (n=15)	24,5±0,4	18,8±0,1	36,8±0,3	68,9±0,4	2,1±0,1	15,3±0,2
Холестаз з жовтяницею (n=5)	22,5±0,4	14,8±0,1	78,6±0,1	29,7±0,2	12,5±0,1	16,8±0,1
Холестаз без жовтяниці, але з пошкодженням гепатоцитів (n=7)	57,8±0,1	61,3±0,3	97,6±0,1	71,9±0,4	3,3±0,1	17,3±0,2
Холестаз із жовтяницею, але без пошкодженням гепатоцитів (n=3)	53,8±0,1	55,3±0,3	81,6±0,1	65,9±0,4	11,5±0,1	19,8±0,1

Таблица 8. Биохимические показатели доноров и пациентов с ХЛПЗ до лечения

Вариант холестаза	Биохимические показатели					
	АсАТ, од./л	АлАТ, од./л	ЛФ, од./л	γ-ГТП, од./л	Билирубин, мкмоль/л	
					прямой	непрямой
Группа контролю (n=20)	18,5±0,4	14,8±0,1	22,8±0,3	24,9±0,4	1,1±0,01	15,3±0,2
Пациенты на ХЛПЗ (n=45)	21,5±0,4	16,8±0,1	23,6±0,1	27,7±0,2	2,5±0,02	16,8±0,1

Таблица 9. Варианты холестаза у пациентов на ХЛПЗ

Вариант холестаза	Биохимические показатели					
	АсАТ, од./л	АлАТ, од./л	ЛФ, од./л	γ-ГТП, од./л	Билирубин, мкмоль/л	
					прямой	непрямой
Холестаз без жовтяниці (n=3)	21,6±0,4	15,7±0,1	37,4±0,3	67,5±0,4	1,1±0,1	14,3±0,2
Холестаз із жовтяницею (n=7)	22,5±0,4	13,7±0,1	77,4±0,1	27,4±0,2	13,5±0,1	15,8±0,1
Холестаз без жовтяниці, але з пошкодженням гепатоцитів (n=12)	102,8±0,1	115,3±0,3	97,6±0,1	73,2±0,4	2,3±0,1	17,3±0,2
Холестаз з жовтяницею, але без пошкодженням гепатоцитів (n=8)	51,8±0,1	53,3±0,3	79,6±0,1	61,9±0,4	12,5±0,1	17,8±0,1

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Болезни печени и желчевыводящих путей (2002) Под ред. В.Т. Ивашкина. Москва, 432 с.
2. Городецкий В.М. (1998) Осложнения противоопухолевой терапии. Гематология и трансфузиология, 1: 11–15.
3. Кан В.К. (1997) Холестаз: новое в патогенезе, диагностике и лечении. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, 3: 25–29.

4. Клиническая онкогематология (2001) Под ред. М.А. Волковой. Медицина, Москва, 572 с.
5. Майер К.П. (2004) Гепатит и последствия гепатита: практическое руководство. Москва, 720 с.
6. Exadaktylos P., Reiss T., Schobess R. et al. (1994) Acute hepatotoxicity with intermediate-dose methotrexate in children with leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. Klin. Padiatr., 206(4): 315–18.
7. Fowler R., Imrie K. (2001) Thalidomide-associated hepatitis: a case report. Am. J. Hematol.; 66(4): 300–2.

8. Frezza M., Terpin M. (1992) The use of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of cholestatic disorders. A meta-analysis of clinical trials. Drug Invest., 4 (Suppl. 4): 101–08.

9. Hoebe K.H., Witkamp R.F., Fink-Gremmels J. et al. (2001) Direct cell-to-cell contact between Kupfer cells and hepatocytes augments endotoxin-induced hepatic injury. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 280(4): G720–728.

10. Jansen P.L., Van der Lelie H. (1994) Intrahepatic cholestasis and biliary cirrhosis associated with extrahepatic Hodgkin's disease. Neth. J. Med., 44(3): 99–102.

11. Glutathione Metabolism and Physiological Functions (1990) J. Vina (Ed.). Boston: 378.

12. Levis J.H., Schiff E. (1998) Methotrexat-induced chronic liver injury: guidelines for detection and prevention. Am. J. Gastroenterol., 83: 1337.

13. Laidlaw S.T., Reilly J.T., Suarna S.K. (1995) Fatal hepatotoxicity associated with 6-mercaptopurine therapy. Postgrad Med. J., 71(849): 639.

14. Santini D., Vincenzi B. et al. (2003) S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. Anticancer Res., 23(6D): 5173–79.

15. Wang L., Gloves J., Hepburn M. et al. (2000) 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, 85(6): 573–79.

16. Грюнрайфайф К., Ламберт-Бауман Й. (2008) Эффективность L-орнитина-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени. Сучасна гастроентерологія, 2(40).

17. Lalazar G., Rund D., Shouval D. (2007) Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. Br. J. Haematol., 136: 699–712.

18. Kohrt H.E., Ouyang D.L., Keeffe E.B. (2007) Antiviral prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. Clin. Liver Dis., 11: 965–991.

19. He Y.F., Li Y.H., Wang F.H. et al. (2008) The effectiveness of lamivudine in preventing hepatitis B viral reactivation in rituximab-containing regimen for lymphoma. Ann. Hematol., 87: 481–485.

20. Chtioui H., Millius C., Lammle B., Lauterburg B.H. (2009) Concomitant treatment with lamivudine renders cladribine inactive by inhibition of its phosphorylation. Br. J. Haematol., 144: 136–137.

21. Компендиум 2010 — лекарственные препараты (2012) Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. МОРИОН, Киев, 2240 с.

Токсическое поражение печени у пациентов с онкологической патологией (диагностика, лечение)

О.А. Карнабеда, С.М. Ткач, В.Г. Передерий, Ю.В. Чичула
Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

Резюме. В статье представлены современные теоретические и практические аспекты токсического поражения печени у пациентов с онкологическими заболеваниями при проведении химиолучевой терапии. Изложены клинические и лабораторные показатели повреждения гепатоцитов у больных раком. Представлена тактика лечения.

Ключевые слова: химиотерапия, рак, гепатотоксичность.

Hepatotoxicity in patients with cancer pathology (diagnosis, treatment)

О.А. Karnabeda, S.M. Tkach, V.G. Perederiy, J.V. Chichula
O.O. Bogomolets National Medical University

Summary. The paper presents modern theoretical and practical aspects of toxic liver damage in patients with cancer during chemoradiotherapy. Presented clinical and laboratory parameters of hepatocyte damage in patients with cancer. The tactics of treatment are presented.

Key words: chemotherapy, cancer, hepatotoxicity.