

УДК: 616.36:618.19-006.6:618.11-006.6:615.28+615.065

## Лекарственные поражения печени у больных раком молочной железы и раком яичников при различных режимах химиотерапии

Е.В. Максимова

*ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», Симферополь***Ключевые слова:** лекарственные поражения печени, химиотерапия, факторы риска

Успехи современной химиотерапии позволили добиться излечения многих онкологических заболеваний, считавшихся ранее фатальными [1, 2]. Повышение эффективности лечения достигнуто благодаря интенсификации режимов химиотерапии. Однако негативной стороной полихимиотерапии (ПХТ) являются побочные эффекты противоопухолевых лекарственных средств [3,4], обусловленные низкой селективностью большинства цитостатиков, что служит серьезным ограничением в достижении максимального лечебного действия [5,6]. Средства противоопухолевой химиотерапии занимают лидирующие позиции по частоте и тяжести вызываемых ими гепатотоксических реакций [7].

Диагностика ЛПП в большинстве случаев затруднительна, так как клинические проявления лекарственного поражения печени разнообразны и по существу не отличаются от таковых при других заболеваниях [8,9].

Предотвращение развития лекарственных поражений печени – сложная и не решенная до конца проблема. В большинстве случаев острых лекарственных поражений печени отмена «причинного» препарата — достаточное условие для обратного развития патологических изменений [10,11]. Однако в случае применения химиотерапии у онкологических больных отмена гепатотоксичного препарата невозможна без создания непосредственной или отсроченной угрозы для жизни пациента [12]. В такой ситуации целесообразным представляется

назначение лекарственных средств, обладающих защитным действием на клетки печени [13].

### Цель работы

Выявить частоту и вариабельность лекарственных поражений печени (ЛПП) при различных режимах химиотерапии (ХТ) у больных раком молочной железы и раком яичников.

### Материал и методы

В исследовании приняли участие 78 пациенток с раком молочной железы (РМЖ) и 53 пациентки с раком яичников (РЯ) и лекарственными поражениями печени, которые находились на стационарном лечении в КРУ «Клинический онкологический диспансер» в городе Симферополь в 2008-2010 гг. Возраст больных – от 39 до 68 лет. Средний возраст –  $50,8 \pm 2,3$  года.

В зависимости от режима химиотерапии группы были поделены на подгруппы: группа РМЖ на подгруппу CMF (n=27), пациентки в которой получали лечение по схеме CMF (циклофосфан, метотрексат, фторурацил), подгруппу AC (n=26) – лечение по схеме AC (доксорубин, циклофосфан), подгруппу ECF (n=25) – лечение по схеме ECF (эпирубин, циклофосфан, фторурацил), а группа РЯ – на следующие подгруппы: подгруппа TP (n=26) – лечение по схеме TP (паклитаксел, цисплатин), подгруппа CC (n=27) – лечение по схеме CC (карбоплатин, циклофосфамид).

Диагноз лекарственного поражения печени уста-

Шкала гепатотоксичности по А.В. Шапошникову (2004)

Показатель	Баллы при различных отношениях к норме (превышение нормы в разы)			
	1 б. (1, 25-2,5)	3 б. (>2,5-5)	6 б. (>5-10)	9 б. (>10)
АЛТ	1 б. (1, 25-2,5)	3 б. (>2,5-5)	6 б. (>5-10)	9 б. (>10)
ЩФ	1 б. (1, 25-2,5)	2 б. (>2,5-5)	3 б. (>5-10)	4 б. (>10)
Билирубин	1 б. (>1-1,5)	4 б. (>1,5-2,5)	8 б. (>2,5-5)	12 б. (>5)

Степень гепатотоксичности оценивалась в баллах: 0 степень = 0-3 балла; I степень = 3-8 баллов; II степень = 9-14 баллов; III степень = 15-20 баллов; IV степень = 21-25 баллов.

навливался на основании следующих критериев: анамнез (четкая временная связь между началом проведения химиотерапии и клинико-лабораторной картиной заболевания, регресс симптоматики после ее отмены), исключение другой возможной этиологии поражения печени (исключение вирусных и наследственных заболеваний печени, исключение употребления алкоголя в клинически значимых дозах), данные клинико-лабораторных методов исследования (гепатоцеллюлярный, холестатический или смешанный тип поражения пече-

ведение УЗИ органов брюшной полости (ОБП), тест на критическую частоту мельканий (на выявление печеночной энцефалопатии).

### Результаты и их обсуждение

При анализе частоты встречаемости побочных эффектов (ПЭ) при проведении ХТ было выявлено, что ПЭ со стороны печени являются достаточно распространенными; наиболее часто наблюдается повышение уровня АЛТ, АСТ, причем в группе РЯ оно встречается достоверно чаще, чем в группе РМЖ

Табл. 2.

Частота встречаемости повышения биохимических показателей при различных режимах химиотерапии

Повышение биохимических показателей	Рак молочной железы (n=78)			Всего РМЖ	Рак яичников (n=53)		Всего РЯ
	CMF (n=27)	АС (n=26)	EFC (n=25)		ТР (n=26)	СС (n=27)	
АЛТ, АСТ	22 (81,5%)	5 (19,2%)	23 (92%)	50 (64,1%)	19 (73,1%)	23 (85,2%)	42 (79,2%)
ЩФ	7 (25,9%)	22 (84,6%)	6 (24%)	35 (44,9%)	21 (80,7%)	7 (25,9%)	28 (52,8%)
Билирубин	5 (18,5%)	4 (15,4%)	7 (28%)	16 (20,5%)	7 (26,9%)	7 (25,9%)	14 (26,4%)

ни в зависимости от повышения уровня АЛТ и щелочной фосфатазы (ЩФ)). Так, гепатоцеллюлярным считалось ЛПП при отношении АЛТ/ЩФ>5 или изолированном повышении АЛТ более 2 норм, холестатическим – при АЛТ/ЩФ<2 или изолированном повышении ЩФ более 2 норм и смешанным – при

(79,2% против 64,1%,  $p < 0,05$ ). Также была выявлена зависимость повышения уровня биохимических показателей от режима проводимой ХТ (табл.2): так, повышение уровня АЛТ, АСТ чаще всего наблюдалось при режимах EFC и СС (92% и 85,2%, соответственно), а ЩФ – при режиме АС (84,6%).

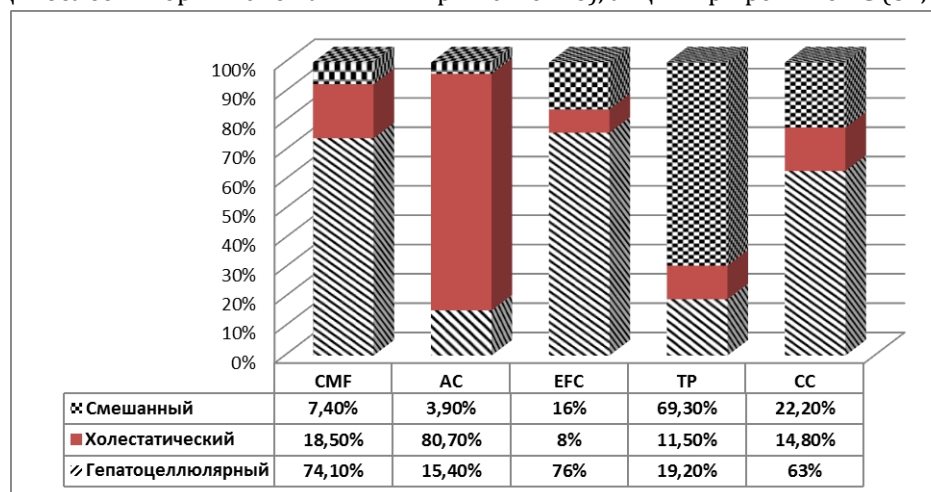


Рис. 1. Типы ЛПП в зависимости от режима ХТ

АЛТ/ЩФ>2, но <5. Оценка гепатотоксичности химиотерапии проводилась с использованием шкалы Шапошникову по уровню печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы и билирубина в крови (табл.1).

В комплекс обследования также включались про-

Соответственно, и тип ЛПП зависит от режима ХТ (рис.1): так, гепатоцеллюлярный тип ТПП чаще развивается у пациентов, получающих лечение по схеме CMF (74,1%), EFC (76%) и СС (63%); холестатический – у пациентов на режиме АС (80,7%). У пациентов на схеме TP чаще всего регистрируется

Выраженность гепатотоксичности в зависимости от нозологии и наличия факторов риска

Показатель	РМЖ (n=78)				РЯ (n=53)		
	Ст.0 (n=5)	Ст.1 (n=26)	Ст.2 (n=44)	Ст.3 (n=3)	Ст.0 (n=25)	Ст.1 (n=27)	Ст.2 (n=1)
Нет ФР	4 (80%)	-	-	-	6 (24%)	-	-
≥ 1 ФР	1 (20%)	3 (11,5%)	2 (4,5%)	-	15 (60%)	1 (3,7%)	-
≥ 2 ФР	-	13 (50%)	6 (13,6%)	-	4 (16%)	11 (40,7%)	-
≥ 3 ФР	-	7 (26,9%)	28 (63,7%)	-	-	14 (51,9%)	-
≥ 4 ФР	-	2 (7,7%)	5 (11,4%)	1 (33,3%)	-	1 (3,7%)	1 (100%)
≥ 5 ФР	-	1 (3,9%)	3 (6,8%)	2 (66,7%)	-	-	-

смешанный тип ТПП (69,3%).

Также была проведена оценка гепатотоксичности режимов химиотерапии по шкале Шапошникова (рис.2), в ходе чего были обнаружены следующие закономерности: наибольшей гепатотоксичностью обладают режимы, состоящие из 3 препаратов, включая циклофосфан (CMF и ECF) – у 74,1% и 76% пациентов, соответственно, развилась гепатоток-

сигнация, использующиеся в лечении рака молочной железы, по сравнению с режимами для лечения рака яичников.

### Выводы

Таким образом, режим химиотерапии оказывает влияние на вид лекарственного поражения печени и степень гепатотоксичности, что необходимо учитывать при разработке профилактических ме-

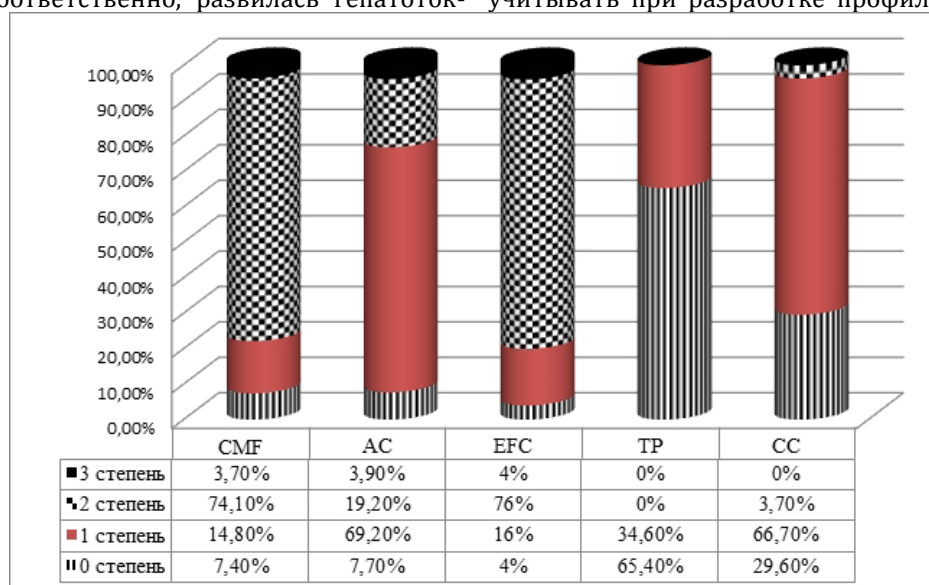


Рис. 2. Гепатотоксичность различных режимов химиотерапии (по шкале Шапошникова)

сичность II степени, а наименьшей – режим TP (паклитаксел, цисплатин) – у большинства пациентов этой подгруппы (65,4%) отмечалась гепатотоксичность 0 степени.

Также был проведен анализ степени выраженности гепатотоксичности в зависимости от количества факторов риска (ФР). Для анализа были выбраны наиболее значимые ФР: сахарный диабет, ожирение, гипертоническая болезнь, возраст > 50 лет, ранее проведенная ХТ, сопутствующие заболевания печени (табл.3)

Как видно из табл.3, степень выраженности гепатотоксичности зависит не только от количества факторов риска развития гепатотоксичности (прямо пропорционально), но и от локализации опухолевого процесса, и, соответственно, режима ХТ. Так, большей гепатотоксичностью обладают режимы

роприятий и назначении терапии сопровождения вместе с химиотерапией. Кроме режима химиотерапии, на гепатотоксичность влияют локализация опухолевого процесса и наличие факторов риска. Причем, наличие двух и более факторов риска является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении степени гепатотоксичности.

### Литература

1. Городецкий В.М. Осложнения противоопухолевой терапии. Гематология и трансфузиология. 1998. № 1. С. 11-15.
2. Клиническая онкогематология / Под ред. М.А. Волковой. М., Медицина. 2001. 572 с.
3. Бозуш Е.А. Снижение гепатотоксичности противоопухолевой химиотерапии путем коррекции монооксигеназ печени. Автореф. канд. мед. наук. М., 1997.
4. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В.Т. Пивашкина. М., 2002. 432 с.

5. Гершианович М.А. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. М., 1982. 224 с.
6. Пивакин В.Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени. Современные аспекты мембранной терапии печени. М., 1998. С. 5-8.
7. Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Энтеропатии в гематологической клинике // Терапевтический архив. 1991. Т. 63. № 7. С. 129-134.
8. Agazanova G.S. Experience in treatment of chronic toxic hepatitis by ursodeoxycholic acid. Med Tr Prob Ekol 2001;1:39-42.
9. Gitlin N. Subclinical portal-systemic encephalopathy. Am J Gastroenterol 1988;82:8.
10. Healy HG, Clarkson AR. Renal complications of cytotoxic therapy. Aust N Z J Med 1983;13(5): 531-39.
11. Fowler R, Imrie K. Thalidomide - associated hepatitis: a case report. Am J Hematol 2001;66(4):300-2.
12. Пивакин В.Т., Маевская М.В., Фисенко В.П. Основные принципы метаболизма лекарств и безопасное применение парацетамола // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1999. № 2. С. 86-87.
13. Pessayre D, Freneaux E. Mechanismes des hepatites medicamentoses. Acta Gastroenterol 1988;51(1):65-82.

## Лікарські ураження печінки у хворих на рак молочної залози та рак яєчників при різних режимах хіміотерапії

*О. В. Максимова*

У статті був проведений аналіз частоти зустрічальності лікарських уражень печінки у хворих на рак молочної залози та рак яєчників при різних режимах хіміотерапії, була виявлена залежність виду лікарських поразок печінки, а також гепатотоксичності від режиму проведеної хіміотерапії. Крім того, було доведено вплив факторів ризику і локалізації пухлинного процесу на ступінь гепатотоксичності.

## Drug-induced liver lesions in patients with breast cancer and ovarian cancer in different regimes of chemotherapy

*E.V. Maksimova*

The frequency of drug-induced liver lesions in patients with breast cancer and ovarian cancer in different regimes of chemotherapy was analyzed in the article, the dependence of the type of drug-induced liver lesion and hepatotoxicity from the treatment of chemotherapy was found. Furthermore, it was proven the influence of risk factors and localization of tumor process on the degree of hepatotoxicity.