

Возможности коррекции лекарственной печеночной токсичности при лечении больных с опухолями системы крови

В.Б. Ларионова, А.В. Снеговой

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Вера Борисовна Ларионова larionova1951@yandex.ru

Введение. В современной онкогематологии достигнуты заметные успехи благодаря интенсификации и разработке новых режимов химиотерапии. Однако негативной стороной химиотерапии остаются побочные эффекты противоопухолевых препаратов, обусловленные низкой селективностью действия большинства из них, что служит серьезным ограничением в достижении их максимального лечебного действия. Несмотря на то что врачи осведомлены о возможности развития гепатотоксических реакций на разнообразные препараты, в клинической практике диагноз лекарственного поражения печени формулируется неоправданно редко. Данное предположение обусловлено несколькими факторами: в некоторых случаях латентным течением лекарственных поражений печени, нередко неадекватной трактовкой клинической симптоматики и лабораторных показателей, порой недостаточно тщательным сбором анамнестических данных.

Особо сложную задачу для врача представляет развитие лекарственной гепатотоксичности у пациентов, которым «причинный» препарат назначен по витальным показаниям, в частности полихимиотерапия у онкологических больных, комплексная антимикробная терапия и антивирусная терапия при фебрильной нейтропении или сепсисе и т. д. В этих ситуациях, с одной стороны, отмена лечения невозможна из-за опасности прогрессирования основного заболевания, с другой — продолжение его нежелательно ввиду риска развития тяжелого гепатита. Кроме этого, многокомпонентная терапия, представляющая собой комплекс потенциально гепатотоксичных субстанций, часто не позволяет конкретизировать вещество, вызвавшее патологическую реакцию. При этом очевидно, что центром органопатологии остается гепатоцит — основная клетка печеночной паренхимы. Многообразие биохимических процессов, протекающих при непосредственном участии адеметионина, послужило основанием к проведению клинических исследований в целях коррекции лекарственной печеночной токсичности при лечении больных с опухолями системы крови.

Цель исследования — оценка лабораторных и клинических признаков лекарственно-индуцированных поражений печени (ЛИПП), внутрипеченочного холестаза, в изучении некоторых особенностей нарушений гомеостаза у больных гемобластомами при лекарственной гепатотоксичности вследствие химиотерапии.

Материалы и методы. Обследованы 45 больных с опухолями системы крови, которые имели печеночно-клеточную недостаточность, индуцированную химиотерапией. Для описания популяции пациентов с ЛИПП мы собирали демографические данные, уточняли основное заболевание печени у каждого пациента, а также анализировали диагностические критерии хронической болезни печени, обусловленной ЛИПП. Были оценены клинические признаки холестаза (желтуха, зуд, слабость), а также проявления депрессивного состояния и астенического синдрома — настроение (легкой, средней и тяжелой степени), нормализация ритма сна, улучшение памяти, общее самочувствие. Изучены изменения лабораторных показателей функции печени.

У 20 больных с опухолями системы крови проанализированы биохимические показатели, связанные с метаболизмом клетки, — процессы перекисного окисления липидов, содержание оксида азота (NO_x), нарушение детоксикационной способности печени по содержанию глутатиона и активности глутатион-S-трансферазы.

В схемы лечения при лекарственной гепатотоксичности включали препарат Гептрал, который назначали до устойчивой нормализации функционального состояния печени.

Результаты. У всех больных при развившейся печеночной недостаточности обнаружены нарушения метаболических процессов. Применение адеметионина продемонстрировало значимые результаты. Показатели NO и супероксиддисмутазы у большинства пациентов значительно снижались и практически соответствовали норме. Также наблюдалась нормализация показателей системы глутатиона. Одним из механизмов защитного действия Гептрала является повышение синтеза глутатиона. Улучшение лабораторных показателей сопровождалось исчезновением клинических симптомов ЛИПП и внутрипеченочного холестаза. Это подтверждено и значимыми статистическими корреляциями между ними и указывает на эффективность применения адеметионина для восстановления функциональных свойств гепатоцитов. Среди биохимических показателей наиболее выраженной редукции при применении адеметионина подвержены щелочная фосфатаза и γ -глутамилтранспептидаза — маркеры синдрома холестаза. Кроме этого, существенно снижались концентрация сывороточного билирубина и активность (хотя и в меньшей степени) аланиновой и аспарагиновой трансаминаз. Клинический и биохимический эффекты, как правило, сохранялись на протяжении нескольких месяцев после завершения курса терапии.

Снижение биохимических показателей, характеризующих синдром холестаза и цитолиза (положительная динамика показателей аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, билирубина), сопровождалось улучшением самочувствия пациентов. При оценке депрессивного состояния и астенического синдрома отмечено, что важным моментом является длительность терапии Гептралом.

Заключение. Полученные результаты явились основой разработки программ сопроводительной терапии для предупреждения и уменьшения печеночной токсичности при химиотерапии. Рациональные подходы к коррекции нарушений метаболических процессов в печени — реальный путь к повышению эффективности лечения и улучшению качества жизни больных с опухолями системы крови.

Ключевые слова: опухоли системы крови, химиотерапия, лекарственная гепатотоксичность, лечение, адеметионин, Гептрал

Для цитирования: Ларионова В.Б., Снеговой А.В. Возможности коррекции лекарственной печеночной токсичности при лечении больных с опухолями системы крови. *Онкогематология* 2020;15(4):65–81.

DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-65-81



Correction possibilities of drug-induced liver toxicity in the treatment of patients with blood system tumors

V.B. Larionova, A.V. Snegovoy

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Background. In modern oncohematology achieved notable success due to the intensification and development of new chemotherapy regimens. However, the side effects of anticancer drugs, due to low selectivity of most of them, are a serious limitation to achieve their maximal therapeutic effect. Although doctors are aware of the possibility of hepatotoxic reactions to various drugs, in clinical practice, the diagnosis of drug-induced liver injury is formulated unreasonably rarely. This speculation is due to several factors: in some cases, the latent course of drug-induced liver injury, often inadequate interpretation of clinical symptoms and laboratory parameters, and sometimes insufficiently thorough collection of anamnesis.

A particularly difficult problem for a doctor is the development of drug-induced hepatotoxicity in patients for whom the “causal” drug is prescribed for vital indications, in particular, polychemotherapy in cancer patients, complex antimicrobial therapy and antiviral therapy for febrile neutropenia or sepsis, etc. In these situations, on the one hand, treatment cancellation is impossible due to the risk of disease progression, on the other hand, its continuation is undesirable due to the risk of severe hepatitis. In addition, multicomponent therapy, which is a complex of potentially hepatotoxic substances, often does not allow specifying the substance that caused the pathological reaction. At the same time, it is obvious that the hepatocyte, the main cell of the hepatic parenchyma, remains the center of the organ pathology. The variety of biochemical processes occurring with ademetionine participation served as the basis for conducting clinical studies in order to correct drug-induced liver toxicity in the treatment of patients with blood system tumors.

The objective of the study is to assess laboratory and clinical parameters of drug-induced liver injury (DILI), intrahepatic cholestasis in the study of homeostasis disorders in patients with hematological malignancies and chemotherapy-induced hepatotoxicity.

Materials and methods. The study involved 45 patients with blood system tumors, who had chemotherapy-induced hepatocellular failure. To describe the population of DILI patients, we collected demographic data, clarified the underlying liver disease in each patient, and analyzed the diagnostic criteria for chronic liver disease due to DILI. Clinical signs and symptoms of cholestasis (jaundice, pruritus, weakness), as well as manifestations of a depressive state and asthenic syndrome – mood (mild, moderate and severe), normalization of sleep rhythm, memory improvement, general health were assessed. Changes in laboratory parameters of liver function were studied.

In 20 patients with blood system tumors, the biochemical parameters associated with cell metabolism were analyzed – lipid peroxidation, nitric oxide (NO_x) level, impaired liver detoxification capacity by glutathione level and glutathione-S-transferase activity.

The treatment regimens for drug-induced hepatotoxicity included the Heptral, which was prescribed until stable normalization of liver function.

Results. All patients with developed liver failure showed metabolic disorders. The use of ademetionine has shown significant effect. The NO and superoxide dismutase in most patients decreased significantly and almost corresponded to the norm. Normalization of the glutathione system parameters was also observed. One of the mechanisms of Heptral protective effect is an increase in the glutathione synthesis. The improvement in laboratory parameters was accompanied by the disappearance of DILI and intrahepatic cholestasis symptoms. This is confirmed by significant statistical correlations between them and indicates the ademetionine efficacy to recovery of hepatocytes function. When using ademetionine, the most pronounced reduction among biochemical parameters was observed in alkaline phosphatase and γ -glutamyl transpeptidase, markers of cholestasis syndrome. In addition, serum bilirubin concentration and alanine and aspartic transaminases activity (albeit to a lesser extent) decreased significantly. Clinical and biochemical effects, as a rule, persisted for several months after completion of therapy.

Decrease in biochemical parameters characterizing cholestasis and cytolysis (positive dynamics of alanine and aspartic transaminases, alkaline phosphatase, γ -glutamyl transpeptidase, bilirubin) was accompanied by an improvement and normalization of patients' well-being. When assessing the depression and asthenic syndrome, it was noted that the duration of Heptral therapy is important.

Conclusion. The results obtained were the basis for the development of supportive therapy programs to prevent and reduce liver toxicity during chemotherapy. Rational approaches to the liver metabolic disorders correction – a real way to increase the treatment efficacy and improve the quality of life of patients with blood system tumors.

Key words: blood system tumors, chemotherapy, drug-induced liver toxicity, treatment, ademetionine, Heptral

For citation: Larionova V.B., Snegovoy A.V. Correction possibilities of drug-induced liver toxicity in the treatment of patients with blood system tumors. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(4):65–81. (In Russ.).

Введение

Печень — главный орган метаболизма человеческого организма с более чем 70 функциями, которые обеспечиваются процессами, происходящими в клетках печеночных долек. Все это, а также функциональное расположение печени как барьера между кишечником и кровотоком делает ее особенно чувствительной к повреждениям. Развитие опухолевого процесса в организме сопровождается нарушением всех видов метаболизма [1]. Печень является и тем органом, где метаболизируется большинство цитостатиков [2–4]. В литературе накопилось значительное количество данных, демонстрирующих участие монооксигеназ печени в метаболизме цитостатиков [5–7]. Снижение эффективности этой ферментной системы приводит к увеличению токсичности цитостатиков. У человека молекулярной основой этих нежелательных реакций являются мутантные аллели генов цитохромзависимых монооксигеназ. Известно, что противоопухолевые препараты (доксорубин, антрациклины, циклофосфан, препараты платины и др.), подвергаясь монооксигенированию, не только преобразуются в активные метаболиты, но и проявляют прооксидантную активность и генерируют активные формы кислорода. Эти изменения приводят к избыточной активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижению антиоксидантной защиты и повышению активности лизосомальных ферментов [1, 8–10]. Генерация активных форм кислорода в условиях окислительного стресса приводит не только к активации ПОЛ, но и к окислительной модификации белков, что рассматривается как один из факторов развития осложнений. Дискоординация регуляции свободнорадикальных процессов в конечном счете приводит к разрушению структурной целостности клеточных мембран и накоплению токсических продуктов (липоперекисей, альдегидов, кетонов, оксикислот) в концентрациях, опасных для жизнедеятельности, что способствует развитию гепатотоксичности.

Другой механизм гепатотоксичности химиопрепаратов (платидиам, фарморубин) обусловлен их способностью вызывать хромосомные aberrации, при которых происходит гибель гепатоцитов.

Механизм иммунной гепатотоксичности связывают с тем, что лекарственное вещество или его метаболит может оказаться гаптенем для белков печеночной паренхимы, вызывая ее иммунное повреждение [11, 12].

Поскольку возможность выведения вредных для печени веществ в этих условиях достаточно проблематична, противоопухолевые агенты могут оказать кумулятивное токсическое действие на ее функциональное состояние [13–15].

Большое значение в патогенезе лекарственных поражений печени придается процессам биотрансформации, подразделяющимся, хотя и несколько условно, на 3 фазы [16–19]:

- 1-я фаза — метаболизм с участием системы микросомальной фракции гепатоцитов, монооксигеназ,

цитохром-С-редуктазы и цитохрома P450. Универсальным кофактором в этих системах служит восстановленный никотинамиддинуклеотидфосфат (NADP);

- 2-я фаза — биотрансформация, которой подвергаются лекарства или их метаболиты. Сущность данной фазы состоит в конъюгации метаболитов с эндогенными молекулами. При этом следует подчеркнуть, что ферментные системы, обеспечивающие эту конъюгацию, не являются специфичными для печени, однако обнаруживаются в ней в достаточно высокой концентрации;

- 3-я фаза — активный транспорт и экскреция биотрансформированных продуктов с желчью и мочой.

Патогенетические механизмы повреждения печени весьма многообразны, однако все они характеризуются клеточным повреждением, сопровождающимся воспалительной реакцией, цитолизом и развитием фиброза. При этом очевидно, что центром органопатологии остается **гепатоцит** — основная клетка печеночной паренхимы.

При развитии гепатотоксичности происходят процессы как фиброгенеза, так и репарации. Важными патогенетическими звеньями фиброгенеза являются не только активные формы кислорода, секретлируемые поврежденными гепатоцитами, но и тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста $\beta 1$, фактор некроза опухоли α (TNF- α), фактор роста гепатоцитов, интерлейкин 1 и другие, которые активируют звездчатые клетки (липоциты, клетки Ито). Эти клетки перемещаются в зону центральной вены и становятся похожи на миофибробласты, активно пролиферируют, теряют запасы ретиноидов и избыточно продуцируют фибриллообразующий коллаген (I и III типов), который накапливается в пространстве Диссе и приводит к «капилляризации», нарушению архитектоники, что препятствует нормальному обмену между кровью синусоидов и гепатоцитами (рис. 1) [11]. В том случае, если повреждение сохраняется или рецидивирует, процессы фиброгенеза будут прогрессировать до развития печеночной недостаточности или формирования цирроза печени, несмотря на активную репарацию гепатоцитов [12, 20].

Особо сложную задачу для врача представляет развитие лекарственной гепатотоксичности у пациентов, которым «причинный» препарат назначен по витальным показаниям, в частности противоопухолевая терапия, комплексная антимикробная терапия и антивирусная терапия при фебрильной нейтропении или сепсисе и т.д. В этих ситуациях, с одной стороны, отмена лечения невозможна из-за опасности прогрессирования основного заболевания, с другой — продолжение его нежелательно ввиду риска развития тяжелого гепатита. Кроме того, многокомпонентная терапия, представляющая собой комплекс потенциально гепатотоксичных субстанций, нередко не позволяет конкретизировать вещество, вызвавшее патологическую реакцию.

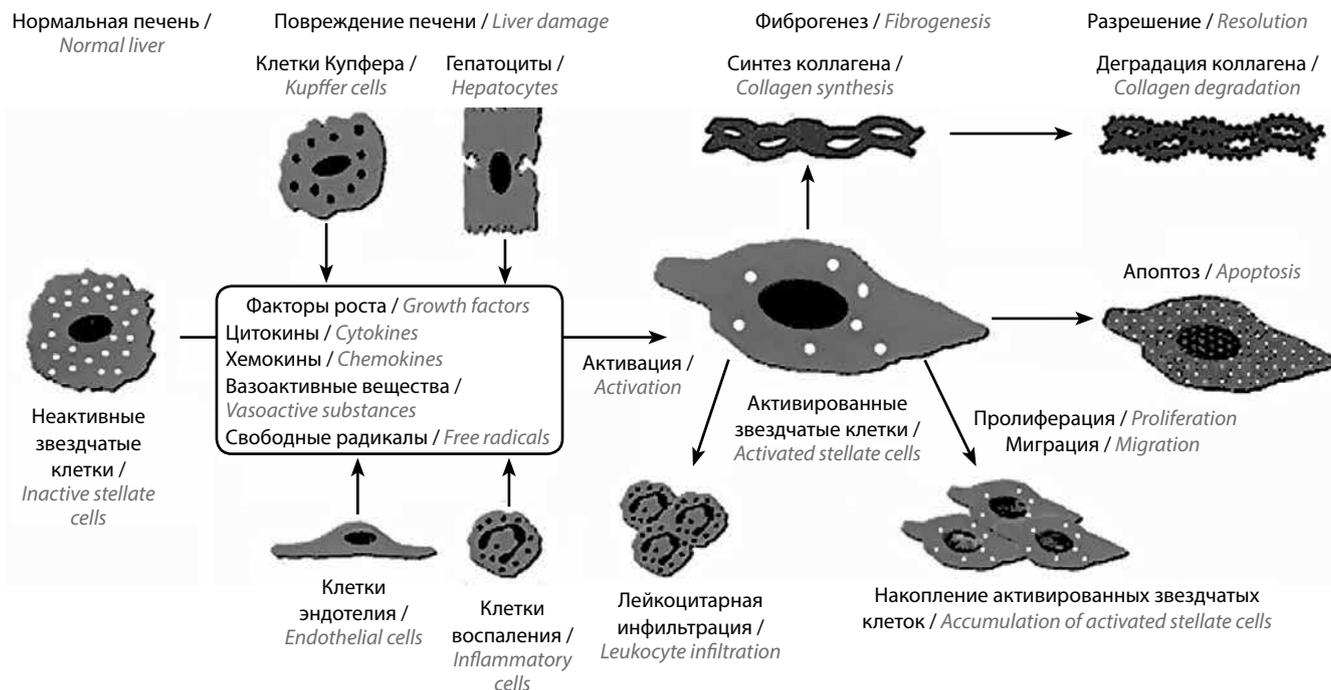


Рис. 1. Схема фиброгенеза (адаптировано из [11] с изменениями с разрешения авторов)
 Fig. 1. Fibrogenesis scheme (adapted with modification from [11] with the permission of the authors)

При печеночной недостаточности оказываются угнетенными в той или иной степени все функции печени, но, как показывают клинические наблюдения, самым серьезным является нарушение ее детоксикационной способности [1, 21, 22]. Особую роль в детоксикационных процессах играет группа связанных с глутатионом ферментов, которые катализируют реакцию конъюгирования тиоловых групп глутатиона с токсическими веществами [8, 9]. Глутатион (GSH) — небелковый тиол, обладающий полифункциональными свойствами, играет важную роль во многих внутриклеточных процессах, включая синтез белка, регуляцию и экспрессию генов клеточного цикла, восстановление гидроперекисей в процессах ПОЛ, а также принимает непосредственное участие в детоксикации различных ксенобиотиков [14]. Глутатион — один из важнейших компонентов системы антиоксидантной защиты клетки, участвует в обезвреживании перекисей и гидроксильных радикалов [14]. Изменения в активности этой системы приводят к накоплению высокотоксичных интермедиатов ПОЛ, нарушающих общий гомеостаз организма. К основным компонентам глутатионовой антипероксидной системы, являющейся частью общей антиоксидантной системы организма, относят глутатион, глутатионредуктазу, глутатионпероксидазу, глутатионтрансферазу [14], которые, при участии NADP, защищают клетки от пероксидного стресса.

За прошедшие годы установлено, что ключевым звеном деструкции клеточных биомембран, наряду с супероксид-анионом и гидроксильным радикалом, также является нитроксильный радикал (оксид азота, NO). Показано, что NO — универсальный медиатор

метаболизма и резкое изменение его генерации может привести к нарушению функциональной активности многих биосистем, в том числе способствовать инициации окислительного стресса. Разрушение структурной целостности клеточных мембран и накопление токсических продуктов, опасных для жизнедеятельности клетки, являются одними из причин развития токсического синдрома при формировании лекарственной гепатотоксичности.

Все нежелательные действия лекарственных средств на печень с патогенетической точки зрения можно подразделить на следующие варианты:

- токсические;
- реакции гиперчувствительности:
 - аллергические;
 - псевдоаллергические;
 - идиосинкратические.

Необходимо принимать во внимание, что в некоторых случаях механизмы повреждения печени могут сочетаться [17–19]. Также известно, что у детей реакции на лекарства развиваются редко, за исключением существенного превышения дозы препарата. У пожилых людей выведение лекарств из организма замедляется из-за уменьшения объема печеночной паренхимы и снижения в ней интенсивности кровотока. Отмечено также, что лекарственные поражения печени статистически достоверно чаще возникают у женщин.

Независимо от этиологии выделяют факторы риска, предрасполагающие к развитию печеночной токсичности [23, 24]:

- полиморфизм нуклеотидов;
- вирусные гепатиты;

- фоновые системные заболевания;
- воздействия окружающей среды (тяжелые металлы и диоксины);
- состояние питания.

Диагностика лекарственного поражения печени часто затруднена, и от врача требуется не только собрать анамнез пациента, но и хорошо ориентироваться в клинических и морфологических проявлениях поражения. Однако следует отметить, что лекарственный гепатит морфологически может представлять собой токсический гепатит, что создает для клиницистов определенные трудности в дифференциальной диагностике печеночной недостаточности.

Первый шаг к установлению диагноза лекарственного поражения печени — тщательный сбор информации о принимаемых препаратах, включая дозировку и длительность приема. Исключение вирусного, алкогольного, аутоиммунного гепатита и других патологических состояний требует выполнения комплекса лабораторных и инструментальных методов диагностики, при этом всегда необходимо помнить о возможности наложения действия лекарства на уже имеющееся заболевание печени.

Внедрение в клиническую практику прижизненной пункционной биопсии печени явилось важнейшим этапом современных представлений в оценке патоморфологических изменений, развивающихся при патологических состояниях. Наиболее информативен динамический морфологический контроль. Однако в повседневной практике ограничено число повторных биопсий печени и возникают трудности морфологической оценки биоптатов в связи с очень небольшим объемом исследуемого материала, порой не характеризующим изменения органа в целом.

С учетом того, что морфологическое исследование печени удастся провести далеко не всем больным с опухолями системы крови, анализ биохимических показателей с определенной долей вероятности позволяет уточнить уровень и ведущий механизм развития нарушений функции печени.

Успех лечения лекарственной гепатотоксичности определяется возможностью распознавания этиологического фактора, ведущего патогенетического механизма его развития и адекватно подобранной терапии. В большинстве случаев острых лекарственных поражений печени отмена «причинного» препарата — достаточное условие для обратного развития патологических изменений, что обуславливает особую важность точного дифференциального диагноза. Хронические поражения печени при отмене вызвавшего их препарата также нередко редуцируют или, по крайней мере, останавливаются в развитии, в связи с чем их прогрессирование диктует необходимость проведения тщательного дополнительного обследования в целях исключения других этиологических факторов. Задача врача существенно осложняется при развитии фульминантной печеночной недостаточности.

В табл. 1 приведены патогистологические варианты поражения печени, развивающиеся на фоне приема цитостатиков.

Большинство перечисленных поражений печени приводит к снижению активности S-аденозилметионин-синтетазы, что закономерно влечет за собой нарушения продукции адеметионина и биологических реакций.

Как отмечалось выше, врач нередко сталкивается с ситуацией, когда отмена гепатотоксичного препарата невозможна без создания непосредственной или отсроченной угрозы для жизни пациента. В данных случаях целесообразным представляется назначение лекарственных средств, обладающих защитным действием на клетки печени. В результате проведенных исследований стало очевидно, что важнейшую роль в преодолении гепатотоксичности играет незаменимая аминокислота метионин и ее биологически активный метаболит S-аденозин-L-метионин — SAME: AdoMet [25]. С точки зрения доказательной медицины к числу наиболее эффективных в этом отношении препаратов относится S-аденозил-L-метионин (адметионин (Гептрал)) (рис. 2).

SAME — важная метаболическая молекула, которая участвует в 3 типах реакций: трансметилировании, транссульфировании, аминокпропилировании и влияет на многочисленные клеточные функции. Является основным донором метильной группы, необходимым для метилирования нуклеиновых кислот, фосфолипидов, гистонов, биогенных аминов и белков. SAME также является прекурсором для синтеза полиаминов, которые необходимы для сохранения жизнеспособности и пролиферации клеток [26, 27].

К числу наиболее важных реакций адеметионин-зависимого **трансметилирования** относится синтез белков, гормонов, нуклеиновых кислот, фосфолипидов, нейромедиаторов (обеспечивается молекулярный транспорт, происходят восстановление текучести и поляризации клеточной мембраны, активности ферментных систем, деление и дифференцировка клеток, синтез желчи). В результате угнетения трансметилирования в мембранах гепатоцитов снижается содержание фосфолипидов, падает активность Na/K-АТФазы и других белков-переносчиков, что нарушает текучесть мембран, а также захват и выведение компонентов желчи.

Нарушение реакций **транссульфирования** уменьшает клеточные запасы тиолов и сульфатов (глутатиона — эндогенного пептида, таурина и др.), которые, как указывалось ранее, являются главными детоксицирующими субстанциями в отношении эндогенных и экзогенных токсинов, включая желчные кислоты, а также обладают выраженным антиоксидантным эффектом [28]. Недостаточность глутатиона и изменение активности глутатионтрансферазы снижают устойчивость печени к повреждающему действию свободных радикалов и других гепатотоксических воздействий [29]. Следствие их дефицита — гибель

Таблица 1. Патогистологические варианты поражения печени, развивающиеся на фоне приема цитостатиков

Table 1. Histological variants of cytostatic-induced liver injury

Гистология Histology	Лабораторные исследования Laboratory examination	Цитостатик Cytostatic drug
Гепатоцитарная дисфункция Клеточные поражения/некроз Hepatocytic dysfunction Cellular lesions/necrosis	АСТ, АЛТ, непрямой билирубин AST, ALT, indirect bilirubin	L-аспарагиназа Кармустин Цитарабин Этопозид 6-меркаптопурин Стрептозотоцин Митомидин L-asparaginase Carmustin Cytarabine Etoposide 6-mercaptopurine Streptozotocin Mitomycin
Внутрипеченочный холестаз Набухание эпителия желчных протоков Intrahepatic cholestasis Swelling of bile duct epithelium	ГГТП, общий билирубин GGTP, total bilirubin	6-меркаптопурин 6-mercaptopurine
Стеноз с развитием фиброза/цирроза Ожирение печеночных клеток Увеличение участков соединительной ткани (перегородок) Некроз гепатоцитов и их замещение соединительной тканью Stenosis with the development of fibrosis/cirrhosis Fatty degeneration of liver cells Increased connective tissue (septa) Necrosis of hepatocytes and their replacement by connective tissue	АСТ, АЛТ, ГГТП, альбумин, липопротеины, холинэстераза AST, ALT, GGTP, albumin, lipoproteins, cholinesterase	Метотрексат L-аспарагиназа Азатиоприн Ара-С Methotrexate L-asparaginase Azathioprine Ara-C
Доброкачественные и злокачественные опухоли печени, гиперплазия печеночных клеток Рак, аденома, фокально-узелковая гиперплазия, гипертрофия Benign and malignant liver tumors, hepatic cell hyperplasia Cancer, adenoma, focal nodular hyperplasia, hypertrophy	АЛТ, АСТ, билирубин, ГГТП, ЛДГ, холинэстераза ALT, AST, bilirubin, GGTP, LDH, cholinesterase	Андрогены Антиандрогены Эстрогены Гестаген Глюкокортикоиды Androgens Antiandrogens Estrogens Gestagen Glucocorticoids

Венозные окклюзии
Набухание эндотелия, тромбоз, ишемия, некроз, фиброз, портальная гипертензия, печеночная недостаточность
Venous occlusions
Endothelial swelling, thrombosis, ischemia, necrosis, fibrosis, portal hypertension, hepatic failure

Изменения печеночных параметров
Changes in hepatic parameters

6-тиогуанин
Митомидин С
6-меркаптопурин
Дакарбазин
Циклофосфамид
Цитарабин
6-thioguanine
Mitomycin C
6-mercaptopurine
Dacarbazine
Cyclophosphamide
Cytarabine

Примечание. АСТ – аспарагиновая трансаминаза; АЛТ – аланиновая трансаминаза; ГГТП – γ -глутамилтранспептидаза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Note. AST – aspartic transaminase; ALT – alanine transaminase; GGTP – γ -glutamyl transpeptidase; LDH – lactate dehydrogenase.

гепатоцитов и холангиоцитов при холестазах любого генеза.

Реакция **аминопропилирования** имеет отношение к процессам пролиферации гепатоцитов и регенерации печени (синтез полиаминов). В этих реакциях аминокислотная группа переносится на полиамины типа путресцина, спермина и спермидина, которые занимают существенное место в формировании рибосом.

В последние годы появились новые данные о гепатопротективном действии адеметионина. Установлено, что он способен вмешиваться в цитокиновый каскад и уменьшать продукцию TNF- α , стимулированную бактериальным липополисахаридом, а также усиливать синтез физиологического антагониста TNF- α – интерлейкина 10 [30, 31], ослабляя действие провоспалительных цитокинов, в первую очередь TNF- α . Известно об антидепрессивном действии адеметионина.

Развитие молекулярной биологии и генетики во многом прояснило механизмы опухолевой прогрессии, что позволило определить новые мишени лекарственной противоопухолевой терапии. Для многих таргетных препаратов удалось идентифицировать маркеры, определяющие их назначение для каждого конкретного пациента, что привело к повышению эффективности лечения, но не снизило частоту, тяжесть нежелательных явлений и изменило парадигму токсичности. Появились новые виды нежелательных явлений, связанные с механизмом действия этих препаратов. На сегодняшний день лечение опухолей системы крови имеет высокую эффективность. Это позволило в большинстве случаев надеяться на длительную ремиссию или даже полное излечение. Интенсифицируются режимы лечения, разрабатываются и внедряются новые классы препаратов (таргетная терапия, иммунотерапия). Однако поиск клинических и/или биологических маркеров, предсказывающих ответ на лечение и прогнозирующих токсичность для каждого конкретного пациента, является основой

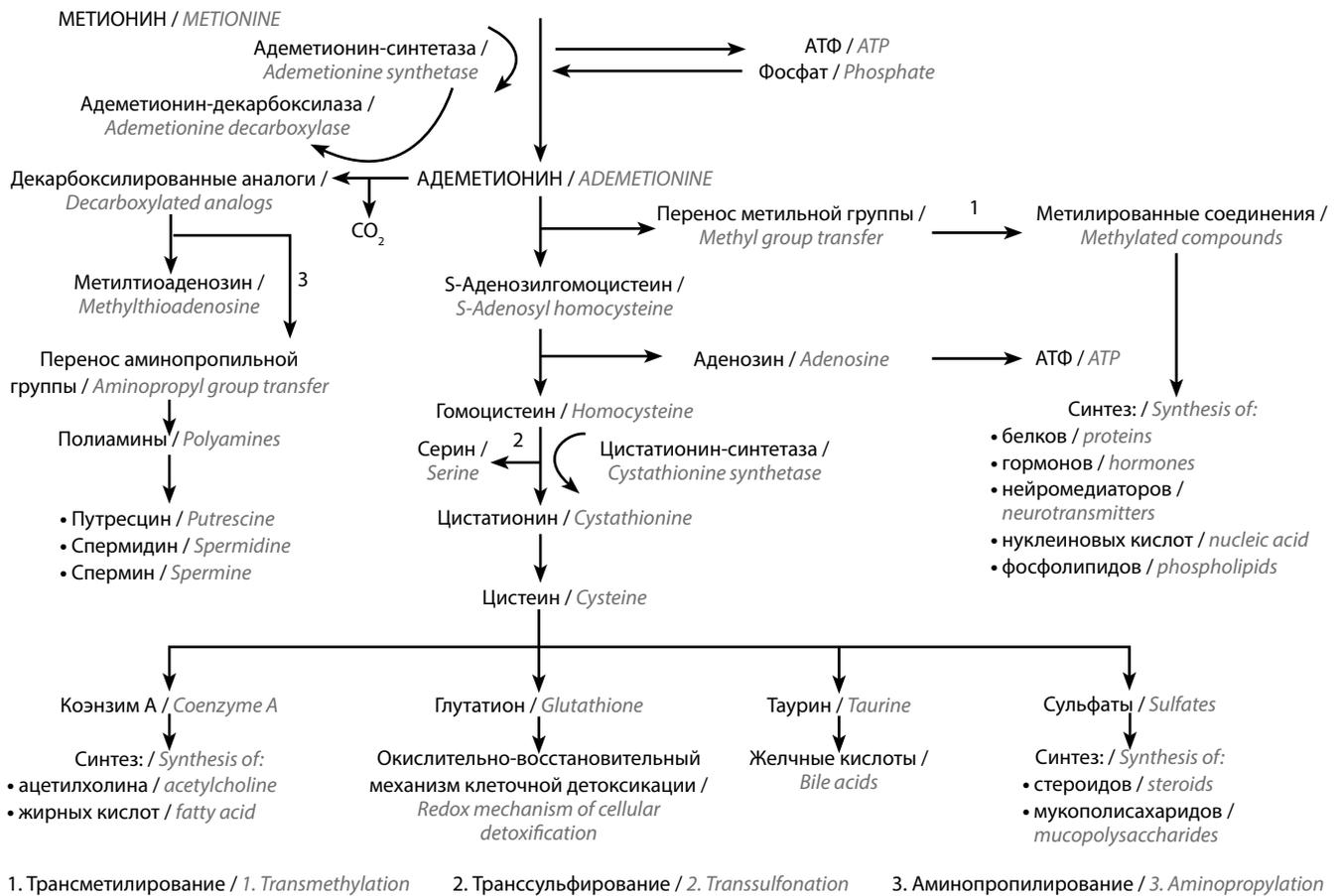


Рис. 2. Основные метаболические пути с участием Гептрала (адеметионина) (адаптировано из [32–34] с изменениями с разрешения авторов)
Fig. 2. Basic metabolic pathways involving Heptral (ademetionine) (adapted with modification from [32–34] with the permission of the authors)

противоопухолевой терапии. Несмотря на проводимые исследования и достигнутые результаты в создании системы персонализированного лечения онкологических больных, лекарственно-индуцированные поражения печени (ЛИПП) не теряют своей актуальности.

Многообразие биохимических процессов, протекающих при непосредственном участии адеметионина, послужило основанием к проведению клинических исследований в целях коррекции лекарственной печеночной токсичности при лечении больных с опухолью системы крови.

Цели исследования:

- охарактеризовать популяцию пациентов с хроническими заболеваниями печени при развитии ЛИПП вследствие химиотерапии;
- в этой популяции пациентов оценить эффективность терапии адеметионином;
- оценить проявления депрессивного состояния и астенического синдрома.

Материалы и методы

Были обследованы 45 больных с опухолями системы крови, которые имели печеночно-клеточную недостаточность. Анализировали данные пациентов, соответствующих следующим критериям:

- с хроническими заболеваниями печени при ЛИПП вследствие химиотерапии;
- с лабораторными и клиническими признаками внутрипеченочного холестаза (ВПХ).

В схемы лечения при лекарственной гепатотоксичности включали препарат Гептрал, который назначали до устойчивой нормализации функционального состояния печени. Режим лечения показан в табл. 2.

Для описания популяции пациентов с ЛИПП мы собирали демографические данные, уточняли основное заболевание печени у каждого пациента, а также анализировали диагностические критерии хронической болезни печени, обусловленной ЛИПП. Были оценены клинические признаки и симптомы холестаза (желтуха, зуд, слабость), а также проявления депрессивного состояния и астенического синдрома – настроение (легкой, средней и тяжелой степени), нормализация ритма сна, улучшение памяти, общее самочувствие. Изучены изменения следующих лабораторных показателей функции печени:

- сывороточный уровень общего билирубина;
- сывороточный уровень конъюгированного билирубина;
- сывороточный уровень щелочной фосфатазы (ЩФ);

Таблица 2. Режим лечения

Table 2. Treatment regimen

Препарат Drug	Фаза лечения Treatment phase	Путь введения Route of administration	Доза, мг Dose, mg	Продолжительность, нед Duration, week	Производитель Manufacturer
Гептрал Heptral	Вводная фаза Initial phase	Внутривенное или внутримышечное введение Intravenous or intramuscular injection	400–1200	~2	Hospira, S.P.A., Италия Hospira, S.P.A., Italy
Гептрал Heptral	Поддерживающая терапия Maintenance therapy	Таблетки для приема внутрь Oral tablets	800–1600	~4	Hospira, S.P.A., Италия Hospira, S.P.A., Italy

- сывороточный уровень γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП);
- сывороточный уровень аланиновой трансаминазы (АЛТ);
- сывороточный уровень аспарагиновой трансаминазы (АСТ).

Динамика лабораторных показателей, изменения от начального до последующих этапов были обобщены с указанием:

- исходного среднего значения;
- среднего значения для каждого этапа;
- изменений показателей от исходного среднего значения;
- изменений показателей от стандартного отклонения;
- медианы.

Статистические методы. Статистический анализ носил описательный, поисковый характер. Все конечные значения p рассматривались как описательные и поисковые. В качестве исходных значений рассматривались показатели, полученные до начала применения лекарственного препарата. Статистические критерии были двусторонними и имели 5 % уровень статистической значимости. Доверительные интервалы были двусторонними и определены с доверительной вероятностью 95 %.

Результаты

В табл. 3 представлена частота применения пациентами противоопухолевых препаратов.

Помимо противоопухолевых препаратов пациенты применяли кортикостероиды (38,4 %), антимикробные препараты (17,2 %), антиэметики (11,1 %). Были пациенты из группы риска: 21,2 % – курящие, 5,1 % употребляли алкоголь. Структура и частота заболеваний печени в данной популяции пациентов представлены на рис. 3. Среди них:

- ЛИПП – 45 (100 %) больных;
- ВПХ – 17,2 %;
- гепатит – 21,2 %:
 - хронический – 5 %;
 - вирусный – 9,1 %;
 - токсический – 7,1 %;
- холангит – 15,2 %.

Таблица 3. Частота использования противоопухолевых препаратов

Table 3. Frequency of anticancer drugs usage

Препарат Drug	Частота использования, % Frequency of use, %
Доксорубин Doxorubicin	40,4
Циклофосфамид Cyclophosphamide	38,3
Винкристин Vincristine	16,1
Этопозид Etoposide	13,1
Метотрексат Methotrexate	13,1
Цисплатин Cisplatin	11,1
Цитарабин Cytarabine	10,1
Ритуксимаб Rituximab	9
Бортезомиб Bortezomib	8
Прокарбазина гидрохлорид Procarbazine hydrochloride	5
Другие Other	1–4

Многие пациенты имели сочетанное поражение: ЛИПП и вирусный гепатит или другое.

При анализе полученных результатов выявлено, что основными показаниями для терапии Гептралом были: ЛИПП (85,9 %), ВПХ (17,2 %) и вирусный гепатит (4,0 %) (рис. 4).

Динамика лабораторных показателей при применении препарата Гептрал при ЛИПП и ВПХ представлена в табл. 4.

Исходно было выявлено повышение (по критериям CTC NCCN v. 4.0) уровней следующих показателей: общего билирубина, ЩФ – до I степени; ГГТП, АЛТ, АСТ – до II степени.

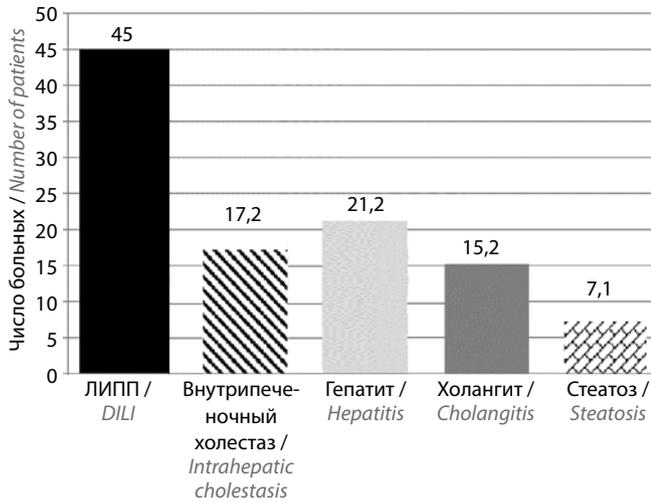


Рис. 3. Патологические процессы в печени на фоне противоопухолевой терапии (n = 45). ЛИПП – лекарственноиндуцированные поражения печени
Fig. 3. Pathological processes in the liver during anticancer treatment (n = 45). DILI – drug-induced liver injury

Снижение всех изученных лабораторных показателей относительно исходного уровня отмечено к 42-му дню наблюдения. Статистически значимые изменения были характерны для показателей общего билирубина, АЛТ и АСТ – на 14-й и 42-й дни, ГГТП – на 14-й день от начала терапии Гептралом.

Применение Гептрала при ЛИПП вследствие химиотерапии и ВПХ продемонстрировало следующие

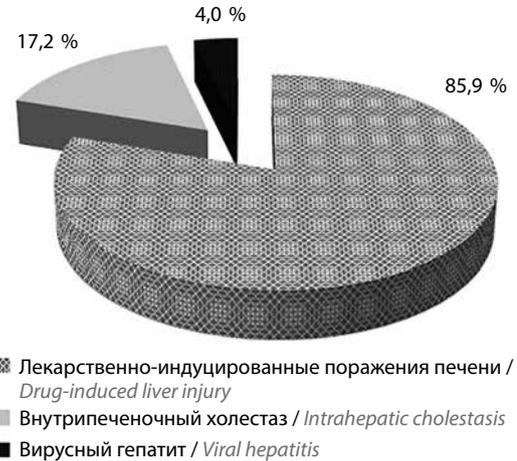


Рис. 4. Показания для назначения препарата Гептрал
Fig. 4. Indications for Heptral administration

клинические результаты. Через 6 нед от начала терапии Гептралом отмечалось улучшение клинического состояния пациентов, которое характеризовалось уменьшением или исчезновением симптомов ВПХ (желтухи, зуда, слабости) (табл. 5).

Снижение биохимических показателей, характеризующих синдром холестаза и цитолиза (положительная динамика показателей АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубина), сопровождалось улучшением самочувствия пациентов. При оценке депрессивного состояния и астенического синдрома отмечено, что важным

Таблица 4. Динамика лабораторных показателей при применении препарата Гептрал
Table 4. Dynamics of laboratory parameters during therapy with Heptral

Показатель Parameter	Норма Norm	Среднее значение Mean		
		исходно initially	на 14-й день on 14 th day	на 42-й день on 42 nd day
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, μmol/L	3,4–17,7	18,3	10,6 (p = 0,0001)	10,9 (p = 0,0006)
Конъюгированный билирубин, мкмоль/л Conjugated bilirubin, μmol/L	0–7,9	9,7	4,5 (p = 0,1435)	3,6 (p = 0,1892)
Щелочная фосфатаза, Ед/л Alkaline phosphatase, U/L	30–120	178,7	159,4 (p = 0,0725)	125,0 (p = 0,0614)
γ-глутамилтранспептидаза, Ед/л γ-glutamyl transpeptidase, U/L	У мужчин <55 У женщин <38 Male <55 Female <38	129,5	98,9 (p = 0,0094)	72,6 (p = 0,1435)
Аланиновая трансаминаза, Ед/л Alanine transaminase, U/L	У мужчин <34 У женщин <45 Male <34 Female <45	137,3	68,5 (p < 0,0001)	55,2 (p < 0,0001)
Аспарагиновая трансаминаза, Ед/л Aspartic transaminase, U/L	У мужчин <37 У женщин <31 Male <37 Female <31	103,3	49,7 (p < 0,0001)	41,0 (p < 0,0001)

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые изменения.
Note. Statistically significant changes are highlighted in bold.

Таблица 5. Изменение симптомов внутрипеченочного холестаза на фоне терапии Гептралом, n (%)

Table 5. Change in intrahepatic cholestasis symptoms during therapy with Heptral, n (%)

Симптом Symptom	Исходно (n = 45) Initially (n = 45)	На 14-й день (n = 35) On 14 th day (n = 35)	На 42-й день (n = 20) On 42 nd day (n = 20)
Желтуха Jaundice	8 (8,1)	6 (6,1)	3 (3,0)
Зуд Pruritus	24 (24,2)	7 (7,1)	6 (6,1)
Слабость Weakness	42 (42,4)	25 (25,3)	17 (17,2)

Примечание. Представлена процентная доля от числа включенных пациентов. У пациентов могло быть более одного симптома.

Note. The percentage of the included patients is presented. Patients could have had more than one symptom.

моментом является длительность терапии Гептралом: число пациентов без депрессивного настроения увеличилось на 14 и более на 42-й день после начала приема препарата. Продолжительность терапии способствовала уменьшению степени выраженности симптомов депрессии и астенического синдрома, увеличению доли пациентов без депрессивного настроения, что сопровождалось положительным эмоциональным настроением, исчезновением напряжения, апатии и заторможенности, нормализацией ритма сна или значительным уменьшением дневной сонливости, улучшением памяти (рис. 5). Такие же результаты получены большинством исследователей [16, 35].

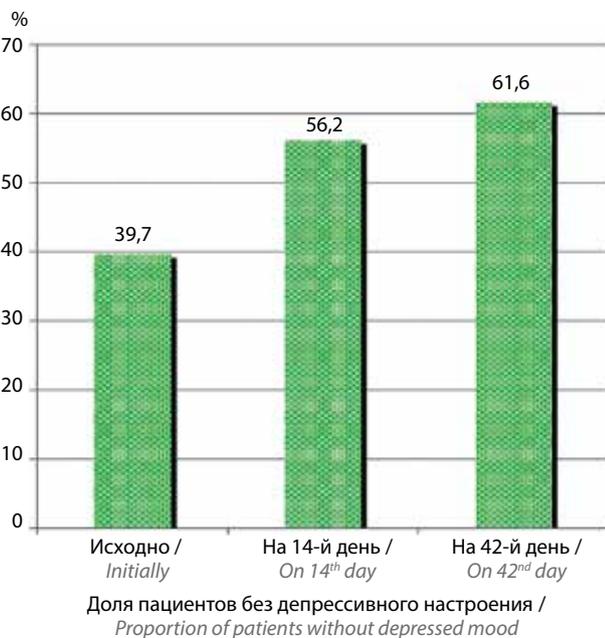


Рис. 5. Оценка депрессивного настроения на фоне приема препарата Гептрал

Fig. 5. Assessment of depressive mood during therapy with Heptral

Для установления взаимосвязи между биохимическими показателями и симптомами ВПХ на 42-й день в исследовании проведен корреляционный анализ Спирмена (табл. 6).

Таблица 6. Корреляционный анализ между биохимическими показателями на 42-й день

Table 6. Correlation analysis between biochemical parameters on the 42nd day

Показатель Parameter		Корреляционный анализ Спирмена на 42-й день Spearman's correlation analysis on the 42 nd day
Общий билирубин Total bilirubin	Конъюгированный билирубин Conjugated bilirubin	0,82 ($p < 0,0001$)
	ГГТП GGTP	0,59 ($p = 0,0121$)
ГГТП GGTP	АЛТ ALT	0,78 ($p = 0,0002$)
	АСТ AST	0,81 ($p < 0,0001$)
АЛТ ALT	АСТ AST	0,76 ($p < 0,0001$)

Примечание. ГГТП – γ -глутамилтранспептидаза; АЛТ – аланиновая трансаминаза; АСТ – аспарагиновая трансаминаза.

Note. GGTP – γ -glutamyl transpeptidase; ALT – alanine transaminase; AST – aspartic transaminase.

К 14-му и 42-му дням по сравнению с исходными лабораторными показателями отмечена положительная корреляционная зависимость между уровнями общего и конъюгированного билирубина, ГГТП и АЛТ, ГГТП и АСТ, АЛТ и АСТ (рис. 6).

На 42-й день положительная корреляционная зависимость выявлена между показателями общего билирубина и ГГТП, конъюгированного билирубина и ГГТП, ЩФ и ГГТП.

Оценена взаимосвязь между клиническими проявлениями ВПХ. Анализ показал статистически значимую ($p < 0,05$) корреляционную зависимость между:

- желтухой и зудом исходно и на 14-й день;
- желтухой и депрессивным настроением исходно;
- желтухой и слабостью исходно и на 14-й день;
- зудом и депрессивным настроением исходно и на 42-й день;
- слабостью и депрессивным настроением исходно, на 14-й и 42-й дни.

Были проанализированы лабораторные показатели и симптомы ВПХ, депрессивного состояния (табл. 7).

Выявлены следующие закономерности:

- снижение уровня конъюгированного билирубина связано с уменьшением депрессивного настроения;
- снижение уровней общего билирубина, АЛТ, АСТ связано с уменьшением желтухи;

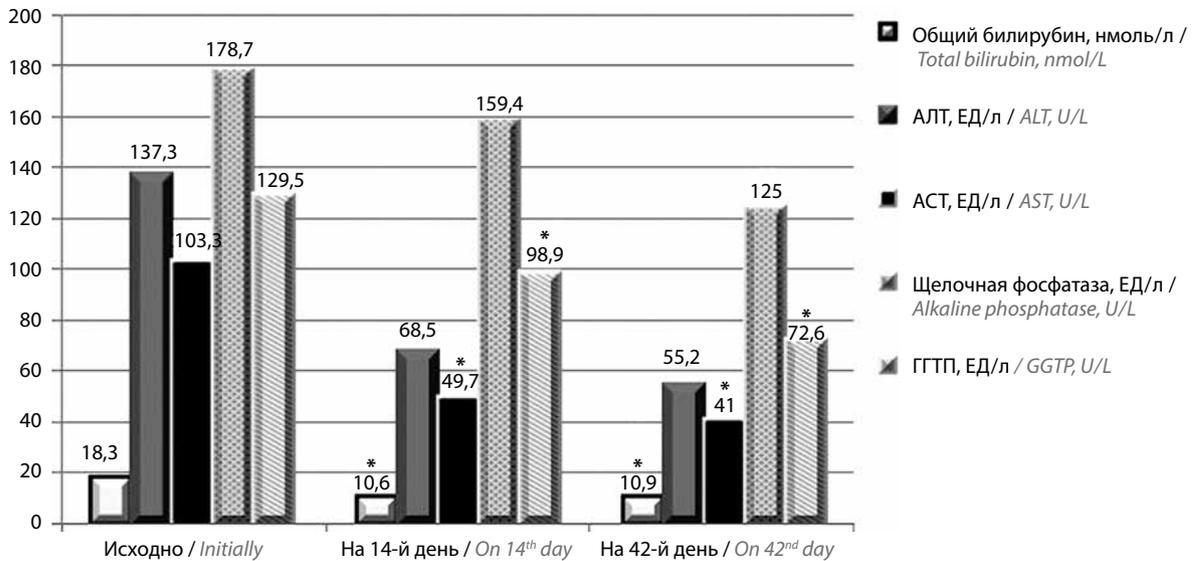


Рис. 6. Корреляционная зависимость между лабораторными показателями на 14-й и 42-й дни. АЛТ – аланиновая трансаминаза; АСТ – аспарагиновая трансаминаза; ГГТП – γ -глутамилтранспептидаза. * $p < 0,01$
Fig. 6. Correlation between laboratory parameters on 14th and 42nd days. ALT – alanine transaminase; AST – aspartic transaminase; GGTP – γ -glutamyl transpeptidase. * $p < 0,01$

- снижение уровня АЛТ связано с уменьшением таких симптомов, как слабость и депрессивное настроение.

У 20 больных с печеночно-клеточной недостаточностью изучены и проанализированы биохимические показатели, связанные с метаболизмом клетки, – процессы ПОЛ, содержание оксида азота (NO_x), нарушение детоксикационной способности печени по содержанию глутатиона и активности глутатион-S-трансферазы. Биохимические методы исследования метаболизма клетки представлены в табл. 8. Все измерения выполняли на автоматическом анализаторе Multiskan Spectrum (ThermoLabsystems). В работе использовали реактивы фирмы Sigma. Проводили мониторинг уровней трансаминаз, ГГТП, ЩФ, билирубина в сыворотке крови.

Все исследования проводили также в контрольной группе, которую составили 60 практически здоровых лиц. Их показатели приняты за норму. Оценивали:

- функциональные нарушения печени до лечения препаратом Гептрал;
- период восстановления функциональной способности печени.

Статистический анализ результатов исследования, связанных с метаболизмом клетки, выполняли с помощью программы Statistica 6 непараметрическим методом с использованием в зависимых группах критерия Вилкоксона, в независимых группах – U-критерия Манна–Уитни.

Обсуждение

Структурно-функциональные поражения печени являются распространенным и тяжелым осложнением противоопухолевой терапии [36–38]. Данное обстоятельство служит серьезным препятствием к достижению

Таблица 7. Взаимосвязь между лабораторными показателями, симптомами внутриспеченочного холестаза и депрессивным состоянием
Table 7. Correlation between laboratory parameters, symptoms of intrahepatic cholestasis and depression

Показатель Parameter	Симптом Symptom	p	
		на 14-й день on 14 th day	на 42-й день on 42 nd day
Дисперсионный анализ (ANOVA) Analysis of variance (ANOVA)			
Общий билирубин Total bilirubin	Желтуха Jaundice	0,0041	
АЛТ ALT			0,0023
АСТ AST		0,0359	0,0003
Конъюгированный билирубин Conjugated bilirubin	Депрессивное настроение Depressed mood	0,0081	
АЛТ ALT	Слабость Weakness	0,0093	
Корреляционный анализ Спирмена Spearman's correlation analysis			
АЛТ ALT	Депрессивное настроение Depressed mood	0,0135	

Примечание. АЛТ – аланиновая трансаминаза; АСТ – аспарагиновая трансаминаза.
Note. ALT – alanine transaminase; AST – aspartic transaminase.

Таблица 8. Методы определения показателей метаболизма клетки

Table 8. Methods for cell metabolism analysis

Показатель Parameter	Материал для исследования, единицы измерения Source, units	Метод определения Method
МДА MDA	Плазма крови, мкмоль/мл Blood plasma, $\mu\text{mol/mL}$	Метод основан на образовании окрашенного триметинового комплекса в результате реакции МДА с тиобарбитуровой кислотой [39] The method is based on colored trimethine complex formation as a result of MDA with thiobarbituric acid reaction [39]
Оксид азота (NO_x) Nitric oxide (NO_x)	Плазма крови, мкмоль/л Blood plasma, $\mu\text{mol/L}$	Метод основан на восстановлении нитрата до нитрита и измерении суммарного содержания метаболитов NO с помощью реактива Грисса [40] The method is based on the reduction of nitrate to nitrite and measurement of total NO metabolites content using the Griss reagent [40]
СОД SOD	Плазма крови, нг/мл Blood plasma, ng/mL	Иммуноферментный метод основан на фотометрии ферментного комплекса, образованного при связывании молекул СОД с пероксидным конъюгатом моноклональных антител [41] The immunoassay method is based on the photometry of enzyme complex formed by binding of SOD molecules to the peroxide conjugate of monoclonal antibodies [41]
Глутатион Glutathione	Эритроциты, мкмоль/мл эр. Erythrocytes, $\mu\text{mol/mL er.}$	Метод основан на реакции глутатиона с 5,5-дитио-бис(2-нитробензойной кислотой) в присутствии глутатионредуктазы и NADP [42] The method is based on the reaction of glutathione with 5,5-dithio-bis(2-nitrobenzoic acid) in the presence of glutathione reductase and NADP [42]
Глутатион- трансфераза Glutathione transferase	Эритроциты, мкмоль/мл эр/мин Erythrocytes, $\mu\text{mol/mL er./min}$	Метод основан на определении скорости образования конъюгатов глутатиона с 1-хлоро-2,4-динитробензолом в присутствии восстановленного глутатиона [43] The method is based on analyzing the formation rate of glutathione conjugates with 1-chloro-2,4-dinitrobenzene in the presence of reduced glutathione [43]

Примечание. МДА – малоновый диальдегид; СОД – супероксиддисмутаза.

Note. MDA – malondialdehyde; SOD – superoxide dismutase.

должного лечебного эффекта, поскольку определяет необходимость увеличения интервалов между курсами химиотерапии и снижения дозировки препаратов, вплоть до их полной отмены. В связи с этим изучение механизмов медикаментозных поражений печени и разработка на этой основе подходов к предупреждению и/или ограничению таких поражений являются одной из актуальных задач, имеющих отчетливое прикладное значение [44–47].

В настоящее время с появлением новых высокоэффективных противоопухолевых препаратов, изменений режимов лекарственной противоопухолевой терапии актуальность проблемы гепатотоксичности существенно возросла, так как тяжелые расстройства гепатобилиарной системы являются лимитирующим фактором в терапии злокачественных новообразований. Спектр клинических проявлений лекарственных поражений печени также достаточно широк: от бессимптомных кратковременных изменений биохимических тестов до длительной желтухи или даже тяжелой печеночной недостаточности [44].

Морфологическая картина гепатотоксичности при противоопухолевой терапии также достаточно вариабельна и проявляется обычно гепатоклеточными и холестатическими нарушениями [48]. Механизм гепатотоксичности противоопухолевых препаратов связывают с их прямым ингибирующим влиянием на

мультиферментную систему цитохром Р450-зависимых монооксигеназ и проявлением прооксидантной активности их метаболитов [45, 49–51]. Происходит активация ПОЛ. При этом избыточные свободные радикалы, воздействуя на мембраны всех клеток, вызывают в них структурные и биохимические изменения, приводящие к метаболическим нарушениям и функциональной несостоятельности органа [52, 53]. Следствием возникающих нарушений является развитие печеночной недостаточности со снижением детоксицирующей функции печени, способствующим длительному сохранению в крови высоких концентраций цитостатиков и их активных метаболитов, формируется «порочный круг» органических повреждений [7, 54]. Это способствует развитию токсических симптомов, которые ухудшают результаты лечения и снижают качество жизни больного.

Патогенетические механизмы повреждения печени многообразны, и все они характеризуются клеточным повреждением, сопровождающимся воспалительной реакцией, цитолизом и развитием фиброза. Анализ биохимических показателей позволяет уточнить уровень и ведущий механизм развития нарушений функции печени. В клинической практике именно измененные лабораторные показатели часто являются отправным пунктом для проведения дифференциальной диагностики и определения формы патологии

печени. На основании лабораторных показателей можно судить о тяжести патологического процесса в печени, прогнозировать течение заболевания, а также оценить эффективность проводимой терапии. Поскольку под воздействием лекарств чаще всего поражаются внутриклеточные органеллы, в первую очередь митохондрии, определенную помощь в диагностике может оказать оценка уровней таких ферментов, как АЛТ, АСТ, ГГТП и лактатдегидрогеназа. Клинико-морфологические сопоставления позволяют констатировать диспропорционально выраженные патологические изменения по сравнению с удовлетворительным общим состоянием пациента и умеренными сдвигами стандартных печеночных тестов. В большинстве случаев повреждения печеночной паренхимы доказательной базы в отношении эффективности применения различных групп лекарственных средств, претендующих на роль «спасителя гепатоцита», на сегодняшний день нет. В связи с этим логичным представлялось применение препарата Гептрал (S-адметионин) с хорошо изученным метаболизмом, регенерирующего антиоксидантную систему глутатиона и восстанавливающего структуру клеточных мембран [55].

При анализе полученных нами результатов у всех больных на фоне печеночной недостаточности обнаружены нарушения метаболических процессов (табл. 9). Период клинически значимых функциональных нарушений печени, характеризующихся синдромом холестаза и цитолиза (увеличением значений показателей АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубина и протромбинового времени), сопровождался пероксидным стрессом

Таблица 9. Показатели детоксикационной системы у больных до и после применения препарата Гептрал

Table 9. Parameters of detoxification system in patients before and after Heptral therapy

Показатель Parameter	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
NO, мкмоль/л NO, $\mu\text{mol/L}$	34,6 \pm 1,4	26,5 \pm 2,5*
СОД, нг/мл SOD, ng/mL	145,0 \pm 4,2	57,2 \pm 7,4*
МДА, мкмоль/мл MDA, $\mu\text{mol/mL}$	5,1 \pm 0,4	4,6 \pm 0,7*
Глутатион, мкмоль/мл эр. Glutathione, $\mu\text{mol/mL er.}$	1,2 \pm 0,06	1,5 \pm 0,07*
Глутатион-S-трансфераза, мкмоль/мл эр/мин Glutathione-S-transferase, $\mu\text{mol/mL er./min}$	0,5 \pm 0,03	0,8 \pm 0,02*

* $p < 0,01$ по сравнению с показателями до лечения.

Примечание. МДА – малоновый диальдегид; СОД – супероксиддисмутаза.

* $p < 0.01$ compared to the values before treatment.

Note. MDA – malondialdehyde; SOD – superoxide dismutase.

и нарастанием признаков синдрома эндогенной интоксикации.

Исследования ферментативной системы антиоксидантной защиты показали повышение содержания супероксиддисмутазы (СОД) в 3 раза ($p < 0,01$) по сравнению с нормальными значениями. Изменения, связанные с процессами пероксидации, сопровождались накоплением токсических продуктов. В частности, исследование содержания малонового диальдегида (МДА) свидетельствует, что у большинства больных (75 %) уровень этого метаболита в 1,5–1,8 раза выше, чем в норме ($p < 0,01$). Имеются многочисленные публикации, указывающие на повышение содержания МДА как промежуточного продукта свободнорадикального окисления при интенсификации окислительного стресса, что способствует развитию эндогенной интоксикации организма. Выявленные корреляции повышения содержания МДА со степенью интоксикации организма позволили ученым предложить термин «индекс присутствия реактивных разновидностей кислорода», а МДА назвать маркером липидной пероксидации и повреждения тканей [29].

При исследовании содержания NO оказалось, что в сыворотке крови большинства обследованных больных (68,1 %) при лекарственной гепатотоксичности его уровень достоверно повышен. Установлено, что NO, продуцируемый NO-синтазой (NOS), функционирует в биосистемах как высокоэффективный регулятор метаболизма. При ряде физиологических и патофизиологических воздействий, влияющих на печень, в гепатоцитах экспрессируется ген индуцибельной NOS. Индуцированный в печени синтез NO существенным образом влияет на функции гепатоцитов. Кроме этого, NO_x играет важную роль в регуляции патофизиологических механизмов развития эндотоксикоза, инициируя образование активированных кислородных метаболитов при окислительном стрессе [56]. Это сопровождается накоплением токсических продуктов пероксидации и повышением уровня МДА в организме. Вместе с тем при сравнительном анализе изучаемых показателей выяснилось, что одновременно с высоким уровнем NO в сыворотке крови больных повышено содержание СОД. Это указывает на существенные расстройства регуляторных процессов свободнорадикального окисления. Данные изменения отражаются на состоянии детоксикационной системы организма онкологического больного.

Исследования показателей системы глутатиона для оценки степени эндотоксикоза вызывают особый интерес. Участвуя в обезвреживании перекисей и гидроксильных радикалов, глутатион оказывает непосредственное влияние на развитие окислительного стресса, выступая эффективной ловушкой свободных радикалов [29], играя существенную роль в детоксикационных процессах. Кроме этого, имеются сведения о важной роли глутатиона при взаимодействии с глутатион-S-трансферазой в детоксикации ксенобиотиков

[14]. В эритроцитах обследованных онкологических больных при развитии лекарственной гепатотоксичности уровень глутатиона был на 30 % ниже нормы, а активность глутатион-S-трансферазы была снижена в среднем на 20 %.

Полученные результаты свидетельствуют о несомненном участии ПОЛ – антиоксидантной системы и системы глутатиона в реализации компенсаторных возможностей организма при развитии лекарственной гепатотоксичности. Расстройства регуляции окислительно-восстановительных процессов закономерно ведут к повреждению гепатоцитов продуктами ПОЛ, нарушению их функции и гибели. В связи с этим логичным представляется применение препарата, регенерирующего антиоксидантную систему глутатиона и восстанавливающего структуру клеточных мембран.

Применение адеметионина при лекарственной гепатотоксичности продемонстрировало значимые результаты. Показатели NO и СОД у большинства пациентов значительно снижались и практически соответствовали норме. Также наблюдалась нормализация показателей системы глутатиона (см. табл. 9). Одним из механизмов защитного действия Гептрала является повышение синтеза глутатиона. Существует мнение, что адеметионин подавляет спиртовое и липидное окисление главным образом посредством хелатообразования Fe^{2+} и подавления самоокисления Fe^{2+} . Возможно, в этом и состоит важный механизм, посредством которого адеметионин оказывает защитное воздействие на клетку и снижает окислительный стресс в биологических системах.

Проведенный анализ показал, что улучшение лабораторных показателей сопровождается исчезновением клинических симптомов ЛИПП и ВПХ. Это подтверждено и значимыми статистическими корреляциями между ними. Полученные данные указывают на эффективность применения адеметионина для восстановления функциональных свойств гепатоцитов. Среди биохимических показателей наиболее выраженной редукции при применении адеметионина подвержены ЩФ и ГГТП – маркеры синдрома холестаза. Кроме этого, существенно снижались концентрация сывороточного билирубина и активность (хотя и в меньшей степени) АЛТ и АСТ. Положительное влияние на клинические и биохимические показатели адеметионин оказывал также при состояниях, характеризующихся развитием острого ВПХ, таких как холестатические варианты вирусного и лекарственного гепатитов. Клинический и биохимический эффекты, как правило, сохранялись на протяжении нескольких месяцев после завершения курса терапии.

Установленным показанием для назначения Гептрала является наличие симптомов депрессии [57]. Он обладает стабилизирующим действием на нейротрансмиттеры. Антидепрессантное действие проявляется постепенно, начиная с конца 1-й недели лечения, и становится стабильным через 2 нед приема препарата. В нашем

исследовании было отмечено увеличение числа пациентов без депрессивного настроения за 6-недельный период лечения. Многофункциональность Гептрала делает значимым его применение в клинической практике.

Заключение

Развитие ЛИПП в период противоопухолевой терапии выступает серьезным нежелательным явлением, отрицательно влияющим на эффективность проводимого лечения и качество жизни пациента. Низкая предсказуемость большинства гепатотоксических реакций на лекарственные средства существенно осложняет возможность их предотвращения. Безусловно, при назначении того или иного препарата врач должен быть осведомлен о вероятности развития нежелательных явлений, что повышает эффективность их контроля. К сожалению, не всегда лекарство, оказывающее неблагоприятное влияние на печень, возможно отменить или заменить другим, более безопасным. Рациональным выходом из сложившейся ситуации может быть назначение препаратов с гепатопротективными свойствами, предшествующее или сопровождающее применение потенциально гепатотоксических средств.

Рациональные подходы к коррекции нарушений метаболических процессов в печени – реальный путь к повышению эффективности лечения и улучшению качества жизни больных с опухолями системы крови. Поскольку в настоящее время одной из основных составляющих реформы российского здравоохранения являются реорганизация системы лекарственного обеспечения и оптимизация диагностики, необходимо отметить важную экономическую составляющую поддерживающей терапии. Полученные результаты послужили основой для разработки программ поддерживающей терапии в целях предупреждения и уменьшения печеночной токсичности при лечении таких пациентов. Был разработан алгоритм профилактики и лечения функциональных нарушений печени [57].

Схема применения адеметионина (Гептрала) предусматривает двухэтапный курс лечения. На первом этапе препарат вводят внутривенно капельно или струйно медленно в дозе 800 мг/сут однократно в течение 2–3 нед, возможен внутримышечный путь введения. Затем больного переводят на пероральный прием Гептрала по 800 мг дважды в день в течение 2–4 нед и более. Следует отметить, что назначение адеметионина патогенетически обоснованно при затяжном течении лекарственного гепатита даже в отсутствие клинико-биохимического синдрома холестаза. В целях повышения биодоступности рекомендуется принимать препарат между приемами пищи. Максимальный курс лечения не ограничен. Больным с хронической печеночной недостаточностью в период клинико-гематологической ремиссии необходимо принимать курсовые дозы Гептрала (400–800 мг/сут, продолжительность курса – 30 дней, при необходимости возможно продление или повторение курса).

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):85–115. [Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L. et al. Drug-induced liver injuries (clinical guidelines for physicians). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology 2019;29(1):85–115. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131.
- Azad A., Chang P., Deepika D. et al. Real world experience of drug induced liver injury in patients undergoing chemotherapy. *J Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;2(3):18. DOI: 10.21767/2575-7733.1000047.
- Groeneweg M., Quero J.C., De Bruijn I. и др. Хроническая печеночная недостаточность. Влияние субклинической печеночной энцефалопатии на качество жизни. МБГ 2000;(3). [Groeneweg M., Quero J.C., De Bruijn I. et al. Chronic liver failure. Impact of subclinical hepatic encephalopathy on quality of life. *MBG* 2000;(3). (In Russ.)].
- Andrade R.J., Aithal G.P., Björnsson E.S. et al. EASL Clinical Practice Guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019;70(6):1222–61. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
- Ricart A.D. Drug-induced liver injury in oncology. *Ann Oncol* 2017;28(8):2013–20. DOI: 10.1093/annonc/mdx158.
- Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2020;174(2):29–54. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Hlynova O.V. et al. Medicinal liver damage in adults. *Ekspериме́nta' naya i klinicheskaya gastroenterologiya* = Experimental and Clinical Gastroenterology 2020;174(2):29–54. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54.
- Lindros K.D. Zonation of cytochrome P-450 expression. Drug metabolism and toxicity in liver. *Gen Pharmacol* 1997;28(2):191–6. DOI: 10.1016/s0306-3623(96)00183-8.
- Горожанская Э.Г., Ларионова В.Б., Зубрихина Г.Н. и др. Роль глутатионзависимых пероксидаз в регуляции утилизации липопероксидов в злокачественных опухолях. Биохимия 2001;66(2):273–8. [Gorozhanskaya E.G., Larionova V.B., Zubrikhina G.N. et al. The role of glutathione-dependent peroxidases in the regulation of lipoperoxide utilization in malignant tumors. *Biokhimiya* = Biochemistry 2001;66(2):273–8 (In Russ.)].
- Wang L., Gloves J., Hepburn M., Bowen D. 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* 2000;85(6):573–9.
- Франциянц Е.М., Сидоренко Ю.С., Розенко Л.Я. Перекисное окисление липидов в патогенезе опухолевой болезни. Ростов-на-Дону: Издательство Ростовского университета, 1995. 176 с. [Frantsiyants E.M., Sidorenko Yu.S., Rozenko L.Ya. Lipid peroxidation in the pathogenesis of tumor disease. *Rostov-on-Don: Rostov University Publishing House*, 1995. 176 p. (In Russ.)].
- Патофизиология фиброгенеза и стратегия антифиброзной терапии при хронических заболеваниях печени. Доступно по: <http://www.gastroportal.ru> (дата обращения 17.02.2016). [Fibrogenesis pathophysiology and antifibrotic therapy in chronic liver diseases. Available at: <http://www.gastroportal.ru> (access date 17.02.2016). (In Russ.)].
- Malhi H., Gores G.J. Cellular and molecular mechanisms of liver injury. *Gastroenterology* 2008;134(6):1641–54. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.002.
- Gitlin N. Subclinical portal-systemic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 1988;83(1):8–11.
- Glutathione metabolism and physiological functions. Ed.: J. Vina. Boston, 1990. 378 p.
- Kazis L.E. Health outcome assessments in medicine: history, applications and new directions. *Adv Intern Med* 1991;36:109–30.
- Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А. Адеметионин в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор. *Терапевтический архив* 2019;91(2):8–142. [Raikhelson K.L., Kondrashina E.A. Ademethionine in the treatment of fatigue in liver diseases: a systematic review. *Terapevticheskiy arhiv* = Therapeutic Archive 2019;91(2):8–142. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000130.
- Никитин И.Г., Сторожак Г.И., Буверов А.О. Лекарственные поражения печени. В кн.: *Болезни печени и желчевыводящих путей*. Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: М-Вести, 2005. С. 217–223. [Nikitin I.G., Storozhak G.I., Bueverov A.O. Drug-induced liver injury. In: *Diseases of the liver and biliary tract*. Ed.: V.T. Ivashkin. Moscow: M-Vesti, 2005. Pp. 217–223. (In Russ.)].
- Cassaval R.J., Lancaster D.J. Hypersensitivity syndrome associated with azithromycin. *Am J Med* 2001;110(4):330–1. DOI: 10.1016/s0002-9343(00)00724-5.
- Lee W. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003;349(5):474–85. DOI: 10.1056/NEJMra021844.
- Anstee Q.M., Wright M., Goldin R., Thursz M.R. Parenchymal extinction: coagulation and hepatic fibrogenesis. *Clin Liver Dis* 2009;13(1):117–26. DOI: 10.1016/j.cld.2008.09.013.
- Казюлин А.Н., Вельшер Л.З., Королева И.А. Проблемы гепатотоксичности при проведении химиотерапии онкологических заболеваний и методы ее коррекции. *Фарматека* 2010;(17):82–90. [Kazyulin A.N., Velsher L.Z., Koroleva I.A. Hepatotoxicity problems during chemotherapy of oncological diseases and methods of its correction. *Farmateka* 2010;(17):82–90. (In Russ.)].
- Desmet V., Gerber M., Hoofnagle J.H. и др. Классификация хронической гепатита: диагностика, определение степени тяжести и стадии течения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 1995;5(2):38. [Desmet V., Gerber M., Hoofnagle J.H. et al. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, determination of the severity and stage of the course. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology 1995;5(2):38. (In Russ.)].
- Anstee Q.M., Daly A.K., Day C.P. Genetics of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2011;31(2):128–46. DOI: 10.1055/s-0031-1276643.
- Plauth M., Cabre E., Riggio O. et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr* 2006;25(2):285–94. DOI: 10.1016/j.clnu.2006.01.018.
- Lieber C.S. S-adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders. *Am J Clin Nutr* 2002;76(5):1183S–7S. DOI: 10.1093/ajcn/76/5/1183S.
- Vincenzi B., Russo A., Terenzi A. et al. The use of SAME in chemotherapy-induced liver injury. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;130:70–7. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.06.019.
- Lu S.C. S-adenosylmethionine. *Int J Biochem Cell Biol* 2000;32(4):391–5. DOI: 10.1016/s1357-2725(99)00139-9.
- Kuntz E., Kuntz H. D. *Hepatology. Principles and practice*. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin, 2006. Pp. 542–562.
- Hultqvist M., Hegbrant J., Nilsson-Thorell C. et al. Plasma concentrations of vitamin C, vitamin E and/or malondialdehyde is markers of oxygen free radical production during hemodialysis. *Clin Nephrol* 1997;47(1):37–46.
- Martinez-Chantar M.L., Garsia-Trevijano E.R., Latasa M.U. et al. Importance of a deficiency in S-adenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis

- of the liver injury. *Am J Clin Nutr* 2002;76(5):1177S–82S.
DOI: 10.1093/ajcn/76/5.1177S.
31. Song Z., Barve S., Chen T. et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) modulates endotoxin stimulated interleukin-10 production in monocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;284(6):G949–55.
DOI: 10.1152/ajpgi.00426.2002.
 32. Friedel H.A., Goa K.L., Benfield P. S-adenosyl-L-methionine. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in liver dysfunction and affective disorders in relation to its physiological role in cell metabolism. *Drugs* 1989;38(3):389–416.
DOI: 10.2165/00003495-198938030-00004.
 33. Vendemiale G., Altomare E., Trizio T. et al. Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1989;24(4):407–15.
DOI: 10.3109/00365528909093067.
 34. Bottiglieri T., Chary T.K., Laundry M. et al. Transmethylation in depression. *Ala J Med Sci* 1988;25(3):296–301.
 35. Santini D., Vincenzi B., Massacesi C. et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. *Anticancer Res* 2003;23(6D):5173–9.
 36. Грек О.Р., Мишенина С.В., Пупышев А.Б. Протективное действие энтеросгеля на лизосомы печени крыс при введении комплекса цитостатических препаратов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2002;134(10):413–7. [Grek O.R., Mishenina S.V., Pupyshov A.B. Protective effect of enterosgel on rat liver lysosomes after administration of a cytostatic drugs complex. *Bulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2002;134(10):413–7. (In Russ.)].
 37. Молодых О.П., Лушникова Е.Л., Клишников М.Г., Непомнящих Л.М. Структурная реорганизация печени крыс при цитотоксическом действии доxorубина. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2006;141(5):579–85. [Molodykh O.P., Lushnikova E.L., Klinnikov M.G., Nepomnyashchikh L.M. Structural reorganization of rat liver after cytotoxic effect of doxorubicin. *Bulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2006;141(5):579–85. (In Russ.)].
 38. Ramadori G., Cameron S. Effects of systemic chemotherapy on the liver. *Ann Hepatol* 2010;9(2):133–43.
 39. Uchyama M., Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem* 1978;86(1):271–8.
DOI: 10.1016/0003-2697(78)90342-1.
 40. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Метод определения нитрита/нитрата (NO_x) в сыворотке крови. *Биомедицинская химия* 2004;50(1):79–85. [Golikov P.P., Nikolaeva N.Yu. Method for nitrite/nitrate (NO_x) determination in serum. *Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical chemistry* 2004;50(1):79–85. (In Russ.)].
 41. Porstmann T., Wietschke R., Jahn S. et al. A rapid and sensitive enzyme immunoassay for Cu/Zn superoxide dismutase with polyclonal and monoclonal antibodies. *Clin Chim Acta* 1988;171(1):1–10.
DOI: 10.1016/0009-8981(88)90285-9.
 42. Tietze F. Enzymic method for quantitative determination of nanogram amounts of total and oxidized glutathione; applications to mammalian blood and other tissues. *Anal Biochem* 1969;27(3):502–22.
DOI: 10.1016/0003-2697(69)90064-5.
 43. Habig W., Jakoby W. Assays for differentiation of glutathione S-transferases. *Methods Enzymol* 1981;77:398–405.
DOI: 10.1016/s0076-6879(81)77053-8.
 44. Куркумов И.А. Лекарственное поражение печени при лечении онкогематологических заболеваний. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика* 2010;3(1):60–7. [Kurkumov E.A. Drug-induced liver injury during treatment of hematological malignancies. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamentalnye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice* 2010;3(1):60–7. (In Russ.)].
 45. Богуш Т.А., Богуш Е.А., Дурнов Л.А., Сыркин А.Б. Снижение токсичности и повышение эффективности противоопухолевой химиотерапии путем коррекции активности монооксигеназы печени: от эксперимента – в клинику. *Вестник РАМН* 2002;(1):37–42. [Bogush T.A., Bogush E.A., Durnov L.A., Syrkin A.B. Reducing toxicity and increasing efficacy of antitumor chemotherapy by correcting liver monooxygenases activity: from experiment to clinic. *Vestnik RAMN = RAMS Bulletin* 2002;(1):37–42. (In Russ.)].
 46. Pessaux P. Chemotherapy's hepatotoxicity: what is the impact on surgery? *J Chir (Paris)* 2010;147(1):7–11.
DOI: 10.1016/S0021-7697(10)70002-8.
 47. Rubbia-Brandt L. Hepatic lesions induced by systemic chemotherapy for digestive cancer. *Ann Pathol* 2010;30(6):421–5.
DOI: 10.1016/j.annpat.2010.09.008.
 48. Bak M., Czerniak M., Kicinska-Krogulska M. et al. Toxic liver injuries – a current view on pathogenesis. Part I. *Med Pr* 2011;62(1):47–55.
 49. Микуляк Н.И., Кинзирская Ю.А. Экспериментальное изучение показателей перекисного окисления липидов при воздействии доxorубина и мексидола. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета* 2011;(1):101–3. [Mikulyak N.I., Kinzirskaia Yu.A. Experimental study of lipid peroxidation parameters after influence of doxorubicin and mexidol. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Volgograd State Medical University* 2011;(1):101–3. (In Russ.)].
 50. Непомнящих Г.И., Дюбанова Г.А., Непомнящих Д.Л. и др. Универсальные структурные маркеры гепатотоксического воздействия лекарственных препаратов. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук* 2008;(6):86–92. [Nepomnyashchikh G.I., Dyubanova G.A., Nepomnyashchikh D.L. et al. Universal structural markers of hepatotoxic effects of drugs. *Bulleten Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences* 2008;(6):86–92. (In Russ.)].
 51. Stankiewicz A., Skrzydlewska E., Makiela M. Effects of amifostine on liver oxidative stress caused by cyclophosphamide administration to rats. *Drug Metabol Drug Interact* 2002;19(2):67–82.
DOI: 10.1515/dmdi.2002.19.2.67.
 52. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс: прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006. 556 с. [Menshchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K. et al. Oxidative stress: prooxidants and antioxidants. Moscow: Slovo, 2006. 556 p. (In Russ.)].
 53. Jaeschke H. Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury: present concepts. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26(Suppl 1):173–9.
DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06592.x.
 54. McDonnell M.E., Braverman L.E., Patel K.P. et al. Drug – related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354(20):2191–3.
DOI: 10.1056/NEJMc060733.
 55. Mato J.M., Corrales F.J., Lu S.C., Avila M.A. S-adenosylmethionine; a control switch that regulates liver function. *FASEB J* 2002;16(1):15–26.
DOI: 10.1096/fj.01-0401rev.
 56. Зубрихина Г.Н., Горожанская Э.Г., Добровольская М.М., Матвеева И.И. Оксид азота и супероксиддисмутазы при интенсивной химиотерапии онкологических больных. *Вестник интенсивной терапии* 2007;(2):14–8. [Zubrikhina G.N., Gorozhanskaya E.G., Dobrovol'skaya M.M., Matveeva I.I. Nitric oxide and superoxide dismutase in intensive chemotherapy of cancer patients. *Vestnik intensivnoy terapii = Bulletin of Intensive care* 2007;(2):14–18. (In Russ.)].
 57. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RASSC). Под ред. М.И. Давыдова. 2-е издание, переработанное и дополненное. М.: АБВ-пресс, 2018. 224 с. [Clinical guidelines for supportive care in oncology. Russian Society of Supportive Care in Oncology (RASSC). Ed.: M.I. Davydov. 2nd edn., revised. Moscow: ABV-press, 2018. 224 p. (In Russ.)].

Вклад авторов

В.Б. Ларионова: разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи, окончательное одобрение статьи;

А.В. Снеговой: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных литературы и их интерпретация, редактирование статьи.

Authors' contributions

V.B. Larionova: concept and design development, article writing, final approval of the article;

A.V. Snegovoy: concept and design development, collection of literature data and their interpretation, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Б. Ларионова / V.B. Larionova: <https://orcid.org/0000-0002-4614-606X>

А.В. Снеговой / A.V. Snegovoy: <https://orcid.org/0000-0002-0170-5681>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.