

гепатотоксичности. Лекарственное вещество или его метаболит могут оказаться гаптеном для белков печеночной паренхимы, вызывая ее иммунное повреждение [2, 4, 5, 6]. В целом лекарственные средства могут вызывать поражение печени вследствие как прямого токсического (обычно предсказуемого и дозозависимого), так и токсико-иммунологического (идиосинкразического), или аллергического, типов воздействий [1, 4, 5].

Физико-химическими механизмами ГТ являются: 1) активация свободнорадикальных процессов; 2) повреждение плазматической и цитоплазматической мембран; 3) нарушение функций митохондрий; 4) нарушение внутриклеточного ионного гомеостаза; 5) дизагрегация рибосом и эндоплазматического ретикулума [1].

Роль различных органелл клетки определяет клиническую картину поражения печени (рис. 2) [3]. Высокоэнергетические реакции, включая ферменты цитохрома Р 450, способствуют ковалентному связыванию лекарственного средства с внутриклеточными протеинами, внутриклеточная дисфункция приводит к потере ионных градиентов, сниже-

нию уровня АТФ, деструкции актина, набуханию и распаду клеток (фрагмент 2А).

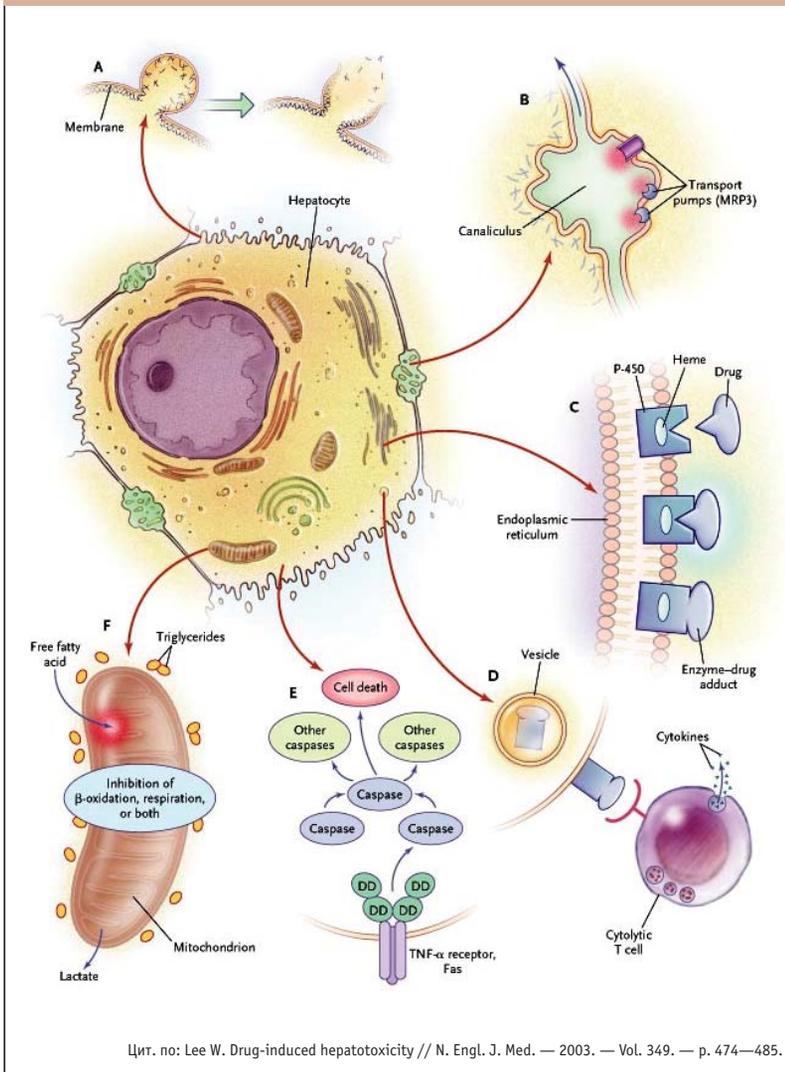
Лекарства, которые поражают транспортные белки каналикулярных мембран, могут остро остановить отток желчи. Так, некоторые лекарства, например, связываются транспортными протеинами желчных солей или инактивируют эти белки. Данный процесс вызывает холестаза, который, однако, не приводит к выраженному повреждению гепатоцитов (фрагмент 2В). Генетические дефекты транспортных белков, например белок мультилекарственной резистентности 3 в комбинации с гормонами, могут способствовать развитию холестаза во время беременности или во время лечения эстроген-содержащими препаратами. При смешанных формах поражения печени комбинированная недостаточность каналикулярных насосов и других внутриклеточных процессов позволяет накапливаться токсичным желчным кислотам, вызывая вторичное повреждение гепатоцитов. Если клетки желчных протоков повреждаются в результате длительного или постоянного холестаза, данное нарушение получило название «синдром исчезающего желчного протока».

Лекарственные вещества являются сравнительно небольшими молекулами и обычно не вызывают иммунный ответ, но они могут связываться с ферментами, и образующиеся комплексы мигрируют на поверхность гепатоцита и индуцируют образование антител или цитотоксические Т-клеточные реакции. Вторичный цитокиновый ответ вызывает воспаление и дополнительную ЛГТ, опосредованную нейтрофилами, которые выделяют протеазы и активные радикалы кислорода. Имуноопосредованное повреждение печени сопровождается апоптозом, который приводит к гибели клеток под действием внутриклеточных каспаз (фрагмент 2С и 2D). Вторичный цитокиновый ответ может стать причиной воспаления и дополнительной нейтрофилопосредованной гепатотоксичности.

Апоптоз гепатоцитов может развиваться за счет иммуноопосредованного механизма, за счет путей фактора некроза опухоли (ФНО) и Fas со сморщиванием клеток и фрагментацией хроматина ядра (фрагмент 2Е). Проапоптотические рецепторы ферментов, активированные лекарственными средствами, конкурируют с защитными путями выживания клетки, и баланс этого динамического взаимодействия может сместиться в сторону или против дальнейшего повреждения клетки.

Тем не менее существуют и другие пути повреждения гепатоцитов, при повреждении под действием лекарственного средства митохондрий. Когда лекарственные средства связываются или иным образом поражают ферменты цикла Кребса или митохондриальную ДНК, развивается оксидативный стресс с развитием анаэ-

Рисунок 2. Механизмы поражения гепатоцитов при лекарственной ГТ



Цит. по: Lee W. Drug-induced hepatotoxicity // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — p. 474—485.

робного метаболизма, молочно-кислого ацидоза и накоплением триглицеридов (внутриклеточный микровезикулярный жир) (фрагмент 2F). Стеатогепатит обычно ассоциируется со злоупотреблением алкоголем, но он также может развиваться на фоне приема лекарственных средств.

Другие клетки печени также могут быть мишенью для лекарственного поражения или служить в качестве модуляторов зарождающейся реакции. Например, клетки Купфера активируют цитокины, которые могут усилить повреждение. Звездчатые клетки или макрофаги могут способствовать возникновению или прогрессии фиброза, формированию гранулем. Лекарственные средства могут повреждать синусоидальные эндотелиальные клетки, данный процесс может привести к веноокклюзионной болезни. Морфологические проявления лекарственных поражений печени многообразны и описаны в большом числе работ [1, 3, 7, 4, 5, 8, 9, 10 и др.].

■ MORFOЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ:

Острый, хронический гепатит (некрозы гепатоцитов, интралобулярная и/или портальная инфильтрация)

Статины: симвастатин. Нейролептики: хлорпромазин, аминазин. Противотуберкулезные: изониазид, рифампицин. НПВС: диклофенак. Цитостатики: циклофосфан, иофосфамид, мелфаланорамбуцил, L-аспарагиназа, фторурацил, меркаптопурин, метотрексат, гемцитабин, доксорубин, блеомицин, митомицин, дактиномицин, митоксантрон, винкаалколоиды, таксаны, производные платины.

Гипотензивные: метилдопа. Противозастойные: фенитоин. Противогрибковые: кетоконазол. Антиаритмические: амиодарон. Ненаркотические анальгетики: парацетамол.

Гранулематозный гепатит (гранулемы в печени)

НПВС: фенилбутазон. Сульфаниламиды: сульфасалазин. Противоподагрические: аллопуринол. Антагонисты кальция: дилтиазем.

Стеатогепатит (жировая дистрофия печени с некрозами гепатоцитов)

Цитостатики: L-аспарагиназа, актиномицин-D, митомицин-C, блеомицин, метотрексат, тамоксифен, производные платины. Антиаритмические: амиодарон. Антибиотики: тетрациклин. Противозастойные: вальпроевая кислота. НПВС: ацетилсалициловая кислота. Антиангинальные: пергексиллин.

Веноокклюзионная болезнь

Иммунодепрессанты: азатиоприн. Цитостатики: митомицин, тиогуанин, цитарабин, дакарбазин, индицин-N-оксид, даунорубин, фторурацил, меркаптопурин, метотрексат, гемцитабин, производные платины.

Дилатация синусоидов и пелиоз (аневризмоподобное расширение синусов с перисинусоидальным фиброзом)

Иммунодепрессанты: азатиоприн. Цитостатики: гидроксикарбамид, тамоксифен.

Гормональные препараты: половые гормоны, пероральные контрацептивы, анаболические стероиды. Антигонадотропные: даназол. Таргетная терапия в онкологии: бевацизумаб.

Обструкция портальных и печеночных вен (тромбоз венозных сосудов)

Гормональные препараты: половые гормоны, пероральные контрацептивы.

Опухоли (модулярная гиперплазия, аденомы)

Цитостатики: метотрексат, тиогуанин. Гормональные препараты: половые гормоны, пероральные контрацептивы, анаболические стероиды.

Фиброз (портальная гипертензия)

Цитостатики: метотрексат. Иммунодепрессанты: азатиоприн. Жирорастворимые витамины: витамин А (1 доза). Препараты железа. Антигипертензивные: тиамазол, пропилтиоурацил. Противоподагрические: аллопуринол. Гипотензивные: метилдопа.

Холестазы

а) каналикулярный, гепатоканаликулярный (преходящая дозозависимая желтуха)

Цитостатики: бусульфид, амсакрин, циклофосфан, иофосфамид, мелфаланорамбуцил, фторурацил, меркаптопурин, метотрексат, гемцитабин. Иммунодепрессанты: азатиоприн. Гормональные препараты: половые гормоны, пероральные контрацептивы, анаболические стероиды, тамоксифен, антиандрогены. Нейролептики: хлорпромазин. Макролиды: эритромицин. Нитрофураны. НПВС: фенилбутазон, ибупрофен, напроксен.

б) дукулярный (облитерация желчных протоков)

Антигипертензивные: мерказолил. Противотуберкулезные: стрептомицин, изониазид.

Считается, что факторами риска ЛГТ являются кумулятивная доза, дозирование препарата без учета индивидуальных особенностей больного, длительное лечение, возраст пациента, женский пол, высокий индекс массы тела, одновременное употребление ряда продуктов питания и лекарственных препаратов, беременность, заболевания почек или печени, стресс, бедное белками питание. Вероятность побочных реакций возрастает с увеличением количества одновременно принимаемых лекарств. Установлено, что, если пациент принимает одновременно шесть или более препаратов, вероятность побочного действия у него достигает 80%. 30–40% пациентов с острым лекарственным гепатитом страдают одновременно вирусным и/или алкогольным заболеваниями печени [1, 3, 4, 5].

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований демонстрируют значимый терапевтический эффект при ЛГТ при использовании препаратов из группы гепатопротекторов (ГП) [1]. В наиболее распро-

страненном понимании это класс препаратов, которые независимо от механизма действия повышают функциональную способность клеток печени к синтезу, дезинтоксикации и выведению различных биологических продуктов, поддерживают устойчивость гепатоцитов к различным патогенным воздействиям и стимулируют регенерацию гепатоцитов. Несмотря на многолетний клинический опыт, границы применения ГП до сих пор не очерчены. И хотя во многих исследованиях показано улучшение самочувствия и биохимических показателей функции печени, для большинства подобных препаратов не существует убедительных доказательств улучшения гистологической картины. Противоречивые результаты в отношении их эффективности, приведенные в литературе, частично можно объяснить недостатками дизайна исследований, гетерогенностью популяций больных, отсутствием стандартизованных препаратов, а также нечеткостью и необъективностью исследуемых показателей [1, 2, 4, 5].

Исходя из этого в настоящее время в клинической практике все известные и вновь создаваемые ГП целесообразно классифицировать не в зависимости от их химической структуры, а в зависимости от того, доказан или не доказан их клинический эффект с позиций доказательной медицины [1, 2]. Ниже мы представим данные по некоторым наиболее часто применяющимся ГП и возможности их применения при ЛГТ.

Эссенциальные фосфолипиды. Субстанция эссенциальных фосфолипидов (ЭФ) представляет собой высокоочищенный экстракт из бобов сои и содержит преимущественно молекулы фосфатидилхолина с высокой концентрацией полиненасыщенных жирных кислот. ЭФ используются в клинической практике более 50 лет. До настоящего момента опубликованы результаты 25 экспериментов *in vitro* и 144 — *in vivo* на 40 видах моделей и 8 биологических видах животных, а также результаты 242 клинических исследований при заболеваниях печени, в числе которых 46 исследований с односторонним маскированием и 21 двойное слепое [11].

С начала 1980-х гг. в экспериментах было показано, что 1,2-дидолинолеилфосфатидилхолин активно подавляет гемолитическое действие желчных кислот, а также подавляет активность АСТ в микросомах печени, предотвращает фиброз и цирроз печени у павианов, спровоцированных приемом алкоголя, стимулирует активность коллагеназы [11]. Выявлено, что ЭФ подавляют митоген-индуцированную пролиферацию звездчатых клеток у крыс, 1,2-дидолинолеилфосфатидилхолин в основном определяет антиоксидантную активность ЭФ, снижает активацию липоцитов, селективно модулирует активацию клеток Купфера, индуцированную липополисахаридами, что наряду со снижением активации звездчатых клеток ведет к уменьшению продукции проколлагена, увеличению синтеза противовоспалительных цитокинов $IL1\beta$ и ФНО- α , защищает человеческие липопротеины низкой плотности от окисления, 1,2-дидолинолеилфосфатидилхолин снижает индуцированную действием этанола активность и активацию цитохрома P-450E1

(CYP2E1), а также индуцируемое этанолом повреждение митохондрий у крыс [11].

1,2-дидолинолеилфосфатидилхолин снижает уровень высокоактивного ацетальдегида и липополисахарид-индуцированного ФНО- α в клетках Купфера у крыс, получавших этанол, предотвращает в липоцитах крыс увеличение уровня мРНК проколлагена $\alpha 1(I)$, фактора роста- $b1$ (TGF- $\beta 1$), обусловленного усилением роли межклеточных перекисей и формирования перекисных анионов и перекисного окисления липидов при сниженных концентрациях глутатиона, полностью блокировал накопление коллагена I типа в культуре липоцитов крыс.

■ Лекарственные поражения печени составляют около 10% всех побочных реакций, связанных с применением фармакологических препаратов.

Предварительная обработка макрофагов RAW 1,2-дидолинолеилфосфатидилхолином существенно снижает сигналы рецептора сфингозин 1-фосфата (S1-P) и на скопление мембранно-катализируемого актина — одну из первых реакций воспалительного ответа на уровне клеток кишечника человека. Обработка клеток Caco-2 (линия клеток опухоли эпителия кишечника) 1,2-дидолинолеилфосфатидилхолином приводила к подавлению полимеризации F-актина под воздействием ФНО- α [11].

1,2-дидолинолеилфосфатидилхолин стимулирует секрецию aroA-1 в клетках HepG2 путем стимулирования MAPK-рецептора активатора пролиферации пероксидом- α . Дополнительные исследования на клетках HepG2 и первичных гепатоцитах человека показали, что 1,2-дидолинолеилфосфатидилхолин и палмитоил-линолеил-фосфатидилхолин стимулируют секрецию липопротеинов высокой плотности и способствуют повышению высвобождения печеночной липазы. 1,2-дидолинолеилфосфатидилхолин способствует повышению экспрессии гемоксигеназы-1 (HO-1) за счет активации NF-эритроидсвязанного фактора 2 (Nrf2) в макрофагах RAW264.7. Как известно, фактор транскрипции Nrf2 регулирует индукцию ферментов, антиоксидантной защиты за счет связывания элементов антиоксидантного ответа в промоторном участке их генов. HO-1, будучи одним из этих ферментов, является основным защитным фактором благодаря своим антиоксидантным и противовоспалительным свойствам [4, 5, 11].

Соответственно, использование ЭФ при ЛГТ, по данным экспериментальных исследований, является патогенетически обоснованным при поражениях печени. Однако при активных гепатитах их назначение требует осторожности, т. к. в ряде случаев может способствовать усилению холестаза и активности процесса [1, 4, 5, 12].

В то же время следует согласиться с мнением, что не стоит переоценивать собственные антиоксидантные свойства ЭФ,

т. к. они сами могут вовлекаться в процессы липопероксидации с увеличением уровня пероксидов липидов, являющихся активными оксидантами, и, следовательно, усилением оксидативного стресса [1]. Повреждение мембраны гепатоцитов развивается при любом печеночном повреждении, однако реализуется оно через более сложные механизмы, описанные выше. Поэтому часто невозможно достичь стабилизации морфологического и функционального состояния печени при лекарственной ГТ, только укрепляя мембраны гепатоцитов за счет поставки извне фосфолипидов, не устранив основную патогенетическую причину ГТ [1, 2, 12, 13]. ЭФ при приеме внутрь обладают низкой биодоступностью, т. к. в составе хиломикрон поступают не в печень, а в лимфатическую систему, по которой транспортируются в жировую ткань, где накапливаются и метаболизируются.

Определенные клинические перспективы имеет сочетание ЭФ и терапевтических доз витаминов (В₁, В₂, В₆, В₁₂, Е и РР). Обоснованием для данной комбинации является тот факт, что при повреждении печеночной паренхимы часто развивается дефицит витаминов, что препятствует нормальному осуществлению печенью ее важнейших функций. Поскольку вышеперечисленные витамины, входящие в состав комплексного препарата, являются кофакторами основных биохимических реакций в организме, в т.ч. происходящих в печени, включение их в состав данного лекарственного средства является его дополнительным преимуществом [4]. В то же время существует мнение, что витамины ухудшают переносимость препаратов. Так, побочные эффекты, развивающиеся при длительном приеме ЭФ, чаще наблюдаются при приеме витаминсодержащих препаратов. Наличие витаминов в составе препарата резко ограничивает суточную дозу ЭФ, не позволяет назначать длительные (3 месяца и более) курсы лечения в связи с риском гипервитаминоза, не позволяет принимать препарат пациентам с гиперчувствительностью к витаминам [13]. Эффективность таких препаратов требует подтверждения с позиций доказательной медицины.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) — гидрофильная нетоксичная третичная желчная кислота, образующаяся под действием бактериальных ферментов из 7-кетолитохолевой кислоты, которая поступает в печень из тонкой кишки. Основными эффектами УДХК, обуславливающими ее применение при ЛГТ, являются [4, 5, 16]:

Антиапоптотический: посредством активации рецепторов эпидермального фактора роста вызывает в гепатоцитах сигналы, направленные на выживание клетки, обуславливая антиапоптотический эффект с уменьшением высвобождения митохондриального цитохрома С и запуска каскада каспаз.

Антифибротический: уменьшение высвобождения митохондриального цитохрома С, щелочной фосфатазы и ЛДГ; подавление активности звездчатых клеток и перисинусоидальное коллагенообразование.

Антихолестатический с разрешением внутридолькового (паренхиматозно-каналикулярного) и протокового (дуктулярного) холестаза: транскрипционная регуляция каналикулярных транспортных белков; стимуляция везикулярного

экзоцитоза посредством сложной передачи сигналов и включения белков — переносчиков в апикальную мембрану гепатоцитов; модуляция апикальной секреции гепатоцитов путем регуляции фосфорилирования и дефосфорилирования транспортных белков в местах их действия; индукция холереза, что приводит к увеличению пассажа желчи; модуляция структуры и состава богатых фосфолипидами смешанных мицелл в желчи.

Иммуномодулирующий с уменьшением аутоиммунных реакций против клеток печени и желчных путей и подавлением аутоиммунного воспаления: уменьшение экспрессии антигенов гистосовместимости HLA 1 на гепатоцитах и HLA 2 на холангиоцитах; снижение образование сенсibilизированных к печеночной ткани цитотоксичных Т-лимфоцитов, снижение атаки иммунокомпетентными иммуноглобулинами (в первую очередь IgM) Ig-клеток печени; уменьшение продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, 2, 6, ФНО- α , интерферон- γ).

Холеретический: стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах; индукция бикарбонатного холереза усиливает выделение гидрофобных желчных кислот в кишечник.

Цитопротективный с защитой клеток желчных протоков и эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и кишечника от агрессивных факторов: встраивание в фосфолипидный бислой мембран холангиоцитов и эпителиоцитов и защита от эмульгирующего действия гидрофобных желчных кислот; уменьшение концентрации токсичных для печеночной клетки желчных кислот путем активации Са-зависимой α -протеинкиназы и стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах; образование смешанных мицелл с токсичными желчными кислотами (хенодесоксихолевой, литохолевой, дезоксихолевой) и предупреждение их повреждающего действия на клетки.

В целом в литературе описано более 40 нозологических форм, при которых применяли УДХК. Правда, необходимо отметить, что большинство работ приведено в виде описаний отдельных случаев или серии наблюдений, что не позволяет дать однозначную оценку эффективности лечебного воздействия при всех нозологиях. Описаны положительные эффекты назначения УДХК в лечении холестатической ЛГТ, вызванной приемом комбинированных оральных контрацептивов, анаболических стероидов, хлорпромазина, изофлурана, каротиноидов, даназола, антибиотиков. Она также эффективна после трансплантации печени, сердца и костного мозга [16, 17 и др.].

На фоне холестаза сохранение токсичных желчных кислот приводит к повреждению клеток. УДХК снижает этот эффект за счет стимуляции гепатоцитов и эпителиальных клеток желчных протоков к выделению желчи, оказывая цитопротективное действие. Мембраностабилизирующий эффект УДХК обусловлен способностью препарата модулировать структуру и состав богатых фосфолипидами смешанных мицелл в желчи, при этом УДХК способна встраиваться в фосфолипидный слой клеточной мембраны, что способствует ее стабильности и повышению устойчивости к повреждающим факторам. УДХК индуцирует экспрессию функциональных транспортеров на транскрипционном и пост-

транскрипционном уровнях, способствуя ускорению тока желчи [1, 4, 5, 16, 18, 19, 20, 21].

В то же время препараты УДХК рекомендованы в качестве препарата поддержки пациентам очень высокого и высокого риска осложнений атеросклероза с сопутствующими заболеваниями печени или повышением печеночных трансаминаз выше 3 норм и получающим терапию статинами. Так, при комбинированной терапии симвастатином в дозе 20 мг/сут и УДХК в дозе 300 мг/сут в течение 4 месяцев, по сравнению с монотерапией симвастатином в дозе 40 мг/сут, было достигнуто более выраженное снижение уровня холестерина ЛНП ($118,8 \pm 8,6$ мг/дл и $154,8 \pm 12,2$ мг/дл соответственно, $p = 0,0034$). Подобные результаты были получены в этом же исследовании в группе пациентов, принимавших аторвастатин в дозе 20 мг/сут и УДХК в дозе 300 мг/сут, по сравнению с монотерапией аторвастатином в дозе 40 мг/сут ($94,6 \pm 6,1$ мг/дл и $138,7 \pm 9,0$ мг/дл соответственно, $p = 0,0037$) [22].

Применение УДХК в низкой дозировке (8–10 мг/кг/сут) при реакции «трансплантат против хозяина», развивающейся после пересадки костного мозга, не только уменьшает выраженность холестаза, но и снижает вероятность развития веноокклюзионной болезни с 40% в контрольной группе до 15% в группе, получавшей препарат [19].

■ Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований демонстрируют значимый терапевтический эффект при ЛГТ при использовании препаратов из группы гепатопротекторов.

Имеется описание клинического исследования применения УДХК при гемобластозах, проведенное в Новосибирской государственной медицинской академии [23]. Проводилось исследование эффективности УДХК в дозе 1 000 мг в лечении синдрома холестаза у больных гемобластозами в отдаленном периоде клинико-гематологической ремиссии. Причем после проведения лечения 6-меркаптопурином повышение маркеров холестаза было выявлено более чем у 50%. На фоне назначения УДХК наблюдалось уменьшение кожного зуда в 60% случаев, уровня билирубина — на 75%, холестерина — на 70%, активности ГГТП и щелочной фосфатазы более чем в 2 раза. Опубликовано небольшое исследование, описывающее положительное влияние УДХК при ЛГТ, вызванной применением амоксициллина, потенцированного клавулоновой кислотой [24].

S-аденозил-L-метионин — природное вещество, эндогенно синтезируемое из метионина и аденозина. Это кофермент, принимающий участие в реакциях переноса метильных групп. Впервые был описан в Италии Г.Л. Кантони в 1952 г. S-аденозилметионин образуется из АТФ и метионина ферментом метионин-аденозилтрансферазой. Большинство пораже-

ний печени приводит к снижению активности S-аденозил-метионинсинтетазы, что закономерно влечет за собой нарушения продукции адеметионина и биологических реакций. Соответственно, в случаях ЛГТ к числу наиболее эффективных препаратов и относится S-аденозил-L-метионин.

Выделяют 7 эффектов действия S-аденозил-L-метионина: детоксикационный, антиоксидантный, холеретический, холекинетический, антидепрессивный, нейропротективный, регенерирующий [25, 26]. Адеметионин участвует в трех наиболее важных метаболических процессах: трансметилировании, транссульфурировании и аминопропилировании, описанных выше. Соответственно, наряду с присущими только ему эффектами, препарат вызывает эффекты, достигаемые при применении ЭФ и УДХК.

Необходимо отметить, что большое число работ посвящены эффективности S-аденозил-L-метионина в преодолении ЛГТ. Причем особую значимость имеют работы, посвященные коррекции ЛГТ при лечении онкологических больных, когда отмена препарата, вызвавшего ЛГТ, значительно ухудшает эффективность лечения, прогноз для жизни.

Описаны результаты открытого исследования эффективности использования адеметионина у 50 больных с колоректальной карциномой и раком молочной железы и впервые развившейся ЛГТ на фоне полихимиотерапии. Все пациенты получали S-аденозил-L-метионин 400 мг 2 раза в сутки. К концу 2-й недели на лечение ответили 70% больных, у них отмечено достоверное снижение уровня АСТ, АЛТ, ЛДГ. Эффективность препарата была одинаковой у пациентов с наличием и отсутствием метастазов в печени. Защитный эффект сохранялся на протяжении последующих курсов химиотерапии, значительно снижая частоту переноса курсов или снижения дозы химиотерапевтических препаратов в связи с повышенным уровнем трансаминаз [27].

В 2011 г. опубликованы результаты ретроспективного исследования коррекции ЛГТ у 105 пациентов с колоректальным раком, получавших адьювантную терапию FOLFOX (лейковорин, оксиплатин, 5-фторурацил). Больные были рандомизированы на 2 группы: в группе сравнения больные получали только полихимиотерапию, в интервенционной группе 60 пациентов в первые сутки каждого цикла лечения получали 2 раза по 400 мг S-аденозил-L-метионин. ЛГТ регистрировалась значительно и достоверно реже в группе, получавшей Гептрал, причем тяжесть ее в данной группе была значительно ниже, чем в группе сравнения. Перенос курса, снижение дозы препаратов или отмена лечения отмечались у 71% против 14% случаев соответственно. В интервенционной группе к концу лечения выявлены достоверно более низкие уровни АСТ и АЛТ, ГГТП, общего билирубина [28].

Подобный дизайн исследования применялся при наблюдении за 78 больными с метастатическим колоректальным раком. Больные были рандомизированы на 2 группы. 46 пациентов получали бевацизумаб + режим XELOX (оксиплатин + капецитабин) в течение 3 недель и 32 дополнительно однократно в первые сутки каждого цикла вводили 400 мг 2 раза в день адеметионин. Средний уровень АСТ и

АЛТ, ГГТП, общего билирубина во второй группе был достоверно ниже, чем в первой. ЛГТ регистрировалась достоверно реже в группе, получавшей Гептрал (59% против 34,5% соответственно), причем тяжесть ее в данной группе была значительно ниже, чем в группе сравнения. Изменение протокола лечения регистрировалось у 100% против 37,5% соответственно [29].

В отечественном открытом клинико-биохимическом исследовании, проведенном в ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, наблюдались 44 больных с гемобластозами с печеночно-клеточной недостаточностью в результате ЛГТ. В схемы лечения был включен S-аденозил-L-метионин в дозе 400–800 мг внутривенно либо внутримышечно или по 400–800 мг перорально 2 раза в сутки до устойчивой нормализации функционального состояния печени, продолжительность курса лечения составляла не менее 30 дней. Пациентам с факторами риска ГТ препарат назначали на весь период химиотерапии. В период восстановления гемопоза в отсутствие осложнений отмечалось снижение уровней АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубина, нормализация уровня малонового диальдегида до исходных значений. У 50% больных нормализовались показатели психометрических тестов, у остальных пациентов — улучшились. Защитное действие S-аденозил-L-метионина позволяло сокращать число вынужденных изменений протоколов полихимиотерапии, связанных с ЛГТ [30].

Полученный эффект позволил данному коллективу авторов продолжить исследование в группе из 60 больных с увеличением дозы S-аденозил-L-метионина до 800–1 600 мг внутривенно или внутримышечно либо перорально в суточной дозе 800/1 200–1 600 мг; что способствовало нормализации редоксного состояния со снижением уровней оксида азота, супероксиддисмутазы, малонового диальдегида и повышением значений глутатиона и глутатион-S-трансферазы. Отмечено достоверное снижение маркеров цитолиза и холестаза [31].

Далее был описан опыт клинического применения препарата в группе из 19 пациентов с нормальным исходным уровнем трансаминаз. Из них 3 были с раком молочной железы, получавших схему терапии FAC; 2 — с раком желудка, которым назначалась схема EP; 1 — с раком яичника, 1 — с раком надпочечника, 12 — с колоректальным раком и схемой лечения FOLFIRI. S-аденозил-L-метионин назначался при развитии ЛГТ внутрь по 400 мг 2 раза в день в течение минимум 4 недель. Результаты лечения продемонстрировали, что препарат нормализует уровень трансаминаз у 100% пациентов с 1-й степенью ГТ за 4–6 недель, а у больных со 2-й степенью ГТ назначение препарата позволяло удерживать уровень трансаминаз на нижней границе вариаций показателей при данной степени без изменения схем полихимиотерапии [32].

Приводим результаты проведенного нами совместно с кафедрой онкологии и лучевой терапии ГОУ ВПО МГМСУ ретроспективного мультицентрового исследования «случай — контроль» на модели комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы. В исследование были включены 1 643 больных, пролеченных/проконсультированных в соответствии с медико-экономическими стандартами РМЖ.

Всего острая ГТ, в соответствии с критериями Национального ракового института США, выявлялась при обязательных визитах у 439 (26,7%) из всех больных. Только у 158 (36,0%), в связи с выявленной ЛГТ, были предприняты меры по ее коррекции. Данным больным с момента выявления маркеров ГТ на весь срок лечения назначались препараты растительного происхождения перорально (33 больных), эссенциальные фосфолипиды с пероральным и парентеральным применением (66 больных) и S-аденозил-L-метионин с парентеральным и пероральным применением (59 больных).

■ **Выделяют 7 эффектов действия S-аденозил-L-метионина: детоксикационный, антиоксидантный, холеретический, холекинетический, антидепрессивный, нейропротективный, регенерирующий.**

Ретроспективный анализ маркеров острой ГТ выявил отсутствие положительного влияния у применения препаратов растительного происхождения. Мы выявили положительный эффект применения эссенциальных фосфолипидов и адеметионина. Для анализа эффективности применения гепатопротекторов при ЛГТ больные были разделены на 3 группы. В группу 1 были включены: а) больные РМЖ с признаками ГТ, выявленными нами, но которым диагноз ГТ не был поставлен во время лечения (n = 217); б) пациенты, у которых диагноз ГТ был установлен, но лечение не назначалось (n = 64); в) лица, которым проводилось лечение препаратами растительного происхождения (n = 33). Всего в данную группу были включены 314 женщин с РМЖ. В группу 2 вошли 66 больных, получавших эссенциальные фосфолипиды, в группу 3 — 59 пациенток, получавших S-аденозил-L-метионин. Все 3 группы были близки по половому составу, возрасту, частоте фоновых заболеваний печени, уровню маркеров цитолиза и холестаза.

Диспротеинемия была достоверно наибольшей (p < 0,05) в группе 1 и достоверно наименьшей (p < 0,05) в группе 3. Уровень маркеров холестаза к концу лечения в группе 3 нормализовался, достоверно отличаясь от величин анализируемых маркеров в группах 1 и 2. В группе 2 величины маркеров холестаза испытали тенденцию к снижению по сравнению с группой 1, но продолжали отличаться от контрольных значений. Величины показателей холестаза в группе 1 к концу лечения значительно превышали уровни в контрольной группе и группе 3. Значения маркеров цитолиза достоверно (p < 0,05) снизились в группах 2 и 3.

Эффект назначения ГП в отношении поздней ЛГТ оценивался нами у 607 пациенток на протяжении 5-летнего периода наблюдения. Среди 98 пациенток, отнесенных к группе 1, признаки поздней ГТ во время различных визитов были в 40 случаях (40,8%). Среди 24 больных, отнесенных к группе

2, поздняя ЛГТ регистрировалась у 5 пациенток (20,8%). Из 25 лиц, отнесенных к группе 3, биохимические признаки поздней ГТ были в 1 случае (4,3%).

Можно сделать вывод, что ЛГТ является частым осложнением противоопухолевой химиотерапии. Современные методы лекарственной терапии ЛГТ включают применение ГП. Эссенциальные фосфолипиды способствуют коррекции проявлений цитолитического синдрома, но часто невозможно достичь стабилизации морфологического и функционального состояния печени при лекарственной ГТ, только укрепляя мембраны гепатоцитов за счет поставки извне фосфолипидов, не устранив основную патогенетиче-

скую причину ГТ. УДХК является эффективным средством коррекции проявлений внепеченочного холестаза. У ряда больных может наблюдаться возникновение или усиление диареи, часто имеющейся у больных с гастроинтестинальной токсичностью, обусловленной применением химиотерапевтических средств. С точки зрения доказательной медицины к числу наиболее эффективных препаратов в отношении лечения ЛГТ является S-аденозил-L-метионин. Очевидно, необходимо проведение дальнейших исследований с позиций доказательной медицины по лечению ЛГТ с использованием различных групп ГП.



ЛИТЕРАТУРА

1. Буторова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. Лекарственные поражения печени. Учебно-методическое пособие. Институт усовершенствования врачей. ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова». М., 2010. — 64 с.
2. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Лекарственные поражения печени // В кн.: Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: ООО «Издат. Дом «М-Вести», 2002. — 416 с.
3. Lee W. Drug-induced hepatotoxicity // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — p. 474–485.
4. Полунина Т.Е., Маев И.В. Гепатология для практического врача. Авторская академия. 2009 г. С. 178.
5. Полунина Т.Е., Маев И.В. Место гепатопротекторов в практике интернистов // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2010. №1.
6. Grant D.M. Detoxification pathways in the liver. *Inherit Metab. Dis.* // 1991. — vol. 14. №4. — p. 421–430.
7. Байкова И.Е., Никитин И.Г. Болезни органов пищеварения. 2009. Том 11, №1, С. 1.
8. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Рациональная фармакотерапия в гепатологии. 2009. С. 158.
9. Оковитый С.В., Безбородкина Н.Н. с соавт. Гепатопротекторы. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 112.
10. King P.D., Perry M.C. Hepatotoxicity of chemotherapy. *The Oncologist*. — 2001; Vol. 6. — p. 162–176.
11. Драпкина О.М. Дилинилоэилфосфатидилхолин — основной ингредиент Эссенциале // Consilium Medicum. — 2010. — Т. 12. — №8. — С. 81–86.
12. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. — М.: 4ТЕ Арт, 2011. — 28 с.
13. Ушкалова Е.А. Лекарственные поражения печени // Фарматека. — 2003. — №10.
14. Журавлева М.В. Эслидин — новое средство в терапии диффузных заболеваний печени // Consilium medicum. — 2009. — Т. 11. — № 8.
15. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Эссенциальные фосфолипиды в терапии неалкогольной жировой болезни печени // Consilium medicum. — 2011. — Т. 13. — №8. — С. 36–38.
16. Голованова Е.В. Возможности патогенетической терапии при лекарственных поражениях печени // Эффективная фармакотерапия. — 2011. — №3. — С. 60–64.
17. Fikemeier V. Action of ursodeoxycholic acid // *Cholestatic Liver Disease*. 2004. — 111 p.
18. Stapelbroek J.M., van Erpecum K.J., Klomp L.W.J. et al. Liver disease associated with cfnflicular transport defects: Current and future therapies // *J. Hepatol*. — 2010. — Vol. 52. p. 258–271.
19. Gamboa A., Tian C., Massaad J. et al. The Therapeutic Role of Ursodeoxycholic Acid in Digestive Diseases. *AGH* 2011; 000:(000). Month 2011. p. 1–7.
20. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты // Consilium. Medicum. — 2005; Т. 7 (6).
21. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Рук. для практических врачей / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина и др.; Под общей ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Литерра, 2007. — 1046 с.
22. Gabezas G. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial // *Rev. Clin. Esp*. — 2004. — Vol. 204. — p. 632–635.
23. Поспелова Т.И., Лосева М.И., Агеева Т.А. и соавт. Препарат Урсосан в лечении синдрома холестаза у больных гемобластомами в отдаленном периоде клинико-гематологической ремиссии // *Рос. гастроэнтерол. журн.* — 2000. — №1. — С. 85–95.
24. Smith L.A., Ignacio J.R., Winesett M.P. Vanishing bile duct syndrome: amoxicillin-clavulanic acid associated intra-hepatic cholestasis responsive to ursodeoxycholic acid // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2005. — Vol. 41. — p. 469–473.
25. Ларионова В., Горожанская Э.Г., Буеверов А.О. и др. Возможности коррекции нарушений печеночного метаболизма при химиотерапии онкогематологических больных // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. — 2008. — №5. С. 1–7.
26. Bottiglieri T. S-Adenosyl-L-methionine (SAME): from the bench to the bedside-molecular basis of a pleiotrophic molecule // *Am. J Clin Nutr.* — 2002. — Vol. 76(5). P. 1151S–1157S.
27. Santini D., Vincenzi B., Massacesi C. S-Adenosylmethionine supplementation for treatment of chemotherapy-induced Liver Injury // *Anticancer Reseach*. — 2003 — p. 5173–5180
28. Vincenzi B., Santini D., Frezza A.M. et al. The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen // *Expert Opin Drug Saf.* — 2011. Vol. 10(3). P. 345–349.
29. Vincenzi B., Daniele S., Frezza A.M. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen // *Support Care Cance*. — 2012. — Vol. 20 (1). — p. 135–139.
30. Ларионова В.В., Горожанская Э.Г. Печеночная недостаточность у онкогематологических больных. Возможности и перспективы применения Гептрала // *Фарматека*. — 2008 (онкология). — №2.
31. Ларионова В.В., Горожанская Э.Г. Возможности Гептрала в коррекции нарушений механизмов антиоксидантной защиты у онкологических больных. Методические рекомендации. — М., 2010. — С. 49.
32. Снеговой А.В., Манзюк Л.В. Эффективность Гептрала в лечении печеночной токсичности, обусловленной цитостатической химиотерапией // *Фарматека*. — 2010. — №6. — С. 1–5.