



ЦНИИ
гастроэнтерологии
Департамента
здравоохранения
г. Москвы

Возможности патогенетической терапии при лекарственных поражениях печени

Д.м.н. Е.В. ГОЛОВАНОВА

В статье анализируется действие урсodeоксихолевой кислоты (УДХК – Урсосан) в патогенетической терапии лекарственных поражений печени. На основании клинической практики автор делает вывод, что УДХК частично снижает всасывание желчных кислот в кишечнике, уменьшает энтерогепатическую циркуляцию гидрофобных желчных кислот, предупреждая их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков. Применение УДХК (Урсосан) обеспечивает цито- и гепатопротективный, антихолестатический, антифибротический, иммуномодулирующий, антиапоптотический эффекты.

Одной из актуальных проблем современной медицины является полипрагмазия. Употребление пациентами различных лекарственных средств постоянно растет как в связи с назначениями врачей, так и без них. При этом практически любой лекарственный препарат (ЛП) способен вызвать повреждение печени. Гепатотоксичность лекарственного препарата является причиной желтухи в 2–5% случаев среди всех госпитализированных больных и в 25–50% случаев фульминантной печеночной недостаточности (ФПН). Лекарственные поражения печени (ЛПП) являются причиной раз-

вития фульминантного гепатита (ФГ) в 12% случаев. Исключением является парацетамол, который сам по себе является причиной почти половины случаев ФГ [2, 10, 20].

Патогенез лекарственных поражений печени

По гепатотоксичности выделяют две основные группы препаратов (табл. 1).

1. Обладающие непосредственной токсичностью, определяемой превышением разовых и курсовых доз (истинная дозозависимая гепатотоксичность).
2. Вызывающие повреждение печени у лиц с индивидуальной не-

переносимостью данного препарата, не зависящие от дозы [20, 23, 27], по типу реакции идиосинкразии.

К первой группе (истинные гепатотоксины) относят гепатотоксины прямого (например, парацетамол) и опосредованного действия (антиметаболиты и родственные соединения). Последние вызывают поражение гепатоцитов в результате метаболитических реакций в организме. Среди гепатотоксинов опосредованного действия выделяют препараты с цитотоксическим (тетрациклин), холестатическим (анаболики) и канцерогенным эффектом [1, 2, 10, 12].

Однако большинство лекарственных реакций обусловлено идиосинкразией. Любой лекарственный препарат, независимо от используемой дозы, может вызвать реакцию идиосинкразии, которая возникает, как правило, через определенный промежуток времени и может привести к летальному исходу, если препарат не отменить. Вместе с тем при использовании некоторых ЛП (например, изониазида) может развиваться повреждение печени, которое самостоятельно регрессирует даже при продолжении лечения [1, 11, 12, 20].

Мишенью действия препаратов могут быть либо транспортные системы мембран клеток печени, либо эпителий желчных про-



Таблица 1. Критерии, позволяющие различить токсические и идиосинкразические поражения печени при действии экзогенных веществ [4]

Критерии	Токсические поражения печени	Идиосинкразические поражения печени
Предсказуемые	Да	Нет
Дозозависимые	Да	Нет
Воспроизводимые в экспериментах на животных	Да	Нет
Поражения других органов (например, почек)	Возможны	Очень редко

токов [13, 14, 18]. Для лекарственного гепатита характерно повреждение митохондрий и микросом, некроз гепатоцитов, стеатоз, холестаза. Часто развиваются аутоиммунные повреждения, фиброз, редко – канцерогенез.

Чаще всего некроз гепатоцитов вызывают диклофенак, парацетамол, ловастатин, изониазид; холестаза – эстрогены, макролиды, хлорпромазин; стеатоз – амиодарон, тамоксифен, ацетилсалициловая кислота, нуклеозидные аналоги, аутоиммунные повреждения – метилдопа, нитрофурантоин, ловастатин, фиброз – метотрексат, ретинол, опухоли – анаболические стероиды, пероральные контрацептивы.

Некоторые типичные гепатотоксические эффекты представлены в таблице 2 [3].

Печень является важнейшим органом метаболизма ЛП, в первую очередь при пероральном приеме. Большинство лекарственных препаратов проникает через мембрану гепатоцитов посредством диффузии из синусоидов, далее связывается со специфическими внутриклеточными белками, которые транспортируют ЛП в эндоплазматический ретикулум, где осуществляются основные процессы метаболизма, а также в желчные каналцы, транспортные белки которых участвуют в экскреции метаболитов в желчь.

Метаболизм лекарств в печени осуществляется в три этапа:

1) гидроксирование (окисление) с участием ферментов цитохрома Р-450;

2) биотрансформация (связывание метаболитов ЛП с глутатионом, сульфатом, глюкуронидом с формированием нетоксичных гидрофильных соединений);

3) активный транспорт конъюгированных лекарственных метаболитов и их выделение с желчью и мочой [1, 2, 10, 11, 20].

Особенности метаболизма лекарств в печени определяются индивидуальными отличиями в структуре и функции окислительных систем и систем ацетилирования. Система цитохрома Р-450 имеет в своем составе более 50 изоферментов, которые кодируются различными генами. Изменение активности ферментов может стать причиной развития реакций идиосинкразии к отдельным препаратам. Так, повышение активности цитохромов Р-450 в результате их индукции (например, на фоне алкогольной интоксикации, курения, применения фенобарбитала, фенитоина, употребления грейпфрутового сока) приводит к изменению концентрации препаратов в плазме, что, в свою очередь, сопровождается резким повышением выработки токсичных метаболитов [2, 10, 11, 20].

Известны основные формы повреждения печени лекарственными препаратами: митохондриальная цитопатия, реакции гиперчувствительности, стеатогепатит, холестаза.

Митохондриальная цитопатия возникает в результате непосредственной или опосредованной (через снижение продукции АТФ) ингибции ферментов дыхатель-

ной цепи. Недостаток аэробного окисления в отсутствие метаболизма свободных жирных кислот приводит к накоплению лактата и свободных радикалов. Токсические метаболиты экскретируются желчью и повреждают эпителий желчных каналцев. Митохондриальные цитопатии возникают при приеме антибиотиков тетрациклинового ряда (доксикалин, хлортетрацилин, метациклин), вальпроата натрия, аспирина и антиретровирусных (АРВ) препаратов [2, 5, 9].

Лекарственный стеатогепатит может развиваться при приеме синтетических эстрогенов, амиодарона, ацетилсалициловой кислоты, триметоприма/сульфаметоксазола, антагонистов кальция, аминохинолонов (делагил, плаквенил), АРВ-препаратов. Угнетение бета-окисления жирных кислот в митохондриях при токсическом воздействии ЛП нарушает процессы переноса электронов в дыхательной цепи, что способствует активации перекисного окисления липидов. Исходом лекарственного стеатогепатита может быть развитие цирроза печени. В редких случаях, преимущественно на фоне мелкокапельной жировой дистрофии, может развиваться фульминантный гепатит [2, 5, 11, 19].

Лекарственное поражение печени по типу реакции гиперчувствительности обычно развивается через 2–4 недели лечения, особенно при повторном назначении препарата (нестероидные противовоспалительные препараты, тиреостатики, препараты хини-

гастроэнтерология



Таблица 2. Наиболее распространенные гепатотоксические эффекты лекарственных препаратов

Гепатотоксический эффект	Препарат
Холестаз	Хлорпромазин Эстрогены в высоких дозах
Холестатический гепатит	НПВС Амоксициллин + клавулановая кислота Статины
Острый гепатит	Рифампицин Изониазид
Неалкогольный стеатогепатит	Амиодарон
Обструкция венозного оттока	Азатиоприн Бусульфан
Фиброз	Метотрексат

на, противосудорожные средства, сульфаниламиды). Возможен как гепатоцеллюлярный, так и холестатический тип поражения печени [12, 20, 23].

Развитие лекарственного холестаза обусловлено нарушением транспорта желчи, не зависящего от желчных кислот, подавлением активности Na⁺, K⁺-АТФазы, уменьшением текучести мембран синусоидов, нарушением плотности межклеточных контактов, снижением сократительной способности околоканальцевых микрофиламентов. Внутривнутрипеченочный холестаз сопровождается гепатотоксичностью в связи с выраженными детергентными свойствами желчных кислот (ЖК), необходимыми для растворения желчи и эмульгирования жиров в просвете кишечника.

Накопление в печени ЖК приводит к гибели гепатоцитов в результате двух механизмов:

- 1) некроз клеток из-за снижения резистентности мембран и эмульгации их липидного бислоя;
- 2) апоптоз вследствие активации на мембранах клеточных «рецепторов смерти» Fas, TRAIL-R2, TNF-R1.

Роль апоптоза гепатоцитов в развитии ЛПП возрастает при наличии синдрома эндотоксикоза, который развивается в результате опухоле-

вой интоксикации и массивного лизиса опухолевой ткани в ответ на введение противоопухолевых препаратов, а также у больных с фоновыми вирусными заболеваниями печени (хронические вирусные гепатиты В и С) при проведении противовирусной терапии.

Гепатоцеллюлярный ответ на эндотоксемию проявляется продукцией и высвобождением белков острой фазы, ингибированием глюконеогенеза, выходом кислых органических анионов (лактата) в кровь, снижением белково-синтетической функции печени, стимуляцией синтеза и секреции первичных медиаторов воспаления – провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа (TNF-α), интерлейкинов IL-6, IL-8). В результате действия TNF-α происходит разобщение процессов окисления и фосфорилирования, что приводит к индукции гепатоцеллюлярного апоптоза. Кроме того, избыточная секреция TNF-α ведет к увеличению объема гепатоцитов, что сопровождается быстрым формированием гепатомегалии.

Основная причина развития канальцевого холестаза – прием гормональных препаратов, содержащих в своем составе циклопентанпергидрофенантеновое кольцо – андрогенов и эстрогенов. Как правило, это пероральные эстроген- и гестагенсодержащие контрацептивы, андрогенные и анаболические стероиды. Степень выраженности холестаза зависит от содержания в препарате активных ингредиентов. Основное повреждающее действие оказывают эстрогены, прогестины могут его потенцировать. В результате приема гормональных препаратов нарушается ток желчи по канальцам, что, по-видимому, вызвано подавлением активности Na⁺, K⁺-АТФазы. Снижается текучесть мембран синусоидов. Нарушение плотности контактов повышает проницаемость стенки канальцев. Поражение цитоскелета приводит к снижению сократительной способности околоканальцевых микрофиламентов и к канальцевому

холестазу [16]. Подобное поражение печени может также вызывать циклоспорин А. Канальцевый холестаз как проявление ЛПП встречается в клинической практике наиболее часто.

Паренхиматозно-канальцевый холестаз чаще всего развивается на фоне приема хлорпромазина, сульфаниламидов, полусинтетических и синтетических пенициллинов, макролидов, блокаторов гистаминовых рецепторов 2-го типа, пероральных сахароснижающих препаратов – производных сульфонилмочевины.

Развитие **билиарного сладжа** на фоне приема некоторых лекарств объясняется изменением физико-химических свойств желчи в результате нарушения транспорта желчных кислот в печени и/или повышенным выделением липидов в желчь. Повышенная экскреция липидов в желчь отмечается при приеме фибратов; стущение желчи в результате кристаллизации лекарственных веществ, выделяющихся с желчью, возможно при лечении цефтриаксоном и цефтазидимом.

Сосудистые/синусоидальные поражения. Некоторые препараты, в частности алкилирующие агенты, применяемые в онкологии, могут повреждать сосудистый эндотелий с развитием обструкции венозного оттока от печени. Известно, что длительный прием витамина А в чрезмерных дозах может приводить к повреждению синусоидов и развитию фиброза, в единичных случаях – к формированию портальной гипертензии [3].

Клиническая картина ЛПП

Клиническая картина ЛПП характеризуется многообразием симптомов, отсутствием их специфичности и большой вариабельностью проявлений: от изолированного острого гепатита умеренной активности (желтуха, кожный зуд, лихорадка, тошнота, снижение аппетита) до активного гепатита с системными поражениями (геморрагический синдром, васкулиты, слюнотечение, ринит, лим-



фоаденопатия, миалгии, артралгии, эозинофилия, гемолиз и др.). В некоторых случаях в крови обнаруживаются аутоантитела.

Основным клиническим признаком канальцевого холестаза является кожный зуд. Тяжелое нарушение функции митохондрий сопровождается выраженными нарушениями гомеостаза и такими клиническими проявлениями, как гипераммониемия, лактацидоз, гипогликемия, полинейропатия, диспепсический синдром [2, 5, 9, 22, 23].

Аллергические гепатиты часто ассоциируются с лихорадкой, сыпью, артритом, кожным васкулитом, эозинофилией, гемолизом.

Лабораторная диагностика ЛПП

По типу биохимических изменений выделяют:

- печеночно-клеточный тип поражения, характеризующийся повышением уровня аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) более 2 норм;
- холестатический тип, характеризующийся повышением уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) более 2 норм;
- смешанный тип, при котором повышен уровень обоих ферментов.

Одним из основных диагностических критериев ЛПП является нормализация биохимических проб после отмены препарата.

Диагностика и дифференциальная диагностика ЛПП

Диагностика медикаментозного поражения печени базируется прежде всего на анамнестических данных: прием гепатотоксичных препаратов или идиосинкразия на медикаменты в анамнезе. Необходимо получить информацию обо всех принимаемых пациентом препаратах (назначенных врачом и принимаемых самостоятельно) и уточнить информацию о гепатотоксичности этих лекарств по данным литературы. Важным моментом является выяснение временного интервала между прие-

мом препарата и началом заболевания – обычно от 4 дней до 8 недель [3]. Необходимо оценить эффект отмены препарата на основании функциональных биохимических проб (при цитолитическом типе поражения – около 2 месяцев, при холестатическом или смешанном – до 6 месяцев). В обязательном порядке исключаются вирусные гепатиты и заболевания желчных протоков. Для диагностики ЛПП и дифференциальной диагностики может потребоваться пункционная биопсия.

Морфологические изменения печени при ЛПП

Наиболее типичные морфологические признаки ЛПП включают гранулемы, значительную примесь эозинофилов в воспалительном инфильтрате, четкую зону демаркации между участком некроза и непораженной паренхимой, а также выраженные «пестрые» некрозы, нередко – вовлечение в процесс желчных канальцев.

Морфологическими характеристиками лекарственного холестаза являются признаки собственно холестаза, в большей степени в III и I зонах ацинуса, повреждение гепатоцитов, выраженная воспалительная инфильтрация (преимущественно в портальных трактах) с большим количеством эозинофилов, образование гранулем [10]. Морфологическая картина при цитолитическом типе лекарственного поражения печени характеризуется наличием некрозов и воспалительной инфильтрации различной степени выраженности с локализацией в дольках и перипортальных областях, высоким содержанием в инфильтрате плазматических клеток.

Японские исследователи опубликовали результаты изучения 26 случаев различных по длительности острых лекарственных гепатитов, вызванных тиопромином, хлорпромазином, диклофенаком. В биоптате были выявлены значительные различия в зависимости от длительности заболевания: незначительно выраженные воспа-

ление и каналикулярный холестаз при коротком анамнезе, по мере увеличения длительности ЛПП холестаз прогрессировал вплоть до исчезновения части желчных протоков [26]. В процессе длительного течения ЛПП формируется выраженный фиброз.

Лечение лекарственных поражений печени

Основа лечения ЛПП – отмена любого потенциально гепатотоксического препарата. В случае гепатоцеллюлярного типа лекарственного гепатита отмена препарата обычно приводит к улучшению биохимических показателей в течение 2–4 недель. При холестатическом или смешанном типе поражения печени процесс восстановления функции органа значительно дольше – положительная динамика обычно отмечается не ранее чем через 4–6 недель.

В патогенетической терапии лекарственных поражений печени важное значение имеет урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – гидрофильная нетоксичная третичная желчная кислота, образующаяся под действием бактериальных ферментов из 7-кето-литохолевой кислоты. После перорального приема УДХК абсорбируется за счет неионной диффузии (в основном в тонком кишечнике, в меньшей степени – в ободочной кишке) и поступает в печень по системе воротной вены. При систематическом приеме концентрации УДХК в желчи коррелирует с суточной дозой препарата.

Механизм действия УДХК (Урсосан) обусловлен ее способностью замещать токсичные эндогенные желчные кислоты на нетоксичные гидрофильные. На фоне продолжительной терапии УДХК происходит дозозависимое изменение соотношения солей желчных кислот в желчи: УДХК становится основным компонентом (более 50%), тогда как содержание хенодезоксихолевой, дезоксихолевой, холевои кислот существенно снижается.

УДХК (Урсосан) частично уменьшает всасывание желчных кис-

гастроэнтерология



лот в кишечнике, следствием чего является формирование гидроксильного (нетоксичного) их пула. Прием препарата уменьшает энтерогепатическую циркуляцию гидрофобных желчных кислот, предупреждая их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков.

Показано, что на клеточном уровне УДХК (Урсосан) обеспечивает такие важные при лечении ЛПП процессы, как:

- 1) транскрипционная регуляция каналикулярных транспортных белков;
- 2) стимуляция везикулярного экзоцитоза посредством сложной передачи сигналов и включения белков-переносчиков в апикальную мембрану гепатоцитов;
- 3) модуляция апикальной секреции гепатоцитов путем регуляции фосфорилирования и дефосфорилирования транспортных белков в местах их действия;
- 4) регуляция проницаемости митохондриальной мембраны;
- 5) встраивание в фосфолипидный бислой мембран и защита от эмульгирующего действия гидрофобных ЖК;
- 6) модуляция структуры и состава богатых фосфолипидами смешанных мицелл в желчи;
- 7) угнетение активаторов фиброгенеза (уменьшение освобождения митохондриального цитохрома С, активности звездчатых клеток);
- 8) уменьшение перисинуоидального коллагенообразования [15, 19, 25].

УДХК (Урсосан) обладает также антиоксидантным действием, что способствует снижению иммуносупрессии, опосредованной лекарственным холестазом. Кроме этого, УДХК осуществляет модуляцию клеточного иммунитета – реверсию aberrантной экспрессии молекул HLA класса I на гепатоцитах, значительно снижая уровень циркулирующих медиаторов воспаления и цитокинов. Существует также предположение о возможной роли УДХК в индукции цитохрома P-450 3A4 (CYP3A4), ферментов, метаболизирующих ЖК,

лекарственные препараты и холестерин [24]. Важен и гипохолестеринемический эффект препарата, осуществляемый за счет уменьшения синтеза холестерина в печени, снижения его экскреции в желчь и подавления всасывания его в кишечнике. Антиапоптотическая активность и способность УДХК (Урсосан) влиять на основные патогенетические звенья возникновения внутрипеченочного холестаза обуславливают целесообразность ее применения для лечения ЛПП и с целью профилактики холестатического поражения печени, в частности, при онкологических заболеваниях [8].

Применение УДХК (Урсосан) обеспечивает цито- и гепатопротективный, антихолестатический, антифибротический, иммуномодулирующий, антиапоптотический эффект.

Терапия УДХК предупреждает возникновение и/или прогрессирование внутрипеченочного холестаза при лечении эстрогенами, особенно у женщин с наследственной предрасположенностью к развитию холестаза беременных. Описаны положительные эффекты УДХК в лечении холестатических поражений печени, вызванных приемом комбинированных оральных контрацептивов, анаболических стероидов, хлорпромазина, изофлурана, каротина, даназола, антибиотиков. УДХК эффективна также в комплексной терапии после трансплантации печени, сердца и костного мозга [6, 8, 15].

Целесообразность и преимущество применения УДХК при ЛПП обусловлено избирательностью ее цитопротекторного действия по отношению к гепатоцитам и холангиоцитам [15, 24].

Целесообразность назначения УДХК в дозе 1000 мг убедительно показана при остром лекарственном гепатите, вызванном приемом 6-меркаптопурина у больных острым миелобластным лейкозом. Проводились исследования эффективности УДХК (Урсосан) в лечении синдрома холестаза у больных гемобластомами в

отдаленном периоде клинико-гематологической ремиссии. После проведения большим патогенетического лечения цитостатиками синдром холестаза выявили более чем у 50% больных [8]. По результатам исследований, проведенных в Новосибирской государственной медицинской академии, установлена высокая эффективность УДХК (Урсосан) в снижении и разрешении симптомов лекарственного холестаза при лечении больных гемобластомами: уменьшение кожного зуду в 60% случаев, содержания билирубина – на 75%, холестерина – на 70%, снижение активности гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) и ЩФ более чем в 2 раза. Проведение в динамике морфологического исследования ткани печени 10 больным показало исчезновение гистологических признаков холестаза в 100% случаев, отмечено также уменьшение выраженности дистрофии гепатоцитов и лимфогистиоцитарной инфильтрации [8].

В последние годы УДХК все чаще применяется при ЛПП, развивающихся на фоне гипополипидемической терапии, в частности статинами [7]. Получены положительные результаты при одновременном приеме УДХК (Урсосан) и статинов: биохимические проявления цитолиза и холестаза снижаются или полностью регрессируют. Это позволяет рекомендовать УДХК для предупреждения развития ЛПП при проведении агрессивной медикаментозной терапии, направленной на устранение атерогенной дислипидемии.

Терапия препаратами УДХК хорошо переносится. Суточная доза препарата рассчитывается по массе тела (10–15 мг/кг) и принимается три раза в день после еды. Прогноз ЛПП в разных клинических ситуациях различается, однако при развитии желтухи смертность может достигать 10%. Трансплантацию печени производят в случаях тяжелой острой гепатотоксичности, что позволяет выжить 80% больных при своевременном ее проведении. ☺

урсодезоксихолевая кислота

УРСОСАН

Звезда гепатологии



www.ursosan.ru

УРСОСАН это:

- ★ Препарат выбора для патогенетической терапии широкого спектра заболеваний печени и желчевыводящих путей с воздействием на максимальное число звеньев патогенеза
- ★ Эффективный и безопасный препарат с европейским качеством, представленный в РФ компанией-производителем и отвечающий стандартам качества ЕС
- ★ Препарат с многолетним опытом применения, имеющий большую доказательную базу зарубежных и отечественных исследований
- ★ Включен в перечень льготных лекарственных средств Федеральной программы ОНЛС/ДЛО с 2004 года

Представительство в Москве: тел./факс (495) 679-07-03
e-mail: promedcs@promedcs.ru

 **PRO.MED.CS**
Praha a.s.



Е.В. ГОЛОВАНОВА

Возможности патогенетической терапии при лекарственных поражениях печени

1. Бацков С.С., Гордиенко А.В. Лекарственные поражения печени: Учеб. пособие для слушателей. СПб.: ВМедА, 2002.
2. Буеверов А.О. // Рус. мед. журнал. 2001. № 9. С. 13–14.
3. Гастроэнтерология. Гепатология (Серия «Внутренние болезни по Дэвидсону») / Под ред. Н.А. Буна, Н.Р. Колледжа, Б.Р. Уолкера, Д.А.А. Хантера. Пер. с англ. М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. С. 154–155.
4. Герок В., Блом Х.Е. Заболевания печени и желчевыводящих путей. Пер. с нем. М.: МЕДпрессинформ, 2009. С. 94–98.
5. Голобородько Н.В., Ключарева А.А., Петрович И.В. и др. Поражения печени у ВИЧ-инфицированных пациентов: Пособие для практ. врачей. Минск, 2004.
6. Диагностика и лечение диффузных заболеваний печени / Под ред. В.Т. Ивашкина, Н.Д. Ющука. М., 2003. 22 с.
7. Л.А. Звенигородская, Н.Г. Самсонова, Н.В. Мельникова, Е.А. Черкашова. Гиполипидемическая терапия у больных неалкогольной жировой болезнью печени // Справочник поликлинического врача. 2010. № 3.
8. Поспелова Т.И., Лосева М.И., Азеева Т.А. и др. Препарат Урсосан в лечении синдрома холестаза у больных гемобластомами в отдаленном периоде клинико-гематологической ремиссии // Рос. гастроэнтерол. журн. 2000. № 1. С. 85–95.
9. Страчунский А.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной терапии. Смоленск: МАКМАХ, 2007.
10. Шерлок Ш., Дули Дж. // Заболевания печени и желчных путей. Пер. с англ. М., 1999. С. 386–423.
11. Шульпекова Ю.О. // Consilium medicum. 2006. Т. 8. № 7.
12. Castell J.V., Castell M. // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 6 (4). P. 258–265.
13. De Leve L.D., Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease // Gastroenterol. Clin. N. Am. 1995. Vol. 24. P. 787–810.
14. Erlinger S. Drug-induced cholestasis // J. Hepatol. 1997. Vol. 26 (Suppl. 1). P. 1–4.
15. Flrkemeier V. Action of ursodeoxycholic acid // Cholestatic Liver Disease. 2004. 111 p.
16. Glasgow J.F. // Drug Saf. 2006. Vol. 29 (12). P. 1111–1121.
17. Grieco A., Forgione A., Miele L. et al. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2005. Vol. 9 (5). P. 261–263.
18. Heurgué A., Bernard-Chabert B., Diebold M., Vitry F., Louvet H., Geoffroy P., Cadiot G., Thiéfn G. Drug-induced autoimmune hepatitis: a frequent disorder // Gut. 2007. Vol. 56 (Suppl. III). A271.
19. Larazidis K.N., Gores G.J., Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid «mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders» // J. Hepatology. 2001. Vol. 35. P. 134–136.
20. Lee W.M., Senior J.R. // Toxicol. Pathol. 2005. Vol. 33 (1). P. 155–164.
21. Lindor K.D. et al. Effects of ursodeoxycholic acid on survival in patients with primary biliary cirrhosis // Gastroenterology. 1996. Vol. 110. P. 1515–1518.
22. Mart A.L., Del Olmo J.A., Tosca J. et al. // Rev. Esp. Enferm. Dig. 2005. Vol. 97 (4). P. 258–265.
23. Navarro V.J., Senior J.R. // New Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. P. 731–739.
24. Paumgarther G., Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: Mechanisms of action and therapeutic use revisited // Hepatology. 2002. Vol. 36. P. 525–531.
25. Paumgartner G. Importance of bile acids in the pathogenesis and therapy of hepatic diseases // Cholestatic Liver Disease. 2004. 111 p.
26. Watanabe N., Takashimizu S., Kojima S., Kagawa T., Nishizaki Y., Mine T., Matsuzaki S. Clinical and pathological features of a prolonged type of acute intrahepatic cholestasis // Hepatol. Res. 2007. Vol. 37 (8). P. 598–607.
27. William M.L. // New Engl. J. Med. 2003. Vol. 349 (5). P. 474–485.

А.Н. КАЗЮЛИН, Л.З. ВЕЛЬШЕР, И.А. КОРОЛЕВА

Возможности преодоления гепатотоксичности при проведении комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы

1. Parkin D.M. Global cancer statistics, 2002 // CA Cancer J. Clin. 2005. Vol. 55. № 2. P. 74–108.
2. Stewart B., Klirhus P., World Health Organisation. World Cancer Report. International Agency on Research for Cancer. IARC Press, Lion. 2003. P. 188–190.
3. Imai H., Kuroi K., Ohsumi S. et al. Economic evaluation of the prevention and treatment of breast cancer-present status and open issues // Brest Cancer. 2007. Vol. 14. № 1. P. 81–87.
4. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2006 г. // Вестн. рос. онкол. научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. 2008. № 2 (прил. 1). С. 3–154.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2007 году / Под ред. В.И. Чисова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2008. С. 184.
6. Floyd J., Mirza I., Sachs B., Perry M.C. Hepatotoxicity of chemotherapy // Semin. Oncol. 2006. Vol. 33. № 1. P. 50–67.
7. Rodriguez-Frias E.A., Lee W.M. Cancer chemotherapy I: hepatocellular injury // Clin. Liver Dis. 2007. Vol. 11. № 3. P. 641–662.
8. Petit E., Langouet S., Akhdar H. et al. Differential toxic effects of azathioprine, 6-mercaptopurine and 6-thioguanine on human hepatocytes // Toxicol. in Vitro. 2008. Vol. 22. № 3. P. 632–642.
9. Tannapfel A., Reinacher-Schick A. Chemotherapy Associated Hepatotoxicity in the Treatment of Advanced Colorectal Cancer // Z. Gastroenterol. 2008. Vol. 46. № 5. P. 435–440.
10. Zorzi D., Laurent A., Pawlik T.M. et al. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases // Br. J. Surg. 2007. Vol. 94. № 3. P. 274–286.
11. Вельшер Л.З., Маев И.В., Казюлин А.Н. и др. Гепатотоксичность при проведении противоопухолевой терапии рака молочной железы (обзор литературы) // Паллиативная медицина и реабилитация. 2008. № 3. С. 46–51.
12. Казюлин А.Н., Вельшер Л.З., Королева И.А. Проблемы гепатотоксичности при проведении противоопухолевой химиотерапии рака молочной железы и методы ее коррекции // Фарматека. 2010. № 17 (211). С. 82–90.
13. Казюлин А.Н., Козлов С.В., Королева И.А., Кучерявый Ю.А. Частота гепатотоксичности при проведении противоопухолевой химиотерапии по поводу рака молочной железы // Материалы Одиннадцатой Российской конференции «Гепатология сегодня» // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. Т. 17. № 1 (Приложение № 29). С. 64.
14. Королева И.А., Казюлин А.Н., Козлов С.В., Кучерявый Ю.А. Факторы риска гепатотоксичности при проведении противоопухолевой химиотерапии по поводу рака молочной железы // Там же. С. 66.
15. Казюлин А.Н., Козлов С.В., Королева И.А. Частота гепатотоксичности при проведении противоопухолевой химиотерапии рака молочной железы // Материалы Тринадцатой Российской конференции «Гепатология сегодня» // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008. Т. 18. № 1 (Приложение № 31). С. 73.
16. Koroleva I., Kasulin A., Kucheryavyy J., Byahov M. Hepatotoxicity in patients with breast cancer during and after taxan-antracyclin-based neoadjuvant chemotherapy // 21-st International Congress on Anti-Cancer Treatment. Paris, 2010. P. 198–199.
17. National Cancer Institute. Cancer Therapy Evaluation Program: Common Toxicity Criteria, Version 2.0. April 30, 1999. <http://ctep.info.nih.gov>.
18. Моисеев С.В. Лекарственная гепатотоксичность // Клиническая фармакология и терапия. 2005. Т. 14. № 1. С. 1–4.
19. Полунина Т.Е., Маев И.В. Место гепатопротекторов в практике интернистов // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2010. № 1. С. 95–101.
20. Полунина Т.Е. Лекарственные поражения печени // Лечащий врач. 2005. № 3. С. 8–13.
21. 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.