



¹ГОУ ВПО
Московский
государственный
медико-
стоматологический
университет

²Самарский
областной
клинический
онкологический
диспансер

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

Д.м.н., проф. А.Н. КАЗЮЛИН¹, Л.З. ВЕЛЬШЕР¹, И.А. КОРОЛЕВА²

Авторы статьи приводят данные по оценке эффективности назначения различных гепатопротекторов у больных с гепатотоксичностью на фоне комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы (РМЖ). Ими было проанализировано более 4200 архивных историй болезни и 2900 амбулаторных карт больных с РМЖ в 4 клиниках Москвы и Самары за период 1993–2003 гг. В исследование были включены 1643 больных, пролеченных/проконсультированных в соответствии с медико-экономическими стандартами лечения РМЖ. Был сделан вывод, что при проведении комбинированного и комплексного лечения онкологических заболеваний, в частности РМЖ, целесообразно ведение больных онкологами совместно с гастроэнтерологами и гепатологами.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости среди женщин [1]. По данным Международного агентства по изучению рака (International Agency For Research On Cancer – IARC), в мире ежегодно регистрируют более 1 млн женщин с впервые выявленным РМЖ; каждый год более 600 тыс. больных погибают от РМЖ [2]. В Европе ежегодно регистрируется около 250 тыс. новых случаев РМЖ, из них около 60 тыс. – с летальным исходом [3]. В Российской Федерации ежегодно под наблюдением находится свыше 400 тыс. женщин с РМЖ, причем если распространенность РМЖ в России в 1997 г. состав-

ляла 214,7, то в 2007 г. – уже 318,0 на 100 тыс. населения [4, 5]. Комбинированное и комплексное лечение РМЖ, включающее в себя хирургическое лечение, химио- и гормонотерапию, лучевое воздействие, достоверно увеличивает безрецидивную и в ряде случаев общую выживаемость больных РМЖ. Однако большое число осложнений, приводящих к ухудшению качества жизни, ограничению достижения максимального эффекта, существенному увеличению стоимости лечения, ставит проблему профилактики и лечения токсических реакций у онкологических больных в ряд не только медицинских, но и социально значимых проблем.

В печени осуществляется активация и распад большинства лекарственных препаратов, токсические метаболиты которых могут повреждать этот орган. Данные о частоте гепатотоксичности (ГТ) варьируют от 14,3 до 100% [6–9]. Подобные различия могут быть обусловлены различными механизмами действия гепатотоксичных агентов, отличиями в методиках и критериях выявления ГТ [10]. Кроме того, выбранная в соответствии с протоколом исследования схема обязательных визитов для оценки состояния больного, решения вопроса о возможности продолжения или коррекции лечения является одним из важнейших факторов определения соответствия критериям включения и исключения. Однако подобная частота визитов не позволяет отследить все случаи токсичности, разрешившиеся к началу следующего визита, что также определяет целесообразность учета всех выполненных анализов.

Ранее мы обобщили данные о частоте и факторах риска ГТ по литературным источникам [11] и результатам проведенного нами ретроспективного мультицентрового исследования типа «случай – контроль» на модели комбинированного и комплексного лечения РМЖ [12–16].

Целью данной статьи явилось представление результатов дальнейшего анализа частоты и факторов риска ГТ с учетом всех ви-



зитов, как обязательных, так и дополнительных, что позволит оптимизировать профилактику и эффективное преодоление нежелательных побочных явлений, включая ГТ, комбинированного и комплексного лечения РМЖ.

Материал и методы

Объект и объем исследования. Всего проанализировано более 4200 архивных историй болезни и 2900 амбулаторных карт больных с РМЖ в 4 клиниках Москвы и Самары за период 1993–2003 гг. В исследование были включены 1643 больных, пролеченных/проконсультированных в соответствии с медико-экономическими стандартами лечения РМЖ. Возрастной диапазон больных был 28–72 года. В течение 5 лет прослежены истории болезни 607 больных, остальные за этот период времени выбыли из исследования по разным причинам. Диагноз РМЖ был подтвержден данными цитологического и/или гистологического исследования. Обязательная гистологическая верификация осуществлялась на основании анализа операционного материала.

Согласно протоколу исследования, нами оценивалась токсичность только у тех пациенток, которые смогли завершить курс комбинированного и комплексного лечения РМЖ. То есть явления ГТ не должны были превышать степень I и II в соответствии с рекомендациями Национального ракового института США (National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program: Toxicity Criteria) [17]. Схема комбинированного и комплексного лечения РМЖ и дизайн исследования отражены на рисунках 1 и 2.

Результаты и обсуждение

При проведении адъювантной и неoadъювантной терапии наличие сочетанных изменений по данным ультразвуковой картины отражало незначительную тен-

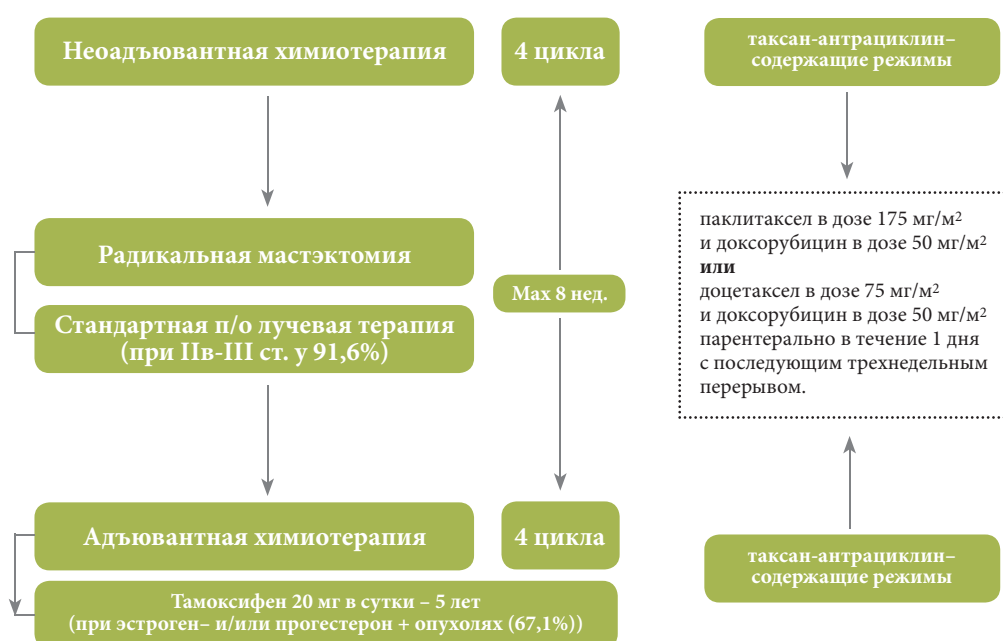


Рис. 1. Схемы комбинированного/комплексного лечения



Рис. 2. Схема протокола исследования

денцию к увеличению количества пациенток с наличием изменений по данным УЗИ (46,7% по сравнению с исходными 44,0%; $p = 0,11$).

Всего отклонения от нормы по данным биохимических исследований исходно зарегистрированы в 75 случаях (4,6% всех обследованных). Основными причинами отклонений были неалкогольный стеатогепатит (2,6% обследованных), вирусные ге-

патиты В и С (в совокупности 1,0% обследованных). В 15 случаях (0,9% обследованных) причина исходного повышения уровня маркеров не установлена. В 3 случаях у больных вирусным гепатитом С имелись также признаки неалкогольного стеатогепатита.

При анализе биохимических маркеров острой ГТ при обязательных визитах наиболее частыми отклонениями были по-

Неалкогольный стеатогепатит и сопутствующие инфекции вирусными гепатитами В и С, исходное повышение маркеров холестаза и цитолиза являются факторами риска развития острой гепатотоксичности при комбинированном и комплексном лечении РМЖ.

вышенные уровни ГГТ, которые наблюдались в среднем за период исследования у 26,7% пациентов; значения щелочной фосфатазы повышались у 26,1% больных. Повышенные уровни АЛТ и АСТ регистрировались в среднем у 21,8% и 21,0% больных соответственно. Повышение уровня общего билирубина было в среднем у 6,7%. ГТ отсутствовала у 1034 (73,3 ± 1,2%) пациенток. ГТ при плановых визитах, в соответствии с критериями нашего исследования, выявлялась у 376 (26,7 ± 1,2%) из всех обследованных больных, I степень ГТ была у 342 (24,3 ± 1,1%), II степень ГТ – у 2,4 ± 0,4% больных. Наряду с плановыми зарегистрированы дополнительные визиты. Они определялись необходимостью контроля как в связи с раз-

витием токсических реакций, так и в связи с наличием фоновой патологии, а также с усугублением токсичности, в том числе и ГТ.

Для реализации возможности проведения статистического анализа было решено включать по одному наихудшему показателю за весь период наблюдения у каждого больного вне стандартных визитов. Таких больных с дополнительно проведенными анализами оказалось 1315, что составило 80% от числа включенных в исследование пациентов с РМЖ. Мы отметили преобладание частоты ГТ на внеплановых визитах по сравнению с обязательными. Так, ГТ не выявлялась на обязательных визитах у 73,3 ± 1,2% и отсутствовала у 60,9 ± 1,8% больных на дополнительных визитах ($p < 0,05$). В целом ГТ выявлялась у 26,7 ± 1,2 и 39,1 ± 1,8% соответственно ($p < 0,05$), причем прирост частоты ГТ происходил в основном за счет увеличения частоты II степени и появления ГТ III степени. Так, мы отметили только тенденцию к увеличению частоты ГТ I степени (24,3 ± 1,1 и 27 ± 1,2% соответственно). В то же время регистрировалось достоверное увеличение частоты ГТ II степени (2,4 ± 0,4% и 7,9 ± 0,7% соответственно, $p < 0,05$) и появление в 4,2% случаев ГТ III степени. Причина подобных отличий, на наш взгляд, очевидна – со-

гласно стандартной процедуре обследования больного, получающего химиотерапевтическое лечение, особенно в амбулаторных условиях или в условиях дневного стационара, контрольное клинико-инструментальное исследование осуществляется, как правило, перед проведением курса полихимиотерапии. Подобная тактика определенно помогает принять решение о возможности продолжения лечения в контрольные сроки, и/или необходимости изменения доз препаратов исходя из площади тела, и/или изменения схемы лечения. В то же время, согласно полученным данным, частота реальной ГТ на внеплановых визитах была значительно выше, так как определялась после проведения курса полихимиотерапии. Кроме того, в не установленные протоколом исследования сроки регистрировались и более тяжелые гепатотоксические реакции (III степени), редуцировавшие к моменту очередного планового визита, вследствие чего их наличие не являлось критерием исключения. Больные с развитием ГТ IV степени не вошли в анализируемую когорту, вследствие того что она характеризовалась определенной резистентностью к проводимой терапии и требовала временной отмены полихимиотерапии, а в ряде случаев ее полного прекращения. Данное течение ГТ являлось критерием

Таблица 1. Анализ риска развития острой гепатотоксичности*

	Исходно нормальные уровни, М, %	Исходно увеличенные уровни, М, %	Отношение шансов, М, %
АЛТ	22,6 (20,61–24,73)**	91,53 (81,65–96,33)	36,99 (14,68–93,15)
АСТ	22,5 (20,56–24,52)	81,08 (65,8–95,62%)	14,73 (6,41–33,80)
ЩФ	27,59 (25,47–29,82)	86,96 (67,87–95,46)	17,49 (5,17–59,16)
Билирубин	3,44 (2,65–4,46)	47,22 (36,13–58,60)	25,12 (14,69–42,95)

* В исследовании приняли участие две группы пациентов (с исходно имеющимися отклонениями по данным биохимических маркеров и без таковых), представлено отношение шансов гепатологической токсичности между этими группами.

** В скобках указан 95-процентный доверительный интервал (ДИ).



Таблица 2. Данные корреляционного анализа уровня маркеров острой гепатотоксичности и острой гематологической токсичности

	Уровень гемоглобина	Уровень лейкоцитов	Уровень гранулоцитов
АЛТ	$r = -0,558 (p < 0,05)$	$r = -0,563 (p < 0,05)$	$r = -0,577 (p < 0,05)$
АСТ	$r = -0,523 (p < 0,05)$	$r = -0,544 (p < 0,05)$	$r = -0,526 (p < 0,05)$
ЩФ	$r = -0,568 (p < 0,05)$	$r = -0,596 (p < 0,05)$	$r = -0,566 (p < 0,05)$
Билирубин	$r = -0,527 (p < 0,05)$	$r = -0,508 (p < 0,05)$	$r = -0,515 (p < 0,05)$

невключения в соответствии с дизайном исследования.

За 5 лет наблюдения повышение уровней АЛТ регистрировалось в среднем по визитам у 7,06% (6,7–7,42%), АСТ – у 5,86% (5,52–6,2%), щелочной фосфатазы – у 4,89% (4,46–5,53%), ГГТ – у 4,03% (3,59–4,46%), общего билирубина – у 4,20% (4,12–4,28%) больных. В среднем за весь 5-летний период наблюдения любые отклонения биохимических маркеров во время обязательных визитов наблюдались у 7,6% (95-процентный ДИ 7,19–8,0%) больных. Максимальная доля обследованных с любыми отклонениями биохимических данных наблюдалась на визите 10 – 25,6%. Этот эффект, вероятно, объясняется тем, что результаты, полученные на визите 10, отражают те изменения, которые наблюдаются спустя 3 месяца после окончания химиотерапии, и за этот промежуток времени нормализация биохимических показателей происходила не у всех больных. Кроме того, видимо, часть больных с удовлетворительным самочувствием не являлись на этот визит (равно как и последующие), и, таким образом, база данных может отражать несколько завышенные показатели по сравнению с реально существующими показателями по данным обязательных визитов. Достоверное снижение доли больных, имевших любые отклонения биохимических маркеров по сравнению с данными на момент окон-

чания курса химиотерапии, наблюдалось уже в ходе следующего, 11-го визита – 17,6% (критерий статистической значимости $p = 0,008$).

Сравнение уровня биохимических маркеров на последнем обязательном визите спустя 5 лет после окончания лечения не выявило статистически значимых различий по сравнению с исходными данными: 4,45% пациентов с любыми отклонениями биохимических маркеров крови по сравнению с 4,6%. Большинство больных с поздней ГТ имели отклонения, соответствующие критериям I степени.

Факторы риска острой и поздней ГТ. Исходно повышенные уровни АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и билирубина являлись независимыми факторами риска развития ГТ (табл. 1). Кроме того, наличие неалкогольного стеатогепатита и сопутствующей инфекции вирусными гепатитами В и С было факторами риска развития ГТ – ОШ развития гепатологической токсичности составил 6,8735 (95-процентный ДИ 3,4873–13,5479) и 20,5991 (95-процентный ДИ 4,6915–90,4448) соответственно. Необходимо отметить, что все случаи ГТ III степени на внеплановых визитах (55 пациенток) выявлялись на фоне имеющейся фоновой патологии печени (стеатогепатит, вирусные инфекции гепатита В и С, сопровождающиеся исходным повышением уровня биохимических маркеров и

уже имеющейся ГТ I степени (28 пациенток) или II степени (27 пациенток). Прирост частоты ГТ II степени на внеплановых визитах (с 34 до 104 пациенток) происходил на фоне уже имеющейся ГТ I степени (97 пациенток), при том что у 7 пациенток II степень ГТ не усугублялась. Соответственно, из 355 пациенток с ГТ I степени на внеплановых визитах у 138 отмечены кратковременные

Полученные результаты согласуются с ранее опубликованными данными о высокой эффективности адеметионина (Гептрала) для коррекции нарушений печеночного метаболизма у онкогематологических больных.

подъемы биохимических маркеров, не выявляемые на плановых визитах. Данные 138 пациенток, в соответствии с дизайном исследования, расценивались как не имеющие ГТ.

У всех больных с острой ГТ были зарегистрированы признаки гематологической, кардио- и панкреатоксичности. Это явилось основанием для проведения корреляционного анализа, который продемонстрировал нали-



Отмечен профилактический эффект эссенциальных фосфолипидов в отношении поздней гепатотоксичности. Адеметионин (Гептрал) был наиболее эффективен в качестве средства купирования проявлений острой и профилактики поздней гепатотоксичности.

чие обратных корреляционных связей между уровнями маркеров острой ГТ и числом нейтрофилов, лейкоцитов, эритроцитов в периферической крови и маркерами ГТ (табл. 2); показателями глобальной систолической и диастолической функций левого желудочка и маркерами ГТ; значениями панкреатической амилазы крови и маркерами ГТ (табл. 3). Таким образом, неалкогольный стеатогепатит и сопутствующая инфекция вирусными гепатитами В и С, исходное повышение маркеров холестаза и цитолиза являются факторами риска развития острой ГТ, которая часто сочетается с гематологической, кардио- и панкреатотоксичностью. Истинная частота острой ГТ су-

щественно выше, чем определенная в соответствии с протоколом исследования. Сложность анализа роли факторов риска и выявление острой ГТ определяют необходимость установления диагноза токсичности и назначения корректирующей и поддерживающей терапии онкологами совместно с гастроэнтерологами, гепатологами.

Анализ эффективности различных гепатопротекторов для преодоления острой ГТ и профилактики поздней ГТ. Современные методы лекарственной терапии заболеваний гепатобилиарной системы включают применение гепатопротекторов [7, 18–20]. В рамках нашего исследования мы попытались оценить эффект назначения различных гепатопротекторов у больных с ГТ на фоне комбинированного и комплексного лечения РМЖ. Всего острая ГТ, в соответствии с критериями Национального ракового института США, выявлялась при обязательных визитах у 439 (26,7%) из всех больных. В то же время в период проведения химиотерапии РМЖ лечащими врачами при обязательных визитах ГТ регистрировалась в историях болезни и амбулаторных картах только у 50,6% всех больных с выявленным нами нежелательным побочным эффектом в виде ГТ (222 больных). Другими словами, только в половине случаев в медицинской документации фигурировало описание ток-

сической реакции, ее стадия. Изменение уровня биохимических маркеров появления или усугубления ГТ во время внеплановых визитов не повлекли за собой изменений схемы проводимого противоопухолевого лечения и не являлись причиной назначения или изменения терапии, направленной на коррекцию ГТ, или установления диагноза ГТ в случае его отсутствия. Только у 158 (36,0%) в связи с выявленной во время плановых визитов ГТ 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 в соответствии с имеющимися рекомендациями (66 больных) и адеметионин с парентеральным и пероральным применением в соответствии с имеющимися рекомендациями (59 больных). Ретроспективный анализ маркеров острой ГТ выявил отсутствие положительного влияния применения препаратов растительного происхождения, причем у 12 из 33 пациентов было отмечено небольшое увеличение уровня маркеров ГТ. Этот эффект может быть обусловлен описанным неблагоприятным действием данных препаратов при остром поражении печени, сопровождавшемся холестазом [18, 19]. При

Таблица 3. Данные корреляционного анализа уровня маркеров острой гепатотоксичности и других видов острой токсичности

	Уровень ФВ*	Уровень V_e/V_a **	Уровень панкреатической амилазы
АЛТ	$r = -0,589$ ($p < 0,05$)	$r = -0,623$ ($p < 0,05$)	$r = 0,562$ ($p < 0,05$)
АСТ	$r = -0,543$ ($p < 0,05$)	$r = -0,574$ ($p < 0,05$)	$r = 0,534$ ($p < 0,05$)
ЩФ	$r = -0,588$ ($p < 0,05$)	$r = -0,566$ ($p < 0,05$)	$r = 0,545$ ($p < 0,05$)
Билирубин	$r = -0,551$ ($p < 0,05$)	$r = -0,534$ ($p < 0,05$)	$r = 0,532$ ($p < 0,05$)

* ФВ – фракция выброса левого желудочка.

** V_e/V_a – соотношение скоростей в фазах раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка.



этом мы выявили отчетливый положительный эффект применения эссенциальных фосфолипидов и адеметионина. Для анализа эффективности применения гепатопротекторов при ГТ 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 по поводу ГТ эссенциальные фосфолипиды, в группу 3 – 59 пациенток, получавших адеметионин. Все 3 группы были близки по половому составу, возрасту, частоте фоновых заболеваний печени, уровню маркеров цитолиза и холестаза.

По данным обязательных визитов, представленных в таблице 4,

в группе 1 средний уровень маркеров ГТ за время проведения химиотерапии стойко превышал показатели в контрольной группе, в то же время в группах 2 и 3 мы отметили тенденцию к нормализации уровня маркеров к концу лечения, более отчетливую в группе 3. 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. Среди пациенток группы 3 к концу химиотерапии регистрировалась только I степень ГТ, в

В среднем за весь 5-летний период наблюдения любые отклонения биохимических маркеров во время обязательных визитов наблюдались у 7,6% (95-процентный ДИ 7,19–8,0%) больных. Максимальная доля обследованных с любыми отклонениями биохимических данных – 25,6% – наблюдалась на визите 10.

группе 2 ГТ II степени была у 4 из 66 пациенток (6,1%), в остальных случаях (93,9%) регистрировалась I степень ГТ. В то же время в группе 1 ГТ II степени выявлялась у 36 из 314 лиц (11,5%), у остальных 278 (88,5%) определялась I степень.

Таблица 4. Основные биохимические показатели крови у больных раком молочной железы с ГТ к моменту окончания полихимиотерапии

Показатель	Единица измерения	КГ (М ± m)	1 группа (М ± m)	2 группа (М ± m)	3 группа (М ± m)
Общий белок	г/л	82,9 ± 0,1	59,8 ± 0,54* 2,3	64,2 ± 0,17* 1,3	77,8 ± 0,9* 1,2
Альбумин	г/л	42,3 ± 0,9	29,9 ± 0,2* 1,2	34,1 ± 0,1* 1,3	39,1 ± 0,1* 1,2
Билирубин общий	мкмоль/л	11,6 ± 0,4	17,1 ± 0,9*	16,9 ± 1,0*	13,1 ± 1,7 1,2
Билирубин прямой	мкмоль/л	3,2 ± 0,3	4,5 ± 0,09*	4,0 ± 0,04*	3,7 ± 0,17
Холестерин	ммоль/л	4,8 ± 0,2	5,2 ± 0,6	5,1 ± 0,4	4,82 ± 0,9
АСТ	ед/л	21,4 ± 3,4	71,9 ± 4,9* 2,3	58,2 ± 4,8* 1,3	43,6 ± 5,2* 1,2
АЛТ	ед/л	19,4 ± 1,2	63,9 ± 3,1* 2,3	42,70 ± 2,7* 1,3	25,6 ± 2,0* 1,2
ГГТП	ед/л	24,4 ± 5,6	136,9 ± 6,17* 2,3	75,2 ± 5,02* 1,3	45,8 ± 3,12* 1,2
Щелочная фосфатаза	ед/л	174,5 ± 5,6	261,7 ± 10,2* 2,3	228,6 ± 10,7* 1	198,5 ± 13,1 ¹
Креатинин	мкмоль/л	68,31 ± 1,5	69,2 ± 2,3	68,6 ± 1,58	68,5 ± 3,69
Мочевина	ммоль/л	4,58 ± 0,2	5,21 ± 0,8	4,91 ± 0,8	4,36 ± 0,3

* Достоверность отличия от величины в контрольной группе ($p < 0,05$).

¹ Достоверность отличия от величины в 1 группе ($p < 0,05$).

² Достоверность отличия от величины во 2 группе ($p < 0,05$).

³ Достоверность отличия от величины в 3 группе ($p < 0,05$).



*При наличии факторов
риска ГТ в сочетании
с изменением печеночных
проб при проведении
комбинированного
и комплексного лечения
онкологических
заболеваний, в частности
РМЖ, целесообразно
ведение больных
онкологами совместно
с гастроэнтерологами,
гепатологами.*

Мы провели анализ степени ГТ по данным дополнительных визитов в выделенных группах. Всего из 439 женщин, включенных в данную фазу исследования, с внеплановыми визитами обратились 376. Частота выявления I степени ГТ на дополнительных визитах отчетливо и достоверно нарастала от группы 3 к группе 1 ($62,4 \pm 2,7$; $24,2 \pm 5,3$; $8,5 \pm 3,6\%$ соответственно; $p < 0,05$). Частота выявления II степени ГТ на дополнительных визитах была наибольшей в группе 1 ($27,7 \pm 2,5\%$), отмечена существенная, но недостоверная тенденция к более низкому уровню данного нежелательного побочного эффекта в группе 2 ($19,7 \pm 4,9\%$). Представленность ГТ в группе 3 была достоверно наименьшей по сравнению с группами 1 и 2 ($6,8 \pm 3,3\%$; $p < 0,05$).

Полученные результаты согласуются с ранее опубликованными данными о высокой эффективности адеметионина для коррекции нарушений печеночного метаболизма у онкогематологических больных [21].

Мы провели анализ факторов риска поздней ГТ, а также роли назначения гепатопротекторов на фоне острой ГТ в прогнозе поздней ГТ. Эффект назначения

гепатопротекторов оценивался нами у 607 пациенток, истории болезни которых были прослежены нами в течение всего 5-летнего периода наблюдения.

У 46 из 607 пациенток были признаки поздней ГТ. Все эти больные перенесли острую ГТ на фоне химиотерапии. Среди 98 пациенток, отнесенных к группе 1, признаки поздней ГТ во время различных визитов были в 40 случаях (40,8%), причем у 34 из них на внеплановых визитах выявлялось усугубление острой ГТ (у 11 определялась ГТ III степени, у 23 трансформация I степени во II степень). Среди 24 больных, отнесенных к группе 2, поздняя ГТ во время 10–16-го визитов регистрировалась у 5 пациенток (20,8%). На внеплановых визитах у всех больных также наблюдалось усугубление ГТ (из I степени во II степень). Из 25 лиц, отнесенных к группе 3, биохимические признаки поздней ГТ были в 1 случае (4,3%), выявленные на 10–12-м визитах, в данном случае в анамнезе был также дополнительный визит с трансформацией ГТ из I степени во II степень. Средняя частота поздней ГТ среди больных, отнесенных к группе 1, была достоверно выше, чем в группах 2 и 3, и она выявлялась за все время наблюдения. Отмечена отчетливая тенденция к более низкой частоте и быстрой редукции поздней ГТ в группе 3 по сравнению с группой 2. Отсутствие статистической достоверности отличия частоты ГТ, очевидно, связано с небольшим количеством прослеженных больных в рамках данного ретроспективного исследования.

Выводы

1. Частота регистрации острой ГТ в ходе стандартного протокола комбинированного и комплексного лечения РМЖ, приближенного к реальной практике, достоверно ниже ($26,7 \pm 1,2\%$), чем во время внеплановых визитов больных ($39,1 \pm 1,8\%$), большей частью обусловленных именно проявлениями токсич-

ности. Вне плановых визитов редко регистрируются более тяжелые токсические реакции.

2. Неалкогольный стеатогепатит и сопутствующие инфекции вирусными гепатитами В и С, исходное повышение маркеров холестаза и цитолиза являются факторами риска развития острой ГТ при комбинированном и комплексном лечении РМЖ. Имеется частое сочетание острой ГТ и острой гематологической, кардио- и панкреатоксичности. Фактором риска поздней ГТ является перенесение острой ГТ, особенно при усугублении острой ГТ на внеплановых визитах.

3. Гепатопротекторы растительного происхождения неэффективны в коррекции проявлений острой ГТ и профилактике поздней ГТ. Эссенциальные фосфолипиды эффективны в коррекции проявлений цитолитического синдрома, в отношении холестатического синдрома при острой ГТ их эффект был недостаточным. Отмечен профилактический эффект эссенциальных фосфолипидов в отношении поздней ГТ. Адеметионин был наиболее эффективен в качестве средства купирования проявлений острой и профилактики поздней ГТ.

4. Необходимо проведение исследований по профилактике острой ГТ у лиц с факторами риска ее развития, изучение сравнительной эффективности различных групп гепатопротекторов при назначении принятых схем противоопухолевого лечения.

5. С учетом низкой частоты регистрации острой ГТ, недооценки данных внеплановых визитов, роли своевременного назначения гепатопротекторов данным больным, при наличии факторов риска ГТ в сочетании с изменением печеночных проб при проведении комбинированного и комплексного лечения онкологических заболеваний, в частности РМЖ, целесообразно ведение больных онкологами совместно с гастроэнтерологами, гепатологами. ☺



Литература

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., Блюм 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., Thieffin 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. Paumgartner 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., Klrhus 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-anthracyclin-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., Горжанская 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.