

УДК 616

doi:10.18720/SPBPU/2/id22-276

Иван Владимирович Рыков
Григорий Алексеевич Чиж
Дарья Сергеевна Орлова
Алим Баширович Эльмурзаев
Сергей Олегович Кузин

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
здравоохранения Санкт-Петербургская клиническая
больница Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург*

ЗНАЧЕНИЕ И СПОСОБЫ КОРРЕКЦИИ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ В ОНКОЛОГИИ

Аннотация. В статье рассмотрены встречаемость и механизмы гепатотоксичности (лекарственное поражение печени – ЛПП). Значение ЛПП в клинической практике и проблемы современных рекомендаций по коррекции ЛПП.

Ключевые слова: лекарственное поражение печени, гепатотоксичность, гепатопротекторы, относительная дозовая интенсивность, DILI, RDI.

Ivan V. Rykov
Darya S. Orlova
Grigoriy A. Chizh
Alim B. Elmurzaev
Sergey O. Kuzin

*Saint-Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences,
Saint - Petersburg*

IMPORTANCE AND TREATMENT OPTIONS OF DRUG INDUCED LIVER INJURY IN ONCOLOGY

Abstract. This article highlights the prevalence and possible mechanisms of drug induced liver injury (DILI). Clinical significance and problems of guidelines for treatment of DILI.

Key words: drug induced liver injury, DILI, hepatoprotectors, relative dose intensity, RDI.

Согласно определению предложенной в практических рекомендациях RUSSCO, гепатотоксичность — это повреждение печени, вызванное чужеродными веществами (ксенобиотиками) [1].

Частным случаем гепатотоксичности является лекарственное поражение печени (ЛПП, в зарубежной литературе — drug induced liver injury, DILI), встречаемое при различных вариантах противопухолевого лечения, включая химиотерапию, таргетные препараты и иммунотерапию [1].

В зависимости от механизма развития ЛПП выделяют два основных. Прямой механизм, приводящий к непосредственному повреждению гепатоцитов, который в свою очередь может быть дозозависимым или идиосинкратическим.

Второй вариант — косвенный механизм, приводящий к опосредованному повреждению печени через нарушение кровотока, развитию биллиарной гипертензии и т. д. (рис. 1)

По механизму повреждения выделяют три типа ЛПП, характеризующиеся различными биохимическими критериями (табл. 1).

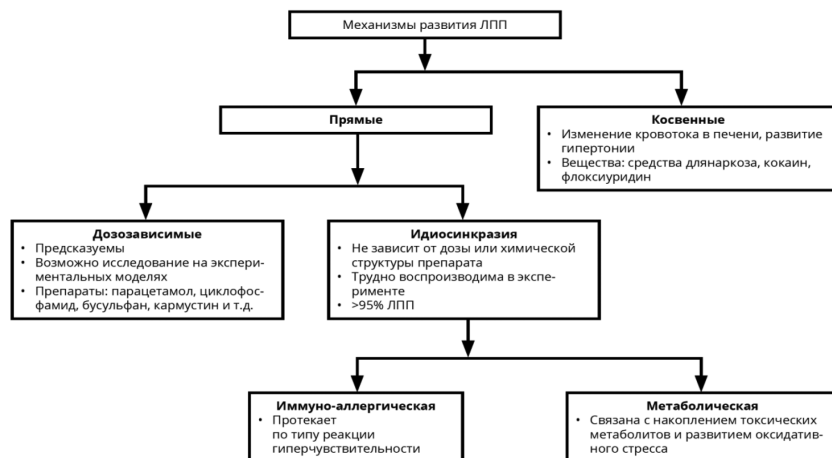


Рис. 1. Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 531–544

Таблица 1

Виды лекарственного поражения печени

Тип повреждения	Биохимические показатели
Гепатоцеллюлярный	АЛТ > 2xВГН* или соотношение АЛТ / ЩФ** ≥ 5
Холестатический	ЩФ > 2xВГН или соотношение АЛТ / ЩФ ≤ 2
Смешанный	АЛТ > 2xВГН и ЩФ > 2xВГН соотношение АЛТ / ЩФ от 2–5

*ВГН – верхняя граница нормы

**ЩФ – щелочная фосфатаза

Согласно данным множественных исследований ЛПП в онкологии встречается очень часто, и при использовании некоторых препаратов, достигает 80 % случаев [2–7].

Некоторые препараты, могут вызывать специфические повреждения печени, отличные по механизму. Классическим примером является синусоидальная травма печени при использовании оксалиплатина (20 – 80 % пациентов) и жировой гепатоз при иринотекан-содержащих режимах (20 – 50 % пациентов) [8].

Несмотря на большое количество исследований, и опубликованных наблюдений, в большинстве случаев лечение ЛПП заключается в прекращении использования препарата или отсрочки его введения. Для онкологических пациентов это может приводить к негативным последствиям в связи со снижением относительной дозовой интенсивности (relative dose intensity – RDI) или потери линии лечения, вследствие невозможности продолжать препарат вызывающий ЛПП [9, 10].

Наиболее полными являются рекомендации по терапии ЛПП на фоне ингибиторов контрольных точек, где аутоиммунный механизм позволяет использовать иммуносупрессивную терапию (кортикостероиды, цитостатики и т. д.), как основной патогенетический вариант лечения.

При этом широко используемые в клинической практике гепатопротекторы имеют очень ограниченную доказательную базу

и не сравнивались между собой с точки зрения эффективности и в зависимости от механизма повреждения печени. Исследований посвященных терапии ЛПП на фоне химиотерапии и таргетной терапии при онкопатологии практически нет [11–14].

Для формирования адекватных клинических рекомендаций по профилактике и лечению ЛПП в онкологии требуется проведение проспективных исследований оценивающих эффективность доступных гепатопротекторов при различных вариантах повреждения печени.

Список литературы

1. **Ткаченко П. Е., Ивашкин В. Т., Маевская М. В.** Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 64–77, DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-64-77
2. **Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ.** Liver regeneration. *Hepatology* 2006; 43: S45–S53.
3. **Lee WM.** Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1995; 333: 1118–1127.
4. **Lee WM.** Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003; 349: 474–485.
5. **Beumer JH, Schellens JH, Beijnen JH.** Hepatotoxicity and metabolism of trabectedin: a literature review. *Pharmacol Res* 2005; 51: 391–398.
6. **Fetterly GJ, Owen JS, Stuyckens K et al.** Semimechanistic pharmacokinetic/pharmacodynamic model for hepatoprotective effect of dexamethasone on transient transaminitis after trabectedin (ET-743) treatment. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62: 135–147
7. **Ricart A.D.** Drug-induced liver injury in Oncology. *Annals of oncology. VOLUME 28, ISSUE 8, P2013–2020, AUGUST 01, 2017*
8. **Ramadori G. et al.** Effects of systemic chemotherapy on the liver. *Annals of Hepatology, Volume 9, Issue 2, 2010*
9. **Aspinall SL.** Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: relative dose intensity and survival among veterans. *BMC Cancer.* 2015 Feb 18;15:62.
10. **Denduluri N.** Chemotherapy Dose Intensity and Overall Survival Among Patients With Advanced Breast or Ovarian Cancer, *Clinical Breast Cancer* (2018)
11. **Стельмах В. В.** Эффективность комбинированной терапии сукцинатсодержащими лекарственными препаратами неалкогольной жировой болезни печени // *Клиническая медицина.* — 2016. — Т. 94, № 11. — С. 836–842.

12. **Семисерин В. А.** Оценка эффективности гепатопротективной моно-терапии неалкогольной жировой болезни печени в стадии стеатогепатита препаратом на основе янтарной кислоты и метионина. // Терапевтический архив. — 2016. — Т. 88, № 2. — С. 58-63

13. **Стельмах В. В.** Эффективность инфузионного гепатотропного препарата ремаксол в патогенетической терапии хронических вирусных гепатитов на цирротической стадии. // Терапевтический архив — 2015. — Т. 87, № 8. — С. 67–72.

14. **Vincenzi B.** The use of SAME in chemotherapy-induced liver injury. Crit Rev Oncol Hematol. 2018 Oct

Сведения об авторах

Рыков Иван Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкологии, реабилитации и паллиативного лечения Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург

E-mail: rykov.ivan@gmail.com

Чиж Григорий Алексеевич, врач-онколог отделения онкологии, реабилитации и паллиативной помощи Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург

E-mail: ya.grisha234@yandex.ru

Орлова Дарья Сергеевна, врач-терапевт отделения онкологии, реабилитации и паллиативной помощи Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург

E-mail: doc_orlova@vk.ru

Эльмурзаев Алим Баширович, врач-онколог отделения онкологии, реабилитации и паллиативной помощи Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург

E-mail: el_alim@mail.ru

Кузин Сергей Олегович, врач-онколог отделения онкологии, реабилитации и паллиативной помощи Федерального государственного бюджетного

учреждения здравоохранения Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург
E-mail: dr.kuzin@bk.ru

Ivan V. Rykov, Candidate of Sciences in Medicine, Head of the Department of Oncology, Rehabilitation and Palliative Treatment of the Saint-Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Russian Federation, Saint-Petersburg

E-mail: rykov.ivan@gmail.com

Grigory A. Chizh, Oncologist of the Department of Oncology, Rehabilitation and Palliative Treatment of the Saint-Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Russian Federation, Saint-Petersburg

E-mail: ya.grisha234@yandex.ru

Daria S. Orlova, Therapist of the Department of Oncology, Rehabilitation and Palliative Treatment of the Saint-Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Russian Federation, Saint-Petersburg

E-mail: doc_orlova@vk.ru

Alim B. El'murzaev, Oncologist of the Department of Oncology, Rehabilitation and Palliative Treatment of the Saint-Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Russian Federation, Saint-Petersburg

E-mail: el_alim@mail.ru

Sergey O. Kuzin, Oncologist of the Department of Oncology, Rehabilitation and Palliative Treatment of the Saint-Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Russian Federation, Saint-Petersburg

E-mail: dr.kuzin@bk.ru