

Нерешенные проблемы гепатотоксичности противоопухолевой терапии

**Беляева А.В., Балабанова П.Г., Алиярова Г.Х., Напольская Е.В.,
Сигуа Б.В.**

**Онкологическое отделение
противоопухолевой лекарственной терапии
Центр клинической онкологии
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова**

Частота развития ЛПП на фоне использования основных химиопрепаратов

Класс препаратов	Препарат	Частота развития гепатотоксичности
Антиметаболиты	5-фторурацил	Повышение АСТ/АЛТ в 70% случаев
	Капецитабин	АСТ/АЛТ > 5 ВГН в < 1% случаев Умеренное повышение билирубина > 40%
	Гемцитабин	Повышение АСТ/АЛТ в 30–70% случаев АЛТ > 5 ВГН в 5–12% случаев Повышение билирубина, ЩФ — редко
	Метотрексат	Повышение АСТ/АЛТ в 15–50% случаев
	Пеметрексед	Повышение АСТ/АЛТ в 30–60% случаев Повышение билирубина, ЩФ — редко
Алкилирующие агенты	Циклофосфамид	Повышение АСТ/АЛТ в 70% случаев
	Ифосфамид	Умеренное повышение АСТ/АЛТ
	Оксалиплатин	Умеренное повышение АСТ/АЛТ
	Цисплатин	Небольшое повышение АСТ/АЛТ
	Карбоплатин	Повышение АСТ/АЛТ в 30% случаев
	Дакарбазин	Умеренное повышение АСТ/АЛТ
Противоопухолевые антибиотики	Доксорубин и эпирубицин	Повышение АСТ/АЛТ в 40% случаев
	Блеомицин	Повышение АСТ/АЛТ от 10% до 30% случаев
Препараты, воздействующие на тубулин	Винкаалкалоиды	Повышение АСТ/АЛТ от 5% до 10% случаев
	Трабектедин	Повышение АСТ/АЛТ в 40% случаев
	Паклитаксел	Повышение АСТ/АЛТ от 7% до 26% случаев
	Доцетаксел	Умеренное повышение АСТ/АЛТ
Ингибиторы топоизомеразы	Иринотекан	Повышение АСТ/АЛТ > 15% случаев в комбинации с другими препаратами Выраженное повышение АСТ/АЛТ от 1% до 4% случаев
	Топотекан	Повышение АСТ/АЛТ > 15% случаев Выраженное повышение АСТ/АЛТ от 1% до 4% случаев
	Этопозид	Повышение АСТ/АЛТ от 5% до 100% случаев в комбинации с другими препаратами

Класс препаратов	Препарат	Частота развития гепатотоксичности
Моноклональные антитела	Ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб	Описаны отдельные случаи развития ЛПП I–IV степени тяжести, вплоть до фульминантной печёночной недостаточности
	Бевацизумаб	Возможность протективного эффекта
(Мульти) киназные ингибиторы	Эрлотиниб	Умеренное повышение АСТ/АЛТ Повышение АСТ/АЛТ > 5 ВГН в > 10% случаев
	Гефитиниб	Повышение АСТ/АЛТ от 9 до 13% случаев Повышение АСТ/АЛТ > 5 ВГН в 2–4% случаев
	Лепатиниб	Повышение АСТ/АЛТ от 5% до 15% случаев Повышение АСТ/АЛТ > 5 раз — редко
	Сорафениб	Умеренное повышение АСТ/АЛТ Повышение АСТ/АЛТ > 5 ВГН 1–3% случаев
	Пазопаниб	Повышение АСТ/АЛТ в > 50% случаев Повышение АСТ/АЛТ > 5 ВГН в > 8% случаев Увеличение уровня общего билирубина в 30% случаев Комбинация увеличения уровня общего билирубина и АЛТ в 1–2% случаев
	Сунитиниб	Повышение АСТ/АЛТ в > 40% случаев Повышение АСТ/АЛТ > 5 ВГН в > 2–3% случаев Редко — гипераммониемия и развитие печёночной энцефалопатии
	Регорафениб	Повышение АСТ/АЛТ в 39–45% случаев Повышение АСТ/АЛТ > 5 ВГН в 3–6% случаев Редко — гипераммониемия и развитие печёночной энцефалопатии
	Вемурафениб	Повышение АСТ/АЛТ в 30% случаев Повышение АСТ/АЛТ > 5 ВГН в 3% случаев
Гормональные препараты	Тамоксифен	Развитие неалкогольной жировой болезни печени в 40% случаев к 1 году применения
	Абиратерон	Описаны отдельные случаи развития ЛПП I–IV степени тяжести

Механизмы гепатотоксического воздействия противоопухолевых препаратов



Критерии тяжести гепатотоксичности Национального института онкологии США

СТЕПЕНЬ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ



ПАРАМЕТР

	I	II	III	IV
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	< 2,5 ВГН	2,5-5 ВГН	> 5-20 ВГН	> 20 ВГН
Общий билирубин	< 1,5 ВГН	1,5-3 ВГН	3-10 ВГН	> 10 ВГН
Гаммаглутамил-транспептидаза (ГГТ)	< 2,5 ВГН	2,5-5 ВГН	5-20 ВГН	> 20 ВГН
АСТ	< 2,5 ВГН	2,5-5 ВГН	5-20 ВГН	> 20 ВГН
АЛТ	< 2,5 ВГН	2,5-5 ВГН	5-20 ВГН	> 20 ВГН
Печеночная недостаточность	нет	нет	астериксис (порхающий тремор)	тяжелая энцефалопатия, кома
Портальный кровоток	норма	снижен	ретроградный кровоток, ВРВП/асцит	состояние, требующее экстренного оперативного вмешательства

•ВГН – верхняя граница нормы; ВРВП – варикозное расширение вен пищевода / желудка

Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO 2022;9(3s2):595–608.

Алгоритм №1. Диагностика и лечение при повышении АЛТ и/или АСТ 2-5 × ВГН



При повышении >5 – ≥ 15 x ВГН госпитализация и незамедлительная консультация гепатолога на начальном этапе диагностики

Тарифы КСГ

- для профиля «онкология»

№	КСГ	Наименование КСГ	КЗ	Код профиля	Профиль	
371st	36.012	Злокачественное новообразование без специального противоопухолевого лечения	0,5	36	Прочее	Круглосуточный стационар
162ds	36.006	Злокачественное новообразование без специального противоопухолевого лечения	0,4	36	Прочее	Дневной стационар

- для профиля «гастроэнтерология»

№	КСГ	Наименование КСГ	КЗ	Код профиля	Профиль	
20st	04.004	Болезни печени, невирусные (уровень 2)	1,21	4	Гастроэнтерология	Круглосуточный стационар

K71.0 Токсическое поражение печени с холестазом

K71.1 Токсическое поражение печени с печеночный некрозом

K71.2 Токсическое поражение печени, протекающее по типу острого гепатита

K71.3 Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического персистирующего гепатита

K71.4 Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического лобулярного гепатита

K71.5 Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического активного гепатита

K71.6 Токсическое поражение печени с картиной гепатита, не классифицированное в других рубриках

K71.7 Токсическое поражение печени с фиброзом и циррозом печени

K71.8 Токсическое поражение печени с картиной других нарушений печени

K71.9 Токсическое поражение печени неуточненное