

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016
УДК 616.36-099-02:615.277.3

Ватутин Н.Т.^{1,2}, Склянная Е.В.^{1,2}, Эль-Хатиб М.А.^{1,3}, Старченко С.В.², Макарова М.В.²

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

¹ Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, 83003, г. Донецк, Украина;

² Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, 83045, г. Донецк, Украина;

³ Центр первичной медико-санитарной помощи № 5, 86114, г. Макеевка, Украина

Обзор посвящен актуальной на сегодняшний день проблеме гепатотоксичности химиопрепаратов. Печень является важнейшим органом, необходимым для поддержания внутренней среды организма. В настоящее время наблюдается высокий уровень заболеваемости и смертности на фоне лекарственно-индуцированных повреждений печени, что обусловлено в первую очередь отсутствием полноценного способа замещения функции печени, кроме трансплантации. Повреждения печени, обусловленные приемом противоопухолевых препаратов, не имеют каких-либо патогномичных клинических либо гистологических особенностей, что в значительной степени затрудняет проведение дифференциальной диагностики с поражениями печени на фоне приема других медикаментов, либо ассоциированными с оппортунистическими инфекциями или прогрессированием имеющейся патологии печени. В статье описано токсическое влияние на печень наиболее часто используемых в онкологии химиопрепаратов: антиметаболитов, алкилирующих агентов, препаратов платины, винкалкалоидов, таксанов, эпотилонов, моноклональных антител, антрациклинов, ингибиторов топоизомеразы и протеинкиназы. В обзоре обобщаются результаты исследований по этиологии, патогенезу, клинике, диагностике, профилактике и лечению поражений печени, индуцированных химиотерапией. Особое внимание уделено последним открытиям в области патогенеза гепатотоксичности. Однако на сегодняшний день многие моменты все еще остаются недостаточно изученными, что открывает перспективы для дальнейших исследований в данной области.

Ключевые слова: обзор; химиотерапия; гепатотоксичность; патогенез; лекарственно-индуцированные поражения печени.

Для цитирования: Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Эль-Хатиб М.А., Старченко С.В., Макарова М.В. Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов: современное состояние проблемы. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21(6): 325–333. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-6-325-333>

Для корреспонденции: Эль-Хатиб Марьям Аднан Ибрагим, магистрант кафедры госпитальной терапии ДонНМУ им. М. Горького; E-mail: el-khatib.mariam@yandex.ru.

Vatutin M.T.^{1,2}, Sklyannaya E.V.^{1,2}, El-Khatib M.A.^{1,3}, Starchenko S.V.², Makarova M.V.²

HEPATOTOXICITY OF CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

¹ M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, 83003, Ukraine;

² V.K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Donetsk, 83045, Ukraine;

³ Center for Primary Health Care N5, Makeevka, 86114, Ukraine

This review is devoted to the actual for the present day problem of the hepatotoxicity of chemotherapeutic agents. Liver is the most important organ essential for the maintaining of the body's internal environment. For the present time there is observed the high level of the morbidity and mortality rate against the background of drug-induced liver lesions due to, in the first instance, the lack of proper manner for the substitution of the liver function but transplantation. Liver deteriorations due to the administration of antitumor agents have no pathognomonic clinical or histological features that significantly embarrasses the execution of the differential diagnosis with liver disorders against the background of administration of other preparations, either associated with opportunistic infections or the progression of previously acquired pathology of the liver. In the article there is described the toxic influence on the liver of most often used in oncology chemotherapeutic agents – antimetabolites, alkylating agents, platinum compounds, epothilones, taxanes, vinca alkaloids, monoclonal antibodies, anthracycline antibiotics, topoisomerase and protein kinase inhibitors is described in this article. In the review there are summarized results of recent studies of etiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis, prevention and treatment of chemotherapy induced hepatotoxicity. The special attention is given to recent discoveries in the area of pathogenesis of chemotherapy induced hepatotoxicity. However many moments remain to be still not studied completely, that offers perspectives for further research in this field.

Key words: review; chemotherapy; hepatotoxicity; pathogenesis; drug-induced liver injury.

For citation: Vatutin M.T., Sklyannaya E.V., El-Khatib M.A., Starchenko S.V., Makarova M.V. Hepatotoxicity of chemotherapeutic agents: current state of the problem. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2016; 21(6): 325–333. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2016-21-6-325-333>

For correspondence: Mariam A. El-Khatib, Undergraduate of Department of Hospital Therapy of the M. Gorky Donetsk National Medical University; Donetsk, 83003, Ukraine, Email: el-khatib.mariam@yandex.ru.

Information about authors:

Vatutin M.T., <http://orcid.org/0000-0003-4307-1522>

El-Khatib M.A., <http://orcid.org/0000-0003-3832-8346>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 16 June 2016

Accepted 23 June 2016

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Разработка новых эффективных цитостатических препаратов, а также интенсификация режимов химиотерапии привели к значительному прогрессу в лечении злокачественных новообразований. Однако обратной стороной этого успеха является учащение побочных эффектов противоопухолевых средств [1, 2]. Нарушения функции печени среди них и ранее занимали значительное место, но в настоящее время подобные осложнения выступили на первый план [3].

Эпидемиология. Несмотря на то что реальная частота лекарственной гепатотоксичности остается неизвестной, имеются данные, что в США и странах Западной Европы она является ведущей причиной развития острой печеночной недостаточности [4,5]. По этим же данным, лекарственная гепатотоксичность является причиной 40% гепатитов у пациентов старше 40 лет и 25% случаев фульминантной печеночной недостаточности.

Этиология. Химиотерапевтические средства, потенциально способные вызывать поражение печени, приведены в табл. 1 [6,7].

Биотрансформация лекарственных средств. Печень представляет собой центральный орган метаболизма, одной из основных функций которого является биотрансформация ксенобиотиков и цитостатиков в том числе. Функциональный резерв данного органа достаточно велик, в связи с чем уменьшение массы действующих клеток даже на 40–50% может не вызывать значимых изменений биохимических печеночных тестов, которые являются главными индикаторами острого повреждения печени. Однако необходимо отметить, что нарушения некоторых функций печени, не сопровождающиеся изменением ее структуры на клеточном уровне и не укладывающиеся в критерии гепатотоксичности, могут приводить к существенным изменениям фармакокинетики и фармакодинамики применяемых медикаментозных препаратов, а также профиля их токсичности [8].

Для понимания механизмов лекарственного поражения печени необходимо иметь четкое представление о путях метаболизма лекарственных препаратов.

Таблица 1

Противоопухолевые препараты, потенциально вызывающие развитие гепатотоксичности

Группа препаратов	Препарат	Показания к применению
Алкилирующие агенты	Циклофосфамид Ифосфамид Хлорамбуцил Дакарбазин Бусульфан	Лимфогранулематоз, лимфосаркома, диффузная неходжкинская лимфома, множественная миелома, острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, злокачественные новообразования мочевого пузыря, почек, предстательной железы, сетчатки
Антиметаболиты:		Острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, хронический миелолейкоз, лимфосаркома, болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома, остеогенная саркома, саркома Юинга, саркома мягких тканей, опухоли ЦНС, рак молочной железы, рак головы и шеи, рак легких, мочевого пузыря, желудка
пиримидиновые аналоги	Цитарабин Гемцитабин 5-Фторурацил	
пуриновые аналоги	Флударабин 6-Меркаптопурин Пентостатин 6-Тиогуанин	
антагонисты фолиевой кислоты	Метотрексат	
Препараты платины	Цисплатин Карбоплатин Оксалиплатин	Лимфосаркома; мелко- и мелкоклеточный рак легких, плоскоклеточный рак различных локализаций (головной мозга, желудок, пищевод, мочевого пузыря, шейка матки), рак яичника, остеогенная саркома
Таксаны	Паклитаксел Доцетаксел Абраксан	Рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, рак яичников, плоскоклеточный рак головного мозга, аденокарцинома желудка, рак предстательной железы
Моноклональные антитела	Трастузумаб (HER2) Ритуксимаб (CD20) Ибритумомаб (CD20) Цетуксимаб (C225) Гемтузумаб (CD33)	В-клеточные неходжкинские лимфомы, рак молочной железы, фолликулярная лимфома, метастатический колоректальный рак, плоскоклеточный рак головы и шеи
Винкалкалоиды	Винкристин Винбластин Винорельбин	Острый лейкоз, лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, множественная миелома, саркома Юинга, остеогенная саркома, саркомы мягких тканей, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легких, меланома, рак мочевого пузыря, опухоль Вильмса, нейробластома, рак шейки матки, саркома матки, терминогенные опухоли яичка и яичников
Антрациклиновые антибиотики	Доксорубицин Эпирубицин Идарубицин Даунорубицин	Острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, множественная миелома, лимфогранулематоз, неходжкинская лимфома саркома мягких тканей, остеогенная саркома, саркома Юинга, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, рак щитовидной железы, желудка, мочевого пузыря
Ингибиторы топоизомеразы	Топотекан Иринотекан	Миелодиспластические синдромы, острый миелобластный лейкоз, злокачественные новообразования бронхов и легких
Ингибиторы протенингиназы	Дазатиниб Эрлотиниб Иматиниб Ламатиниб Сорафениб	Острый лимфобластный лейкоз, хронический миелобластный лейкоз, миелодиспластические синдромы, злокачественные новообразования кожи

Большая из них посредством диффузии из синусоидов через клеточную мембрану проникает внутрь гепатоцитов. Далее происходит связывание препарата со специфическими внутриклеточными белками и перенос ксенобиотика в эндоплазматический ретикулум, где протекают основные процессы биотрансформации, условно разделяемые на три фазы.

Первая фаза – метаболизм с участием системы микросомальной фракции гепатоцитов, цитохрома Р-450, монооксигеназ, цитохрома С-редуктазы. На данном этапе биотрансформации происходят окислительно-восстановительные реакции и реакции гидролиза, вследствие которых усиливается полярность молекул и уменьшается их способность растворяться в липидах. В результате такой модификации возможна потеря молекулой ее биологической активности или формирование более активного соединения [9–11].

Суть второй фазы биотрансформации заключается в конъюгации промежуточных продуктов метаболизма с эндогенными молекулами и как следствие в образовании полярных соединений, которые выводятся из организма при помощи специальных механизмов экскреции. К ферментам этой фазы относятся ариламиацетилтрансферазы, метилтрансферазы, сульфотрансферазы, УДФ-глюкуронозилтрансферазы, глутатион-S-трансферазы и другие. Липофильный ксенобиотик, подвергаясь химической модификации ферментами, увеличивает свои гидрофильные свойства, что способствует быстрой экскреции через почки и печень [12].

Третья фаза биотрансформации заключается в выведении из организма продуктов детоксикации, которое обеспечивается посредством семейства трансмембранных Р-гликопротеинов [12, 13].

Нарушения на любом этапе биотрансформации способны приводить к развитию лекарственных поражений печени.

Патогенез. Патогенез лекарственно-индуцированных поражений печени (ЛИПП) очень сложен и на сегодняшний день до конца не выяснен. Несомненно, главная роль в нем принадлежит вводимым в организм химиотерапевтическим агентам и метаболитам, которые являются результатом биотрансформации лекарственных препаратов и могут обладать более выраженными цитотоксическими свойствами [9].

На сегодняшний день четко установлено существование двух путей гепатотоксичности – токсического и идиосинкразического [14].

Токсический путь. Цитостатик может обладать прямой и непрямой гепатотоксичностью, которая и обуславливает иммунонезависимые токсические ЛИПП.

Исходя из имеющихся данных, можно говорить о том, что в основе иммунонезависимого токсического пути гепатотоксичности лежат четыре основных механизма [2, 15, 16]:

- непосредственная индукция апоптоза;
- образование токсичных метаболитов в реакциях 1-й фазы (опосредовано цитохромами Р-450), приводящих к усилению перекисного окисления липидов (ПОЛ) в гепатоцитах, результатом чего является нарушение структур мембран клетки и как результат некроз;
- митохондриальные дисфункции;
- нарушение кальциевого обмена в клетке, увеличение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , которое приводит к разрыву клеточной стенки и ее лизису.

Прямая гепатотоксичность обусловлена токсичностью самого вещества, непрямая – его метаболитов. В основе прямого токсического повреждения гепатоцитов лежит образование большого количества токсич-

ных субстанций и высокореактивных молекул при участии ферментных систем, которые усиливают ПОЛ в мембранах, что в свою очередь сопровождается повышением их проницаемости, нарушением баланса клеточных ионов, снижением уровня АТФ, нарушением жизненно важных функций и как следствие развитием некроза клеток [17]. Данный механизм цитолиза клеток печени является субстратом большинства острых и хронических лекарственных гепатитов.

В качестве возможного механизма непрямого токсического повреждения печени рассматривается снижение эффективности монооксигеназ. Данный процесс обусловлен повреждением гепатоцитов вследствие низкой селективности действия противоопухолевых средств, что приводит к увеличению их токсичности. Таким образом, можно говорить о том, что угнетение метаболизма, возникающее вследствие повреждения клеток печени, создает условия для последующего нарушения функции печени и повреждения гепатоцитов, т.е. образуется порочный круг патогенеза. В такой ситуации приходится либо снижать дозу химиопрепарата, в результате чего терапевтический эффект в значительной степени снижается, либо прерывать лечение, что может способствовать развитию рецидива опухолевого процесса [9].

Идиосинкразический путь. Идиосинкразия по сути является индивидуальной непереносимостью лекарственного препарата и может быть обусловлена либо развитием иммуноопосредованных реакций на препарат, либо врожденным дефектом одного или нескольких ферментов, участвующих в метаболизме соответствующей субстанции [12].

Иммуноиндуцированная гепатотоксичность обусловлена способностью метаболитов цитостатиков приобретать свойства гаптенов, затем связываться с протеинами гепатоцитов и играть роль неоаутоантигенов, презентация которых на наружных клеточных мембранах активизирует Т-клетки и непосредственно запускает продукцию аутоантител. Последние связываются с аутоантигенами, локализованными на клеточных мембранах клеток печени, затем образованные иммунные комплексы запускают механизм аутоантителозависимых цитолитических и воспалительных реакций, т.е. по сути мы наблюдаем реакцию гиперчувствительности замедленного типа [14]. Иммуноопосредованный путь гепатотоксичности обусловлен индукцией аутоиммунного повреждения и как следствие развитием различных форм воспалительных реакций (эозинофильная инфильтрация, формирование гранулем и т. д.). Иммуноопосредованные острые гепатиты встречаются редко, однако они часто трансформируются в хронические гепатиты и цирроз печени [10].

Следует заметить, что на сегодняшний день неизвестны причины, по которым патогенез ЛИПП на фоне приема одного и того же цитостатика реализуется за счет различных механизмов поражения; также неясными остаются причины, по которым один и тот же препарат может вызывать как различные типы, так и различные клинические и морфологические варианты ЛИПП [18].

Необходимо выделить ряд факторов, увеличивающих вероятность развития ЛИПП при проведении противоопухолевой терапии.

1. Состояние печени до начала противоопухолевого лечения (степень печеночно-клеточной недостаточности; зарегистрированное снижение печеночного кровотока (наблюдается при фиброзе различной этиологии); снижение синтеза альбумина в печени приводит к увеличению свободной фракции многих лекарственных средств и как следствие к уве-

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- личению их токсичности) [16].
2. Женский пол. У женщин по неизвестным причинам развитие ЛИПП наблюдается значительно чаще, чем у мужчин [19].
 3. Пожилой возраст. У пожилых людей снижается клиренс лекарственных средств, подвергающихся биотрансформации в 1-й фазе, что, вероятно всего, обусловлено снижением активности Р-450 [16].
 4. Генетический полиморфизм ферментов биотрансформации [20].
 5. Алкоголизм, табакокурение [16].
 6. Полипрагмазия [13].
 7. Ожирение [21].

Морфология повреждений печени. Разнообразие морфологических вариантов ЛИПП обусловлено вовлечением в патологический процесс не только гепатоцитов, но и холангиоцитов, звездчатых и эндотелиальных клеток. При воздействии различных токсичных лекарственных средств наблюдаются следующие морфологические изменения печени [15, 22]:

1. Морфологическая картина холестаза.
2. Фосфолипидоз.
3. Микровезикулярный стеатоз.
4. Морфологическая картина неалкогольного стеатогепатита.
5. Морфологическая картина гепатитов: иммуноопосредованных (аутоиммунных) и неиммуноопосредованных (острый, хронический).
6. Сосудистые поражения печени:
 - веноокклюзивная болезнь,
 - пелиоз,
 - расширение синусоидов.
7. Фиброз печени.
8. Гранулемы печени (иммуноопосредованные).
9. Лекарственно-индуцированные опухоли печени:
 - аденомы,
 - ангиосаркомы,
 - холангиокарциномы,
 - гепатоцеллюлярные карциномы.

Морфологическая картина холестаза. По морфологическим проявлениям выделяют несколько видов холестатических поражений: канальцевый, паренхиматозно-канальцевый и внутрипротоковый холестаз. При канальцевом холестазе сохраняется архитектура печени, в гепатоцитах центральнобулярной зоны обнаруживаются внутриклеточные гранулы желчных пигментов. Лекарственное повреждение печени по типу канальцевого холестаза связано с приемом андрогенов, эстрогенов, циклоспорина А [9]. Морфологическая картина паренхиматозно-канальцевого холестаза характеризуется более широким распространением патологического процесса, в который вовлекаются периферические и перипортальные зоны печеночных долек. Также в ряде случаев можно наблюдать внутридольковые воспалительные инфильтраты с большим количеством эозинофилов. К препаратам, вызывающим паренхиматозно-канальцевый холестаз, относят прежде всего хлорамбуцил и циклофосфамид [23]. Морфологический субстрат внутрипротокового холестаза – заполнение протоков и канальцев сгустками концентрированной желчи без воспалительной реакции в окружающих тканях.

Гистологическая картина фосфолипидоза характеризуется появлением макрофагов и лизосом, содержащих липидные комплексы [24].

Субстратом микровезикулярного стеатоза является некроз гепатоцитов и развитие мелкокапельной жировой дистрофии. Ультраструктурное исследование позволяет выявить значительные повреждения митохондрий, так как в основе лежит токсическое действие препаратов на митохондрии [25].

Для неалкогольного стеатогепатита характерно появление капель жира внутри цитоплазмы, которые оттесняют клеточное ядро к периферии клетки. Отмечается диффузное поражение клеток печени вне зависимости от их локализации в ацинусе. Данный тип повреждения печени ассоциирован с приемом 5-фторурацила, метотрексата, препаратов платины, таксанов [24].

При аутоиммунном гепатите выявляют «пестрые» некрозы и эозинофильную инфильтрацию печеночной паренхимы. Этот тип повреждения часто связан с приемом флуларбина и идарубицина [15].

Морфологическая картина острого гепатита напоминает вирусное поражение печеночной ткани – зоны некрозов чередуются с зонами воспалительной инфильтрации. Данный морфологический тип ЛИПП наблюдается при использовании ингибиторов топоизомераз и протеинкиназ, дисплатина, винбластина, метотрексата и моноклональных антител [11].

Хронический гепатит ассоциирован в основном с ацинарным и перипортальным типом поражения, высоким содержанием в инфильтрате плазматических клеток, иногда с достаточно выраженным фиброзом. Данный тип лекарственного повреждения печени способен вызывать метотрексат [9].

Сосудистые поражения печени. Существует несколько его морфологических вариантов: расширение синусоидов, пелиоз, веноокклюзионная болезнь. Пелиоз характеризуется образованием крупных полостей, заполненных кровью, и зачастую выстланными синусоидальными клетками. Этот морфологический феномен обусловлен прохождением эритроцитов через эндотелиальный барьер синусоидов с последующим развитием перисинусоидального фиброза. Веноокклюзионная болезнь характеризуется повреждением в первую очередь мелких печеночных вен, которые особенно чувствительны к токсичным агентам. Развитие сосудистых поражений печени наиболее часто ассоциировано с применением 6-меркаптопурина, 6-тиогуанина, азатиоприна, бусульфана, циклофосфана, препаратов платины, дакарбазина, винкристина [23].

Фиброз печени может развиваться на фоне приема метотрексата, гемцитабина, 5-фторурацила, трастузумаба, ретиноидов и соединений мышьяка. Он может развиваться практически при любом типе лекарственного повреждения печеночной паренхимы, но при некоторых вариантах данный морфологический признак может быть ведущим. При этом фиброзная ткань откладывается преимущественно в перисинусоидальных пространствах, вызывая нарушение кровотока в синусоидах и нарушение функции гепатоцитов [21].

Гранулемы печени представляют собой очаговые клеточные скопления макрофагов, лимфоцитов, эпителиоидных и гигантских клеток, которые четко ограничены от окружающей ткани [26].

Классификация

По ведущему патогенетическому механизму ЛИПП подразделяют на:

I. Токсические.

II. Идиосинкразические.

По преобладающему лабораторному синдрому:

I. Гепатоцеллюлярный тип (печеночный цитолиз) – изолированное повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) до уровня более двух верхних границ нормы (ВГН) либо в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы (ЩФ), но при этом соотношение АЛТ/ЩФ составляет не менее 5. При вычислении соотношения АЛТ и ЩФ учитываются не абсолютные значения активности ферментов, а их относительные к

Таблица 2

Степени тяжести гепатотоксичности по классификации Национального института изучения рака (NCCN, CTC) США

Параметр	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень
ЩФ	< В 2,5 раза выше нормы	В 2,5–5 раз выше нормы	> В 5–20 раз выше нормы	> В 20 раз выше нормы
Билирубин	В 1,5 раза выше нормы	> В 1,5-3 раза выше нормы	> В 3–10 раз выше нормы	> В 10 раз выше нормы
Гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП)	< В 2,5 раза выше нормы	> В 2,5–5 раз выше нормы	> В 5–20 раз выше нормы	> В 20 раз выше нормы
Аспаратаминотрансфераза (АСТ)	< В 2,5 раза выше нормы	В 2,5–5 раз выше нормы	> В 5–20 раз выше нормы	> В 20 раз выше нормы
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	< В 2,5 раза выше нормы	В 2,5–5 раз выше нормы	> В 5–20 раз выше нормы	> В 20 раз выше нормы
Гипоальбуминемия, г/дл	> 3	3–2	< 2	–
МНО	> 1–1,5	>1,5 – 2,0	> 2,0	–
Дисфункция печени/печеночная недостаточность	Нет	Нет	Астериксис (порхающий тремор)	Энцефалопатия или кома
Портальный кровоток	Норма	Снижен	Реверсивный/ретроградный кровоток	–

ВГН величины. Этот тип лекарственной гепатотоксичности встречается в 2/3 случаях.

II. Холестатический тип повреждения печени – изолированное повышение активности ЩФ до уровня более 2 ВГН либо АЛТ/ЩФ < 2.

III. Смешанный тип повреждения печени – повышение активности АЛТ до уровня более двух ВГН и ЩФ, причем соотношение АЛТ/ЩФ более 2, но менее 5.

По клиническому течению:

I. Острое повреждение печени – изменения печеночных тестов нормализуются менее чем за 3 мес.

II. Хроническое повреждение печени – изменения печеночных тестов нормализуются более чем за 3 мес.

По степени тяжести (Национальный институт изучения рака (NCCN, CTC) США) (табл. 2).

Клиническая картина. Проявления гепатотоксичности весьма вариабельны и могут наблюдаться как в 1-й день приема препарата, так и спустя несколько месяцев после начала лечения. Латентный период, от начала приема лекарств до проявления гепатотоксичности, зависит в первую очередь от патогенетического механизма, обуславливающего развитие процесса. Так, ЛИПП, в основе которых лежит иммунонезависимый токсический механизм могут проявляться уже на 2-й день приема цитостатика, но чаще на 3–10-е сутки. В случае развития гепатотоксичности посредством идиосинкразических реакций продолжительность латентного периода составляет недели и месяцы, происходит формирование (обычно спустя 3 мес) хронического варианта повреждения печени [3, 4].

Спектр клинических проявлений гепатотоксичности очень широк: от малозаметных форм с незначительным повышением уровня трансаминаз, которые могут спонтанно регрессировать даже в случае продолжения приема препарата, до развития фульминантного гепатита, требующего выполнения экстренной трансплантации печени. По сути ЛИПП могут напоминать почти все существующие заболевания печени.

При гепатоцеллюлярном варианте ЛИПП в клинической картине наблюдаются слабость, фебрильная лихорадка, озноб, анорексия, тошнота, рвота. В более поздний период может появляться желтушность кожи и слизистых оболочек с потемнением мочи, увеличением размеров печени и ее болезненностью [10].

Холестатический вариант клинически характеризуется кожным зудом, выраженной желтухой, тошнотой, стеатореей, гепатомегалией.

Смешанный вариант клинически проявляется сочетанием симптомов гепатоцеллюлярного и холестатического типов повреждения [4].

Иммуноопосредованные ЛИПП имеют клинические проявления аутоиммунного гепатита. Для них характерны наличие телеангиэктазий, сыпи, гепатомегалии, спленомегалии, лихорадки, лимфоаденопатии, эозинофилии. Часто развиваются асцит, геморрагический синдром, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, печеночная энцефалопатия [27, 28].

Для клинической картины хронических вариантов ЛИПП характерны неспецифичные симптомы в виде тошноты, потери аппетита, абдоминального дискомфорта с незначительными изменениями лабораторных тестов [13].

Диагностика. Согласно определению Совета международных медицинских научных организаций (Council for International Organizations of Medical Sciences), термин «повреждение печени» должен использоваться в случаях двукратного превышения ВГН АЛТ или прямого (конъюгированного) билирубина, либо сочетанного повышения уровня АСТ, ЩФ и общего билирубина, если величина хотя бы одного из этих трех тестов не менее чем в 2 раза выше ВГН.

Более 30 лет назад Н. Zimmerman было показано, что сочетание клинически значимой желтухи, характеризующейся уровнем общего билирубина более 42 ммоль/л с тяжелым гепатоцеллюлярным повреждением (АЛТ ≥ 3ВГН) ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и уровнем летальности около 10% [29]. С тех пор в лечебную практику было введено «правило Гая» (Hu's Rule или Hu's law), которое используется в качестве индикатора тяжелого ЛИПП. Данное правило используется для обозначения ситуации, когда при использовании лекарственного препарата отмечается более чем трехкратное повышение уровня АЛТ(≥3 ВГН) в сочетании с повышением уровня общего билирубина в 2 раза или более при отсутствии обструкции билиарных путей или синдрома Жильбера [27].

Золотым стандартом диагностики ЛИПП является прижизненное гистологическое исследование печени.

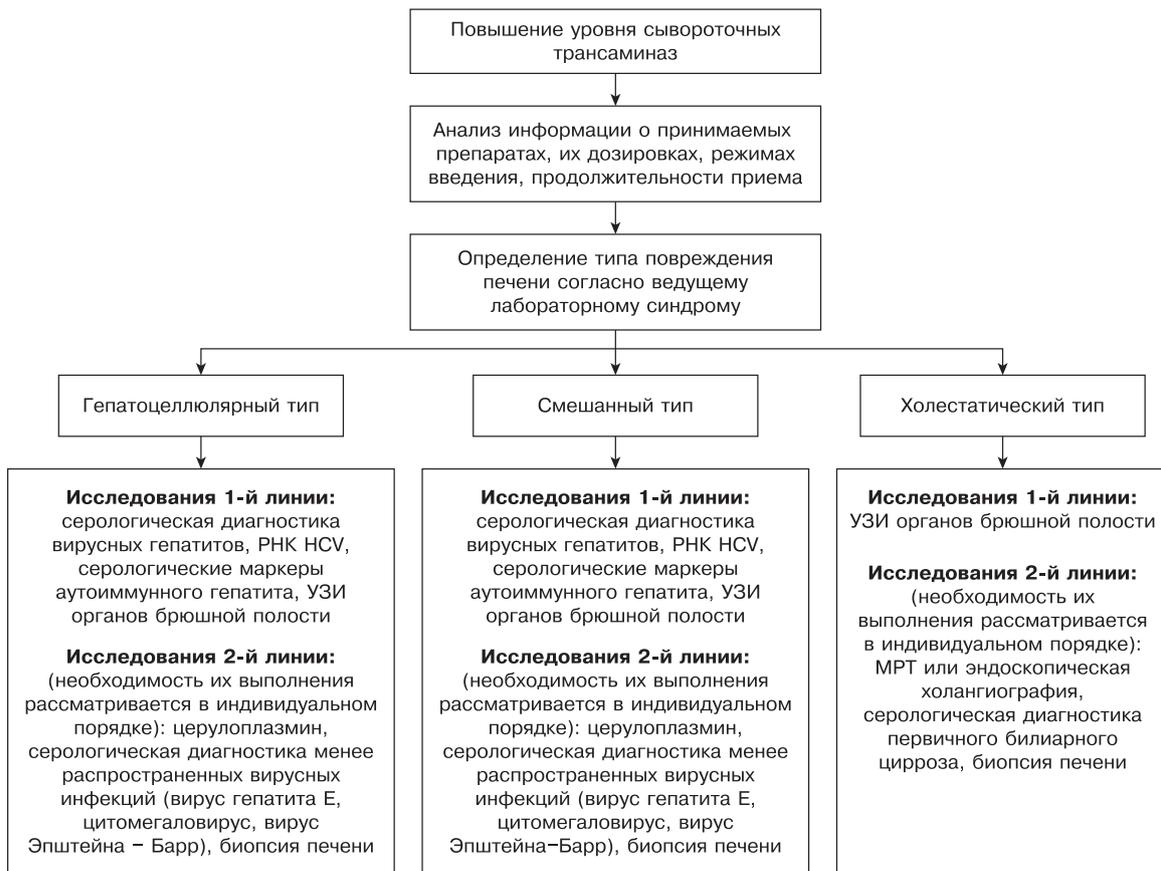


Схема. Алгоритм действий при подозрении у пациента ЛИПП, разработанный Американским обществом гастроэнтерологов (2014) [30].

Однако в широкой клинической практике к данному методу верификации диагноза обращаются редко, так как инвазивность, количество осложнений и побочных явлений при его проведении служат существенными ограничивающими факторами [26].

1. *Осмотр.* Детальный клинический осмотр пациента, тщательный сбор анамнестических данных, информации о длительности приема препаратов и их дозировке являются важнейшим этапом в диагностике ЛИПП.

2. *Лабораторные методы.* На первом этапе диагностики необходимо проведение биохимического исследования крови (АСТ, АЛТ, лактатдегидрогеназа, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, прямой билирубин, альбумин) для определения типа повреждения печени (гепатоцеллюлярный, холестатический, смешанный).

Следующим этапом в диагностике ЛИПП является исключение поражения печени другого генеза. Согласно рекомендациям Американского общества гастроэнтерологов по диагностике и лечению ЛИПП (2014) [30], дифференциальная диагностика включает острые вирусные и аутоиммунный гепатиты, повреждения печени ишемического характера, острый синдром Бадда–Киари и болезнь Вильсона.

Лабораторные методы исследования, необходимые для дифференциальной диагностики ЛИПП и поражения печени иного генеза [30]:

1. Серологическая диагностика вирусных гепатитов (Anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HCV, HCV RNA). В ряде случаев необходимо проведение серологической диагностики менее распространенных инфекций (вирус гепатита E, цитомегаловирус,

вирус Эпштейна–Барр).

2. Серологическая диагностика аутоиммунных гепатитов (антитела к гладким мышцам, антинуклеарные антитела, уровень Ig G).
3. Определение уровня церулоплазмينا.
4. Серологическая диагностика первичного билиарного цирроза (выявление антимитохондриальных антител).

3. *Инструментальные методы исследования.*

1. УЗИ органов брюшной полости обязательно всем лицам с подозрением на ЛИПП, при подозрении на синдром Бадда – Киари необходимо доплеровское УЗИ печеночных вен.
2. МРТ или эндоскопическая холангиография рассматриваются индивидуально у пациентов с холестатическим типом поражения печени.
4. *Биопсия печени.*

Алгоритм действий при подозрении у пациента ЛИПП, разработанный Американским обществом гастроэнтерологов (2014), представлен на схеме [30].

На практике широко применяется шкала CIOMS/RUCAM (Councils for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method), которая позволяет оценить связь поражения печени с приемом медикамента которая заключается в суммировании баллов по ряду критериев, представленных в табл. 3 [28].

Подсчет баллов: 0 или менее – взаимосвязь с препаратом исключена, 1–2 – маловероятна, 3–5 – возможна, 6–8 – вероятна, >8 – вероятность высокая.

Лечение. Во всех случаях ЛИПП наиболее эффективной лечебной мерой является отмена препарата,

Таблица 3

Шкала CIOMS/RUCAM (Councils for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method)

Тип повреждения печени	Печеночноклеточный		Холестатический/смешанный		Баллы
	Первичный прием	Повторный прием	Первичный прием	Повторный прием	
Время начала проявлений					
Временной интервал между началом приема препарата и началом реакции, дни	5–90	1–15	5–90	1–90	+ 2
	<5 или >90	> 15	< 5 или > 90	> 90	+ 1
Длительность интервала от момента отмены препарата до начала реакции, дни	≤15	≤15	≤30	≤30	+1
Факторы риска	Прием алкоголя		Прием алкоголя либо беременность		+1
	Возраст ≥55 лет		Возраст ≥55 лет		+1
Течение	Улучшение >50% на 8-е сутки		–		+3
	Улучшение >50% на 30-е сутки		Улучшение >50% через 180 дней		+2
	–		Улучшение <50% через 180 дней		+1
	Отсутствие информации или отсутствие улучшения		Отсутствие информации или отсутствие улучшения		0
	Ухудшение или улучшение <50% на 30-е сутки		–		-1

Сопутствующая терапия:

- Время начала несовместимости препаратов: +0
- Время начала совместимости, но с неизвестной реакцией: –1
- Время начала совместимости, но с известной реакцией: –2
- Роль в данном случае доказана: –3
- Отсутствие информации, либо информация недоступна: +0

Исключение причин, не связанных с приемом ЛС:

- Исключены: +2
- «Возможны» или «не исследованы»: от –2 до +1
- Вероятны: –3 Информация о гепатотоксичности препарата:
- Реакция неизвестна: +0
- Информация о реакции опубликована, но не обозначена в инструкции: +1
- Реакция указана в инструкции к препарату: +2

Ответ на повторное назначение препарата:

- Положительный: +3
- Совместимый: +1
- Отрицательный: –2
- Неизвестен или не интерпретирован: +0
- Или плазменная концентрация препарата определяется как токсичная: +3
- Или результат лабораторных тестов, обладающих высокой специфичностью и чувствительностью, и предсказательной значимостью:
 - положительный: +3
 - негативный: –3
 - не интерпретируется или не доступен: +0

вызвавшего повреждение печени. Однако, учитывая многообразие вариантов течения ЛИПП, вопрос об отмене либо продолжении приема «причинного» лекарственного препарата приходится решать индивидуально в каждом конкретном случае. При тяжелом быстро прогрессирующем течении заболевания такой вопрос не стоит. В остальных случаях единая точка зрения относительно тактики лечения пациентов отсутствует. На сегодняшний день не существует разработанных международных рекомендаций по ведению пациентов с ЛИПП. Во многих случаях отмены препарата достаточно для регресса биохимических и морфологических изменений в течение последующих 2–8 нед при цитолитическом поражении или в срок до 6 мес при холестатическом варианте ЛИПП [31]. Несмотря на значительное число исследований, в настоящее время не предложено сколько-нибудь эффективной медикаментозной терапии лекарственных гепатопатий. Единственным средством, эффективность которого доказана, является N-ацетилцистеин у пациентов с поражением печени на фоне передозировки парацетамо-

ла. Для лечения поражений печени, индуцированных другими лекарственными средствами, специфической терапии на сегодняшний день нет. Симптоматическая терапия при ЛИПП имеет ряд отличий в зависимости от этиологического фактора [28].

Эссенциальные фосфолипиды. Мембраностабилизирующее и гепатопротективное действие достигается путем непосредственного встраивания молекул препарата в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, замещения дефектов и восстановления барьерной функции мембран. Гепатопротекторное действие препарата основано на ингибировании процессов ПОЛ, которые рассматриваются как один из ведущих патогенетических механизмов поражений печени. При лекарственных гепатитах эссенциальные фосфолипиды применяются в качестве монотерапии как на фоне отмены потенциально гепатотоксичного препарата, так и в случаях «терапии прикрытия». Результаты исследований показывают высокую терапевтическую эффективность эссенциальных фосфолипидов при ЛИПП [17].

Таблица 4

Схемы редукции доз химиопрепаратов в зависимости от уровня биохимических показателей

Уровень биохимических изменений	Тактика
Общий билирубин >1,2 до 2,5Н Трансаминазы >2 до 5Н	Уменьшение доз цитостатиков на 25%
Общий билирубин >2,6 до 5Н Трансаминазы >5 до 10Н	Уменьшение доз цитостатиков на 50%
Общий билирубин >5Н Трансаминазы >10Н	Отмена противоопухолевой терапии

Глюкокортикостероиды. Назначение кортикостероидов (10–80 мг/сут преднизолона) считается оправданным при наличии у пациентов с ЛИПП проявлений гиперчувствительности (сыпь, лихорадка, эозинофилия) [20], хотя их эффективность в этой ситуации на сегодняшний день остается недоказанной.

Урсодезоксихолевая кислота – препарат гидрофильных желчных кислот, широко применяется при заболеваниях печени, протекающих с синдромом холестаза, так как оказывает цитопротективное и желчегонное действие. В дозе 13–15 мг на 1 кг массы тела в 3 приема препарат давал хороший эффект и у больных с холестатическим и смешанным вариантом ЛИПП [4, 31].

Холестирамин и колестипол являются анионообменными смолами. Данные препараты, поступая в тонкую кишку, образуют невсасывающиеся комплексы с желчными кислотами, таким образом нарушая их реабсорбцию и выводя из организма. Применение данных препаратов при холестатическом типе ЛИПП позволяет уменьшить интенсивность кожного зуда и желтухи [4]. Суточная доза препаратов подбирается индивидуально.

Есть данные [12], что **фолиевая кислота** обладает неплохой эффективностью в лечении лекарственного поражения печени, вызванного приемом метотрексата. Попытка же использования **силимарина** [13, 32], содержащего в своем составе алкалоиды расторопши пятнистой и **адеметионина** – переносчика метильных групп [2, 33] у пациентов с ЛИПП, не дала ожидаемых результатов.

При неэффективности всех проводимых мероприятий единственным методом лечения, способным спасти жизнь больного, может быть **трансплантация печени** [34].

Меры профилактики ЛИПП условно можно разделить на общие и индивидуальные (относительно конкретного пациента). К общим мероприятиям относятся воздействие непосредственно на процессы создания лекарственного средства, его экспериментальные и клинические исследования, а также постмаркетинговые испытания. Меры индивидуального характера подразумевают тщательное соблюдение кратности, длительности приема и доз препарата, своевременную их редукцию при развитии гепатотоксичности; мониторинг биохимических показателей крови в процессе фармакотерапии при наличии у пациента факторов риска и при назначении препарата с потенциальным гепатотоксическим действием; осуществление ранней диагностики ЛИПП; минимизирование употребления алкоголя, исключение воздействия профессиональных вредностей; лечение сопутствующих заболеваний (гипотиреоз, сахарный диабет и др.) [1, 31, 35].

Схемы редукции доз химиопрепаратов в зависимости от уровня биохимических показателей, согласно рекомендациям Российского общества онкологов (2014) по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией, представлены в табл. 4.

К препаратам, требующим обязательной редукции дозы при развитии гепатотоксичности, относятся: доцетаксел, эрлотиниб, гемцитабин, иматиниб, иринотекан, паклитаксел, сорафениб, топотекан, винорельбин.

Прогноз при ЛИПП зависит от особенностей поражения печени и является благоприятным при своевременной диагностике поражений и отмене причинного агента [27]. Наиболее серьезный прогноз при печеночно-клеточном типе ЛИПП, смертность при холестатическом варианте составляет около 3% [17]. Регресс клинической симптоматики, уровня аминотрансфераз и маркеров холестаза может происходить в различные сроки – от нескольких недель до нескольких месяцев.

Следует надеяться, что будущие исследования по проблеме гепатотоксичности химиотерапии могут не только расширить границы толерантности организма к специальным методам лечения, но и повысить их эффективность без развития серьезных побочных эффектов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Lewis J.H. Drug-induced liver disease. *Med. Clin. N. Am.* 2000; 84(5): 1275–311.
- Lee W. Drug-induced hepatotoxicity. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349(5):474–85.
- Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J. Hepatol.* 2000; 32 (1 Suppl.):77–88.
- Лопаткина Т.Н., Бурневич Э.З. Лекарственные поражения печени. *Врач.* 2003; (12): 18–20.
- Helmy A. Review article: updates in the pathogenesis and therapy of hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 23(1):11–25.
- Ishak K.G., Zimmerman H.J. Morphologic spectrums of drug-induced liver disease. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 1995; 24(4): 759–86.
- Navarro V.J., Senior J.R. Drug – related hepatotoxicity. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(7): 731–9.
- Faggioli P., De Paschale M., Tocci A., Luoni M., Fava S., De Paoli A. et al. Acute hepatic toxicity during cyclic chemotherapy in non Hodgkin's lymphoma. *Haematologica.* 1997; 82(1): 38–42.
- Ghabril M., Chalasani N., Björnsson E. Drug-induced liver injury: a clinical update. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2010; 26(3): 222–6. doi: 10.1097/MOG.0b013e3283383c7c.
- Phillips K.A., Veenstra D.L., Oren E., Lee J. K., Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *J. A. M. A.* 2001; 286(18): 2270–9.
- Kazuto T., Yukihiko S. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14(44): 6774–85. doi: 10.3748/wjg.14.6774
- Aithal P.G., Day C.P. The natural history of histologically proved drug induced liver disease. *Gut.* 1999; 44(5): 731–5.
- Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders: report of an international consensus meeting. *J. Hepatol.* 1990; 11(2): 272–6.
- Rodriguez-Frias E.A., Lee W.M. Cancer chemotherapy I: hepatocellular injury. *Clin. Liver Dis.* 2007; 11(3): 641–62.
- Lee W. Drug-induced hepatotoxicity. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333(17): 1118–27.
- Курмуков И.А. Лекарственное поражение печени при лечении онкогематологических заболеваний. *Клиническая онкогематология.* 2010; (1): 60–7.
- Голованова Е.В. Возможности патогенетической терапии при лекарственных поражениях печени. *Эффективная фармакотерапия.* 2011; (3): 60–4.

18. Torrisi J.M., Schwartz L.H., Gollub M.J., Ginsberg M.S., Bosl G.J., Hricak H. CT findings of chemotherapy-induced toxicity: what radiologists need to know about the clinical and radiologic manifestations of chemotherapy toxicity. *Radiology*. 2011; 258(1): 41–56. doi: 10.1148/radiol.10092129.
19. Markowitz J.S., Donovan J.L., DeVane C.L. Taylor R.M., Ruan Y., Wang J.S. et al. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P4503A4 enzyme. *J. A. M. A.* 2003; 290(11): 1500–4.
20. Ding X., Kaminsky L.S. Human extrahepatic cytochromes P450: Function in xenobiotic metabolism and tissue-selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2003; 43: 149–73.
21. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346(16): 1221–31.
22. van der Bol J.M., Mathijssen R.H., Loos W.J., Friberg L.E., van Schaik R.H., de Jonge M.J. et al. Cigarette smoking and irinotecan treatment: pharmacokinetic interaction and effects on neutropenia. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(19): 2719–26.
23. Field K.M., Michael M. Part II: Liver function in oncology: towards safer chemotherapy use. *Lancet Oncol.* 2008; 9(12): 1181–90. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70307-3.
24. Kaplowitz N. Biochemical and cellular mechanisms of toxic liver injury. *Semin. Liver Dis.* 2002; 22(2): 137–44.
25. Floyd J., Mirza I., Sachs B., Perry M.C. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin. Oncol.* 2006; 33(1): 50–67.
26. King P.D., Perry M.C. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Oncologist.* 2001; 6(2): 162–76.
27. Temple R. Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. *Pharmacoevid. Drug. Saf.* 2006; 15(4): 241–3.
28. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть I). *Здравоохранение (Минск)*. 2013; (7): 41–50.
29. Казюлин А.Н., Вельшер Л.З., Королева И.А. Возможности преодоления гепатотоксичности при проведении комбинированного и комплексного лечения рака молочной железы. *Эффективная фармакотерапия*. 2011; (3): 66–72.
30. Chalasani N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L., Navarro V.J., Lee W.M., Fontana R.J. et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109(7): 950–66. doi: 10.1038/ajg.2014.131.
31. Norris W., Paredes A.H., Lewis J.H. Drug-induced liver injury in 2007. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2008; 24(3): 287–97. doi: 10.1097/MOG.0b013e3282f9764b.
32. Lee W.M., Senior J.R. Recognizing drug induced liver injury: current problems, possible solutions. *Toxicol. Pathol.* 2005; 33: 155–64.
33. Hoofnagle J.H. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). *Hepatology*. 2004; 40(4):773.
34. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Патогенетическое и клиническое обоснование применения адemetионина в лечении больных с внутрипеченочным холестазом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2009; (5): 24–9.
35. Petrovic V., Teng S., Piquette-Miller M. Regulation of drug transporters during infection and inflammation. *Mol. Interv.* 2007; 7(2): 99–111.
- clinical update. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2010; 26(3): 222–6. doi: 10.1097/MOG.0b013e3283383c7c.
10. Phillips K.A., Veenstra D.L., Oren E., Lee J. K., Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *J. A. M. A.* 2001; 286(18): 2270–9.
11. Kazuto T., Yukihiro S. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14(44): 6774–85. doi: 10.3748/wjg.14.6774
12. Aithal P.G., Day C.P. The natural history of histologically proved drug induced liver disease. *Gut*. 1999; 44(5): 731–5.
13. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders: report of an international consensus meeting. *J. Hepatol.* 1990; 11(2): 272–6.
14. Rodriguez-Frias E.A., Lee W.M. Cancer chemotherapy I: hepatocellular injury. *Clin. Liver Dis.* 2007; 11(3): 641–62.
15. Lee W. Drug-induced hepatotoxicity. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333(17): 1118–27.
16. Kurmukov I.A. Drug-induced liver injury at treatment of oncohematological diseases. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2010; (1): 60–7. (in Russian)
17. Golovanova E.V. Possibilities of pathogenetic therapy of drug induced liver injury. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011; (3): 60–4. (in Russian)
18. Torrisi J.M., Schwartz L.H., Gollub M.J., Ginsberg M.S., Bosl G.J., Hricak H. CT findings of chemotherapy-induced toxicity: what radiologists need to know about the clinical and radiologic manifestations of chemotherapy toxicity. *Radiology*. 2011; 258(1): 41–56. doi: 10.1148/radiol.10092129.
19. Markowitz J.S., Donovan J.L., DeVane C.L. Taylor R.M., Ruan Y., Wang J.S. et al. Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P4503A4 enzyme. *J. A. M. A.* 2003; 290(11): 1500–4.
20. Ding X., Kaminsky L.S. Human extrahepatic cytochromes P450: Function in xenobiotic metabolism and tissue-selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2003; 43: 149–73.
21. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346(16): 1221–31.
22. van der Bol J.M., Mathijssen R.H., Loos W.J., Friberg L.E., van Schaik R.H., de Jonge M.J. et al. Cigarette smoking and irinotecan treatment: pharmacokinetic interaction and effects on neutropenia. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(19): 2719–26.
23. Field K.M., Michael M. Part II: Liver function in oncology: towards safer chemotherapy use. *Lancet Oncol.* 2008; 9(12): 1181–90. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70307-3.
24. Kaplowitz N. Biochemical and cellular mechanisms of toxic liver injury. *Semin. Liver Dis.* 2002; 22(2): 137–44.
25. Floyd J., Mirza I., Sachs B., Perry M.C. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Semin. Oncol.* 2006; 33(1): 50–67.
26. King P.D., Perry M.C. Hepatotoxicity of chemotherapy. *Oncologist.* 2001; 6(2): 162–76.
27. Temple R. Hy's law: predicting serious hepatotoxicity. *Pharmacoevid. Drug. Saf.* 2006; 15(4): 241–3.
28. Galimova S.F. Drug induced liver injury (part I). *Zdravoohranenie (Minsk)*. 2013; (7): 41–50. (in Russian)
29. Kazyulin A.N., Vel'sher L.Z., Koroleva I.A. Possibilities of overcoming of hepatotoxicity when carrying out the combined and complex cancer therapy of a mammary gland. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011; (3): 66–72. (in Russian)
30. Chalasani N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L., Navarro V.J., Lee W.M., Fontana R.J. et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am. J. Gastroenterol.* 2014; 109(7): 950–66. doi: 10.1038/ajg.2014.131.
31. Norris W., Paredes A.H., Lewis J.H. Drug-induced liver injury in 2007. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2008; 24(3): 287–97. doi: 10.1097/MOG.0b013e3282f9764b.
32. Lee W.M., Senior J.R. Recognizing drug induced liver injury: current problems, possible solutions. *Toxicol. Pathol.* 2005; 33: 155–64.
33. Hoofnagle J.H. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). *Hepatology*. 2004; 40(4):773.
34. Ivashkin V.T., Bueverov A.O. Pathogenic and clinical substantiation of ademetionine in treatment of intrahepatic cholestasis. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2009; (5): 24–9. (in Russian)
35. Petrovic V., Teng S., Piquette-Miller M. Regulation of drug transporters during infection and inflammation. *Mol. Interv.* 2007; 7(2): 99–111.

REFERENCES

1. Lewis J.H. Drug-induced liver disease. *Med. Clin. N. Am.* 2000; 84(5): 1275–311.
2. Lee W. Drug-induced hepatotoxicity. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349(5):474–85.
3. Larey D. Drug-induced liver diseases. *J. Hepatol.* 2000; 32 (1 Suppl.):77–88.
4. Lopatkina T.N., Burnevich E. Z. Drug induced liver injury. *Vrach.* 2003; (12): 18–20. (in Russian)
5. Helmy A. Review article: updates in the pathogenesis and therapy of hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 23(1):11–25.
6. Ishak K.G., Zimmerman H.J. Morphologic spectrums of drug-induced liver disease. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 1995; 24(4): 759–86.
7. Navarro V.J., Senior J.R. Drug – related hepatotoxicity. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(7): 731–9.
8. Faggioli P., De Paschale M., Tocci A., Luoni M., Fava S., De Paoli A. et al. Acute hepatic toxicity during cyclic chemotherapy in non Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 1997; 82(1): 38–42.
9. Ghabril M., Chalasani N., Bjornsson E. Drug-induced liver injury: a