



Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей)

В.Т. Ивашкин¹, А.Ю. Барановский², К.Л. Райхельсон², Л.К. Пальгова²,
М.В. Маевская¹, Э.А. Кондрашина², Н.В. Марченко², Т.П. Некрасова¹, И.Г. Никитин³

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Цель. Клинические рекомендации по ведению взрослых пациентов с лекарственными поражениями печени (ЛПП) предназначены для врачей всех специальностей, которые в своей практической работе встречаются с такими пациентами.

Основное содержание. Рекомендации содержат информацию об эпидемиологических данных, используемой терминологии, принципах диагностики, классификации, прогноза и ведения пациентов с ЛПП. В рекомендациях перечислены фармакологические агенты, которые наиболее часто вызывают ЛПП, в том числе — с летальным исходом. Подробно описаны дозозависимые и непредсказуемые (собственно гепатотоксические) и дозозависимые и непредсказуемые (идиосинкразические) ЛПП, что имеет непосредственное практическое значение. Обсуждены критерии и типы ЛПП, приведены наиболее надежные диагностические и прогностические шкалы и индексы. Рассмотрен патогенез и факторы риска развития ЛПП. Представлены клиничко-морфологические формы (фенотипы) ЛПП. Приведены принципы проведения дифференциального диагноза при ЛПП. Описана роль и ценность различных диагностических методов при обследовании пациента с подозрением на ЛПП, уделено внимание роли биопсии печени. Рассмотрены клинические ситуации, в которых ЛПП может приобретать хроническое течение. Представлен раздел по оценке причинно-следственных связей в диагнозе ЛПП, показана практическая ценность применения шкалы CIOMS-RUCAM. Подробно проанализированы лечебные мероприятия и фармакотерапия при различных фенотипах ЛПП и в различных клинических ситуациях. Обсуждено применение глюкокортикостероидов при ЛПП.

Заключение. Данные клинические рекомендации позволят улучшить качество оказываемой медицинской помощи населению в области гепатологии.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, диагностика, фенотипы, классификация, прогноз, ведение пациентов, фармакотерапия, глюкокортикостероиды

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А., Марченко Н.В., Некрасова Т.П., Никитин И.Г. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):101–131. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>

Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians)

Vladimir T. Ivashkin¹, Andrey Yu. Baranovsky², Karina L. Raikhelson², Lyudmila K. Palgova², Marina V. Maevskaya¹, Elina A. Kondrashina², Natalya V. Marchenko², Tatyana P. Nekrasova¹, Igor G. Nikitin³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Institute of High Technologies, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Aim. Clinical guidelines for the management of adult patients suffering from drug-induced liver injuries (DILI) are intended for all medical specialists, who treat such patients in their clinical practice.

Key findings. The presented recommendations contain information about the epidemiological data, terminology, diagnostic principles, classification, prognosis and management of patients with DILI. The recommendations list pharmacological agents that most commonly cause DILI, including its fatal cases. Dose-dependent and predict-

able (hepatotoxic), as well as dose-independent and unpredictable (idiosyncratic) DILI forms are described in detail, which information has a particular practical significance. The criteria and types of DILI are described in detail, with the most reliable diagnostic and prognostic scales and indices being provided. The pathogenesis and risk factors for the development of DILI are considered. The clinical and morphological forms (phenotypes) of DILI are described. The diseases that are included into the differential diagnosis of DILI, as well as the principles of its implementation, are given. The role and significance of various diagnostic methods for examining a patient with suspected DILI is described, with the liver biopsy role being discussed. Clinical situations, in which DILI can acquire a chronic course, are described. A section on the assessment of causal relationships in the diagnosis of DILI is presented; the practical value of using the CIOMS-RUCAM scale is shown. All possible therapeutic measures and pharmacological approaches to the treatment of patients with various DILI phenotypes are investigated in detail. A particular attention is paid to the use of glucocorticosteroids in the treatment of DILI.

Conclusion. The presented clinical recommendations are important for improving the quality of medical care in the field of hepatology.

Keywords: drug-induced liver injuries, drug-induced liver injury diagnosis, drug-induced liver injury phenotypes, drug-induced liver injury classification, drug-induced liver injury prognosis, drug-induced liver injury patient management, pharmacotherapy, glucocorticosteroids

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L., Palgova L.K., Maevskaya M.V., Kondrashina E.A., Marchenko N.V., Nekrasova T.P., Nikitin I.G. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(1):101–131. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>

Введение

Глобальная база данных Vigibase о подозреваемых неблагоприятных реакциях на лекарства Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2016 г. содержит 13 208 000 отчетов. Только в течение 2015–2016 гг. она увеличилась на 18 % (1,984 млн новых случаев) [1]. Одним из наиболее распространенных побочных эффектов, связанных с приемом лекарственных средств (ЛС), служит гепатотоксичность. Лекарственные поражения печени (ЛПП) составляют около 10 % от всех побочных реакций, обусловленных применением фармакологических препаратов [2]. Их высокая распространенность, широкий спектр клинических проявлений, отсутствие однозначных методов диагностики, нередко плохой прогноз делают ЛПП одной из самых сложных проблем в клинической практике. Следует сразу отметить, что поражения печени могут вызываться не только ЛС, но и биологически активными добавками (БАД), а также средствами растительного происхождения. Для удобства все они объединены термином ЛПП.

Эпидемиология

В Российской Федерации (РФ) острые ЛПП регистрируются у 2,7 % госпитализированных больных. Как правило, они связаны с применением противотуберкулезных, антибактериальных препаратов, анальгетиков, гормональных, цитостатических, гипотензивных и антиаритмических средств [3].

По данным зарубежных авторов, ЛПП наблюдаются у 10–20 из 100 000 пациентов, принимающих ЛС [4–6]; в 2–5 % случаев служат причиной желтухи у госпитализированных пациентов, составляют около 10 % всех случаев острого гепатита [5, 7], служат причиной 11 % случаев острой пече-

ночной недостаточности [8, 5], до 40 000 смертей в год обусловлено ЛПП [9, 10]. ЛС могут быть причиной хронического поражения печени и формирования выраженного фиброза/цирроза [9, 10].

Тяжесть ЛПП варьирует от легкой до крайне тяжелой, приводящей к летальному исходу. Иллюстрацией может служить работа Ghabril и соавт. [11], которые изучили степень тяжести 542 случаев ЛПП: в 60 % они были легкими и умеренно выраженными, в 37 % — тяжелыми, в 3 % — летальными.

Наиболее частые фармакологические агенты — причины ЛПП с летальным исходом приведены в таблице 1.

ЛПП подразделяются на предсказуемые (собственно гепатотоксические) и непредсказуемые, или идиосинкразические (см. подробнее в разделе «Классификация лекарственных поражений печени, терминология, критерии»).

Наиболее частой причиной тяжелых неидиосинкразических ЛПП в развитых странах служит парацетамол, поскольку относится к категории безрецептурных препаратов [9, 10].

Идиосинкразические ЛПП встречаются реже, на их долю приходится 13–16 % случаев острой печеночной недостаточности [9, 10].

К настоящему времени подтверждена роль более 1000 ЛС, пищевых добавок и растительных продуктов в развитии ЛПП, и этот перечень продолжает увеличиваться с каждым годом [9].

Удобным информационным ресурсом служит сайт LiverTox® (<http://livertox.nlm.nih.gov>), содержащий информацию о документально подтвержденной гепатотоксичности ЛС, зарегистрированных в регистре Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) [13].

В зависимости от известного риска развития ЛПП, определенного на основании количества официальных сообщений о гепатотоксичности,

Таблица 1. Препараты, наиболее часто вызывающие ЛПП с летальным исходом (К. Tajiri, Y. Shimizu, 2008) [12]

Table 1. Drugs most commonly causing drug-induced liver injuries with the lethal outcome (К. Tajiri, Y. Shimizu, 2008) [12]

Группы препаратов, препараты	n (%)
Парацетамол (ацетаминофен)	305 (16,9)
Антиретровирусные	303 (16,8)
Противоопухолевые:	223 (12,3)
флутамид	59 (3,3)
циклофосфамид	56 (3,1)
метотрексат	55 (3,0)
цитарабин	53 (2,9)
Противосудорожные (вальпроат, фенитоин)	187 (10,3)
Троглитазон	211 (11,7)
Антибиотики:	57 (3,2)
травофлоксацин*	52 (2,9)
триметроприм	
Противотуберкулезные (изониазид)	57 (3,2)
Нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак)	57 (3,2)
Анестетики (галотан)	56 (3,1)
Опиоиды (оксикодон)	56 (3,1)

* Снят с производства в связи с выявленными побочными эффектами, относится к группе фторхинолонов.

группой экспертов DILIN (Drug-Induced Liver Injury Network, <http://www.dilin.org>) предложено разделить все ЛС на следующие категории:

- категория А — более 50 сообщений;
- категория В — 12–50 сообщений;
- категория С — 4–11 сообщений;
- категория D — 1–3 сообщения;
- категория E — сообщения о гепатотоксичности отсутствуют [14].

Кроме того, выделяется категория X, когда гепатотоксичность ЛС не может быть адекватно оценена (новое или редко используемое лекарство) [14]. Некоторые авторы предлагают ввести в эту классификацию еще и категорию Т, в которую должны быть включены препараты, проявляющие свою гепатотоксичность лишь при использовании в дозах, превышающих терапевтические [15].

В таблице 2 приведены ЛС, относящиеся к категориям А и В, которые наиболее часто назначаются практикующими врачами различных специальностей. В таблице 3 представлены ЛС, часто вызывающие идиосинкразические ЛПП.

ЛПП служат нередким спутником противоопухолевой химиотерапии (табл. 4) [16, 17].

Особого внимания заслуживают случаи ЛПП, ассоциированные с приемом различных БАД и средств народной медицины [18, 19]. Известна гепатотоксичность растений, использующихся в китайской и аюрведической медицине (чистотела, цимицифуги, дубровника, блоховника), а также компонентов «Герبالайфа» и многих других.

Важное значение имеет взаимодействие между различными фитокомпонентами [18].

Классификация лекарственных поражений печени, терминология, критерии

Нежелательные лекарственные реакции, вне зависимости от характера поражения, принято разделять на четыре типа — А, В, С и D [20, 21].

Тип А — частые предсказуемые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС (например, высокие дозы парацетамола) или в результате межлекарственных взаимодействий; могут наблюдаться у любого человека.

Тип В — нечастые непредсказуемые дозозависимые реакции, возникающие только у чувствительных людей (идиосинкразия и другие реакции).

Тип С — реакции, связанные с длительной терапией (такие эффекты, как толерантность, зависимость, синдром отмены, кумуляция).

Тип D — отсроченные эффекты ЛС.

ЛПП обычно подразделяют на собственно гепатотоксические и идиосинкразические реакции.

Собственно гепатотоксические реакции (например, передозировка парацетамола) связаны с фармакологическими свойствами ЛС, зависят от дозы и стереотипны, могут развиваться у любого человека с той или иной степенью тяжести. Идиосинкразические ЛПП возникают лишь у отдельных индивидуумов, обусловлены иммунологической реактивностью организма или генетическими особенностями, мало зависят от дозы, их клиническое течение и исходы варьируемы [18].

Таблица 2. ЛС, наиболее часто вызывающие ЛПП (относящиеся к категориям А и В)

Table 2. A and B category drugs most commonly causing drug-induced liver injuries

Категория А		Категория В
более 50 сообщений		12–50 сообщений
аллопуринол амиодарон амоксциллин-клавуланат анаболические стероиды аторвастатин азатиоприн / 6-меркаптопурин бусульфан карбамазепин хлорпромазин контрацептивы дантролен диклофенак диданозин дисульфирам эфавиренз эритромицин флоксуридин флуклоксациллин флутамид соли золота галотан гидралазин тиклопидин вальпроат	ибупрофен инфликсимаб интерферон α / пегинтерферон α интерферон бета изониазид кетоназол метотрексат метилдопа миноциклин невирапин нимесулид нитрофурантоин фенитоин пропилтиоурацил пиразинамид рифампицин симвастатин сульфометоксазол/триметоприм сульфасалазин сульфаниламиды сулиндак телитромицин тиогуанин	амодиаквин* азитромицин хлорзоксазон ципротерон гепарин иматиниб иринотекан левофлоксацин офлоксацин оксациллин фенобарбитал ставудин тамоксифен тербинафин

Примечание: * – Лекарственный препарат не зарегистрирован в РФ.

Таблица 3. Пятерка лекарственных препаратов — лидеров по частоте вызываемых ими идиосинкратических ЛПП

Table 3. Top-five drugs causing idiosyncratic drug-induced liver injuries

Данные регистров		
Испания, 2005	Исландия, 2013	DILIN, США, 2015
амоксциллин клавуланат изониазид рифампицин + изониазид + пиразинамид флутамид ибупрофен	амоксциллин клавуланат диклофенак азатиоприн инфликсимаб нитрофурантоин	амоксциллин клавуланат изониазид нитрофурантоин сульфаметоксазол/триметоприм миноциклин

Критерии ЛПП

Советом международных организаций медицинских наук (Council for International Organizations of Medical Sciences – CIOMS) были согласованы отдельные термины для описания нежелательных реакций на ЛС [21]: предпочтительным служит термин «лекарственное повреждение печени», поскольку в отсутствие гистологических данных невозможно говорить о его конкретном типе.

Для пациентов с желтухой рекомендуется определение показателя R – отношение активности АЛТ (кратность к верхнему пределу нормы (ВПН)) к ЩФ (кратность к ВПН), в том числе его повторная оценка в процессе наблюдения за больным: $R \text{ (отношение)} = \text{АЛТ (кратность ВПН)} / \text{ЩФ (кратность ВПН)}$.

Типы ЛПП. CIOMS было предложено выделить определенных типов поражения печени согласно показателю R (см. табл. 5) [21].

Кроме того, CIOMS рекомендует применять термин «острое повреждение печени» при длительности заболевания менее 3 мес., «хроническое» – при длительности заболевания более 3 мес. [21]. Это положение основано на том, что фиброз печени формируется через 3 мес. от начала гепатоцеллюлярного типа ЛПП [22], при холестатическом типе ЛПП термин «хроническое» применим при длительности заболевания 6 месяцев и более. Диагноз хронического ЛПП не обязательно означает прогрессирующее поражение печени.

Степени тяжести ЛПП. В клинической практике рекомендуется использовать критерии

Таблица 4. Частота гепатотоксичности противоопухолевых препаратов согласно «Клиническим рекомендациям по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией» Ассоциации онкологов России, 2014 [16]

Table 4. Frequency of the hepatotoxicity of anticancer drugs according to the “Clinical recommendations for the correction of hepatotoxicity induced by anticancer chemotherapy” by the Russian Oncology Association, 2014 [16]

Препараты	Частота гепатотоксичности (%)
Цитарабин	44–100
Флуородезоксиуридин	42–100
Оксалиплатин	до 80
СМФ (циклофосфамид + метотрексат + 5-фторурацил)	до 77
Нитрозомочевина	15–67
Таксаны, фторпиримидины, иринотекан	до 47
Гемтузумаб	31
Метотрексат	10–30
Пентостатин	19
Препараты платины	до 15
Аналоги цитидина (гемцитабин)	до 10
Винкаалкалоиды	до 7–8
Антрациклины	до 5

Таблица 5. Типы ЛПП

Table 5. Types of drug-induced liver injury

Тип поражения	Активность		R
	АЛТ	ЩФ	
Гепатоцеллюлярный	>2 × ВПН	<ВПН	≥5
Холестатический	<ВПН	>2 × ВПН	≤2
Смешанный	>2 × ВПН	>2 × ВПН	2–5

Примечание: R (отношение) = АЛТ (кратность ВПН) / ЩФ (кратность ВПН).

Таблица 6. Классификация ЛПП по степени тяжести (по G.P. Aithal и соавт., 2011) [23]

Table 6. Classification of drug-induced liver injuries by severity (according G.P. Aithal et al., 2011) [23]

Категория	Степень тяжести	Определение
1	Легкая	Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина < 2ВПН
2	Умеренная	Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина ≥ 2ВПН, клинические симптомы*
3	Тяжелая	Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина ≥ 2ВПН и одно из нижеследующего: МНО ≥ 1,5; асцит или энцефалопатия;
4	Фатальная или требующая трансплантации	недостаточность второго органа после печени вследствие ЛПП Смерть или трансплантация печени как ее альтернатива

Примечание: МНО — международное нормализованное отношение. * — Клинические симптомы: слабость, тошнота, рвота, боль в правом верхнем квадранте живота, зуд, кожная сыпь, желтуха, отсутствие аппетита, потеря массы тела.

Международной рабочей группой экспертов по ЛПП (2011), которые приведены в таблице 6 [23].

Патогенез и факторы риска развития лекарственных поражений печени

Патогенез. В связи с разнообразием механизмов биотрансформации ЛС патогенез развития ЛПП различен. Известны прямые гепатотоксические эффекты, обусловленные нарушением реакций окисления и гидроксилирования с образованием активных промежуточных метаболитов. Этот процесс происходит в результате различных изменений ферментов семейства цитохромов P450. В том числе имеется достаточно данных о генетической природе дефектов в их работе. В настоящее время индексируется более 1000 изоформ P450, их номенклатура представлена на сайте <http://www.cepalleles.ki.se> [24].

Возможно нарушение конъюгации метаболитов с глутатионом, сульфатом и глюкурономидом. В итоге блокируется образование нетоксичных гидрофильных соединений и выведение их в кровь и желчь. На каждом из указанных этапов биотрансформации ЛС возможно подключение субклеточных механизмов воспаления с активацией каспаз, фрагментацией ДНК, повреждением внутренних структур митохондрий и лизосом. В последнем случае развиваются лекарственно-индуцированные липидозы и стеатозы. Этапы образования токсических метаболитов и биотрансформации ЛС в гепатоците включают:

- прямое токсическое действие;
- повреждение мембраны клетки за счет нарушения сборки актинофибрилл с последующим ее лизисом;
- нарушение функции транспортных помп солей желчных кислот, в частности белка мультилекарственной резистентности, с последующим нарушением экскреции метаболитов ЛС с желчью;
- активацию иммунной системы с инициированием иммуновоспалительных реакций.

Итогом этих нарушений биотрансформации является апоптоз клетки [2, 25–27]. Немаловажную роль в развитии ЛПП играет блокада ферментов дыхательной цепи, приводящая к снижению продукции аденозинтрифосфата, изменению метаболизма жирных кислот и инициированию различных вариантов стеатоза.

Факторы риска. Вероятность развития ЛПП рассматривается с учетом взаимодействия нескольких факторов: гепатотоксического потенциала ЛС, генетической предрасположенности индивидуума, преморбидного фона и факторов внешней среды [28]. В таблице 7 представлены основные факторы риска развития ЛПП.

1. Генетические факторы

Генетические факторы рассматриваются в качестве основной причины идиосинкразического повреждения печени при приеме ЛС, практически

безопасных для общей популяции. Генетические исследования с оценкой участия генов, ответственных за синтез белков, обеспечивающих лекарственный метаболизм, и полногеномный поиск ассоциаций (Genome-Wide Association Studies – GWAS) позволили обнаружить значительные взаимосвязи с локусами HLA-области хромосомы 6 с развитием ЛПП при применении ряда ЛС [30]. Обобщенные данные представлены в таблице 8 [31–36].

Реализация генетического потенциала ЛС происходит путем презентации активного метаболита препарата на мембранах антигенпредставляющих клеток с последующей инициацией синтеза провоспалительных цитокинов (молекулы лекарственно-го вещества выступают в роли гаптенов) [37, 38].

В зависимости от особенностей метаболизма пациента возможны два пути развития ЛПП. Первый вариант – стимуляция врожденной иммунной системы через Toll-подобные рецепторы антигенпредставляющих клеток с последующим воздействием на гепатоциты. Второй вариант – развитие опосредованной антителами против гепатоцитов иммуновоспалительной реакции, названной «сигналом гипотетической опасности» [39].

2. Свойства лекарственных препаратов

Оценка дозы и длительности применения препаратов имеет значение в случае прогнозирования предсказуемой гепатотоксичности. Тем не менее установлено, что для развития аллергического ЛПП порог дозы любого ЛС составляет более 10 мг, а для идиосинкразии – более 50 мг/сут [4, 40, 41].

Роль липофильности в развитии ЛПП до настоящего времени не имеет однозначной оценки [42, 43].

3. Факторы хозяина

3.1. Возраст. Несмотря на изменения фармакокинетики ЛС, происходящие при старении организма, обусловленные снижением тощей массы тела и активности цитохром-опосредованного метаболизма, не получено убедительного подтверждения того, что пожилой возраст является фактором риска ЛПП [44], большее значение в этой ситуации имеет полипрагмазия [4].

С практической точки зрения возраст как фактор риска имеет значение при прогнозировании конкретных фенотипов ЛПП. Например, синдром Рейе, ассоциированный с приемом ацетилсалициловой кислоты, развивается только у детей [45]; ЛПП, ассоциированные с изониазидом, в 5 раз чаще регистрируются у лиц старше 50 лет [46], в этом же возрасте преимущественно наблюдается холестатический фенотип ЛПП [44, 47].

3.2. Пол. Когортные исследования не показали достоверных гендерных различий по частоте ЛПП [44, 48], за исключением того, что женский пол служит независимым фактором риска гепатоцеллюлярного фенотипа ЛПП с развитием фульминантной печеночной недостаточности (женщины составляют 77–89 %) [48, 49].

Таблица 7. Факторы риска развития ЛПП (по A. Ortega-Alonso и соавт., 2016; с изменениями) [29]
Table 7. Risk factors for the development of drug-induced liver injuries (according to A. Ortega-Alonso et al., 2016) with amendments [29]

Генетические	<ul style="list-style-type: none"> • HLA аллели • полиморфизм генов • митохондриальные дисфункции
Особенности (свойства) лекарственных препаратов	<ul style="list-style-type: none"> • липофильность • доза • длительность применения • химическая структура • молекулярный вес
Факторы хозяина	<ul style="list-style-type: none"> • раса/этнос • возраст, пол • образ жизни • коморбидный фон • предшествующие заболевания печени • применение нескольких препаратов <ul style="list-style-type: none"> • состояние микробиома • коинфекция вирусами гепатита В, С, иммунодефицита человека <ul style="list-style-type: none"> • синтез реактивных метаболитов • повреждение путей транспорта и выведения лекарственного средства <ul style="list-style-type: none"> • нарушения детоксикации • истощение системы глутатиона • употребление алкоголя • недоедание

Таблица 8. Генетические факторы риска развития ЛПП (по A. Ortega-Alonso и соавт., 2016; с изменениями) [29]

Table 8. Genetic risk factors for the development of drug-induced liver injuries (according to A. Ortega-Alonso et al., 2016) with amendments [29]

Лекарственное средство	Число проанализированных случаев	HLA аллель
Флуклоксациллин	51	B*57:01 A*02:01
Амоксициллин-клавуланат	201	DRB1*15:01-DQB1*06:02
Лумиракоксиб	41	DRB1*15:01-DQB1*06:02
Лапатиниб	35	DRB1*07:01-DQA1*02:01
Ксимегалатран	74	DRB1*07:01-DQA1*02:01
Тиклодипин	22	A*33:03
Тербинафин	14	A*33:01
Фенофибрат	7	A*33:01
Тиклодипин	5	A*33:01

3.3. Раса. Наблюдение за более чем 900 пациентами с идиосинкразическими ЛПП показало, что монголоидная раса являлась независимым фактором риска развития ЛПП, потребовавших трансплантации печени, а негроидная раса ассоциировалась с хроническим фенотипом ЛПП [50].

3.4. Заболевания печени и другие фоновые состояния. Фоновые заболевания и особенности метаболизма, которые могут рассматриваться как факторы риска развития ЛПП [51], обобщены в таблице 9.

Риск развития ЛПП повышен у лиц, имеющих указания в анамнезе на побочные реакции от применения данного препарата или его аналога. Хрони-

ческое злоупотребление алкоголем способствует возникновению гепатотоксических реакций при более низких дозах ряда препаратов, значительно увеличивает их тяжесть при применении парацетамола, изониазида или никотинамида и ассоциировано с идиосинкразическими реакциями на метотрексат [52]. Известно, что ожирение повышает риск развития поражения печени при применении галотана, а метотрексат и тамоксифен являются триггерами развития стеатогепатита и фиброза печени. Гепатотоксичность изониазида и парацетамола имеет прямую корреляцию с голоданием. Диабет не является фактором риска ЛПП, но при их возникновении способствует риску хронизации и летального исхода [29]. В каждом

случае потенциал гепатотоксичности должен рассматриваться с учетом конкретного ЛС [53–55].

3.5. Лекарственные взаимодействия. Необходимо учитывать, что одновременное применение нескольких препаратов (полипрагмазия) делает более вероятным развитие ЛПП.

Известно потенцирование гепатотоксического эффекта ЛС путем индукции метаболизма через систему цитохрома Р450 (СУР) или мембранных переносчиков. Классическим примером служит негативное влияние хронического потребления алкоголя (индуктора СУР2Е1) на развитие токсичности парацетамола [37].

Анализ базы данных общей практики выявил повышенный риск ЛПП при комбинации двух

и более потенциально гепатотоксических препаратов [56].

Для оценки потенциального взаимодействия лекарственных препаратов, может быть использован следующий электронный ресурс: https://www.drugbank.ca/interax/multi_search.

Регистрация нового класса лекарственных препаратов для лечения гепатита С — прямых противовирусных агентов — с высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности позволила практически решить проблему лечения данного заболевания. Тем не менее известно, что прямые противовирусные агенты вступают в лекарственное взаимодействие с другими ЛС и некоторыми нутриентами. Проверить лекарственное

Таблица 9. Факторы риска ЛПП (по И.Е. Байковой и И.Г. Никитину, 2009) [51]

Table 9. Risk factors of drug-induced liver injuries (according to I.E. Baikova and I.G. Nikitin, 2009) [51]

Фактор	Лекарственный препарат	Влияние
Возраст	Изониазид, нитрофурантоин, галотан, троглитазон,	Возраст старше 60 лет — увеличение частоты и тяжести
	Вальпроевая кислота, салицилаты	Дети до 10 лет
Пол	Галотан, миноциклин, нитрофурантоин	Чаще у женщин, особенно хронический гепатит
	Амоксициллин-клавуланат, азатиоприн	Чаще у мужчин
Доза	Парацетамол, ацетилсалициловая кислота, некоторые растительные препараты	Уровень в крови напрямую связан с гепатотоксичностью
	Тетрациклин, такрин, оксипенициллин	Идиосинкразические реакции, частично зависимые от дозы
	Метотрексат, витамин А	Общая доза, частота и продолжительность приема соотносятся с риском печеночного фиброза
Анамнез других лекарственных реакций	Изофлуран, галотан, энфлуран, эритромицин, диклофенак, ибупрофен, тиопрофеновая кислота, сульфаниламиды, ингибиторы циклооксигеназы-2	Случаи перекрестной чувствительности встречаются редко
Другие лекарства	Парацетамол	Изониазид, зидовудин, низкие пороговые дозы фенитоина
	Вальпроевая кислота	Другие противосудорожные препараты повышают риск гепатотоксичности
Злоупотребление алкоголем	Парацетамол	Более низкие пороговые дозы, плохой прогноз
	Изониазид, метотрексат	Повышенный риск повреждения печени, фиброз печени
Ожирение	Галотан, троглитазон, тамоксифен, метотрексат	Повышенный риск повреждения печени, фиброз печени
Голодание	Парацетамол	Повышенный риск гепатотоксичности
Фоновое заболевание печени	Противотуберкулезные препараты, ибупрофен	Повышенный риск повреждения печени у лиц с хроническими гепатитами В и С
Сахарный диабет	Метотрексат	Повышенный риск фиброза печени
ВИЧ/СПИД	Сульфаниламиды	Повышенный риск гиперчувствительности
Хроническая болезнь почек	Тетрациклин, метотрексат	Повышенный риск повреждения печени и фиброз печени
Трансплантация	Азатиоприн, тиогуанин, бусульфан	Повышенный риск сосудистой токсичности

взаимодействие и предупредить развитие нежелательных явлений можно с помощью ресурса: <https://www.hep-druginteractions.org/checker> и мобильного приложения *HEPiChart*.

4. **Метаболические факторы.** Исследования роли метаболических нарушений как факторов риска ЛПП проводились преимущественно в экспериментах на культуре гепатоцитов. Не выявлено четкой корреляции образования реактивных метаболитов и уровня гепатотоксичности. Прямое цитотоксическое действие, реализующееся посредством окислительного стресса, подтверждено экспериментально у карбамазепина, аминазина, клозапина [57]. Гибель гепатоцитов, ассоциированная с митохондриальным повреждением, рассматривается как цепь нарушений дыхательного цикла митохондрий, чаще всего имеющая в основе генетические механизмы в виде точечных мутаций в митохондриальной ДНК, ответственных за определенные участки цикла Кребса [29]. Этот факт подтвержден для диклофенака, вальпроевой кислоты, тамоксифена и ацетилсалициловой кислоты.

Исследования полиморфизма генов, ответственных за активность глутатионпероксидазы (GPX1 Leu), марганцевой супероксиддисмутазы (SOD2 Ala), показывают связь их гомозиготного носительства с холестатическим фенотипом ЛПП. Но практическое применение результатов этих исследований преждевременно [58].

С позиций современных исследований микробиома можно думать о том, что ЛПП, ассоциированные с приемом антибиотиков, реализуются через нарушения состава микробиоты, что индуцирует митохондриальное повреждение [59].

По мнению ряда исследователей, развитие холестатического фенотипа ЛПП обусловлено ингибированием активности белков — транспортеров солей желчных кислот (bile salt export pump — BSEP), что продемонстрировано на примере кетоконазола, нефазодона и лапатиниба [60]. Очевидно, что препараты, способные воздействовать на митохондрии и BSEP, являются причиной более тяжелой гепатотоксичности [61]. Особого внимания заслуживает белок, ассоциированный с множественной лекарственной резистентностью (multidrug resistance associated protein — MRP), и его фракции MRP3, MRP4, которые ответственны за развитие холестатического варианта ЛПП [62].

Фенотипы лекарственных поражений печени

Для ЛПП характерно разнообразие клинико-морфологических вариантов [14]:

1. С развитием некроза гепатоцитов и воспалительной инфильтрацией:
 - а. Острый гепатоцеллюлярный некроз (перивенулярный — зона 3; перипортальный — зона 1)
 - б. Массивный прогрессирующий некроз печени (острая печеночная недостаточность)
 - с. Острый вирусоподобный гепатит

- d. Острый аутоиммунopodobный гепатит
 - e. Мононуклеозоподобный гепатит
 - f. Хронический вирусоподобный гепатит
 - g. Гранулематозный гепатит
 2. Холестатический вариант:
 - a. Острый внутрипеченочный холестаза без/с воспалительной инфильтрацией
 - б. Хронический внутрипеченочный холестаза без/с воспалительной инфильтрацией
 - с. С развитием билиарного склероза
 - d. С исчезновением желчных протоков
 3. Смешанный гепатоцеллюлярный и холестатический вариант
 4. Стеатоз
 - a. Микровезикулярный
 - б. Макровезикулярный
 - с. Стеатогепатитоподобное поражение
 - d. Фосфолипидоз
 5. Сосудистый вариант:
 - a. С дилатацией синусоидов
 - б. Пелиозный гепатит
 - с. Синдром синусоидальной обструкции (вено-окклюзионная болезнь)
 - d. Тромбоз печеночных вен (синдром Бадда-Киари)
 - e. Гепатопортальный склероз
 - f. Узловая регенеративная гиперплазия
 6. Вариант с хроническим течением с развитием тяжелого фиброза и цирроза печени
 7. Вариант с развитием опухоли печени:
 - a. Гепатоцеллюлярная аденома
 - б. Гепатоцеллюлярная карцинома
 - с. Холангиокарцинома
- Классификация ЛПП согласно их клинико-морфологическим формам [29] представлена в таблице 10.

Диагностика и дифференциальный диагноз лекарственных поражений печени

Диагностика ЛПП включает следующие позиции:

- оценка интервала между началом приема ЛС и развитием поражения печени;
- клинические симптомы;
- длительность и течение периода восстановления;
- оценка конкретных факторов риска;
- исключение других причин поражения печени;
- учет предшествующих данных о гепатотоксичности ЛС.

Дополнительными (но не всегда доступными) позициями при постановке диагноза могут быть:

- реакция на повторное назначение ЛС;
- биопсия печени [14].

Факты, которые следует выяснить при сборе анамнеза и физикальном обследовании, суммированы в таблице 11.

Лабораторные данные. Диагностика ЛПП базируется в первую очередь на лабораторных исследованиях, интерпретация которых была подробно изложена в разделе «Классификация лекарственных поражений печени, терминология, критерии».

Таблица 10. Клинико-морфологические формы (фенотипы) ЛПП (по А. Ortega-Alonso с соавт., 2016) [29]

Table 10. Clinical and morphological forms (phenotypes) of drug-induced liver injuries (according to A. Ortega-Alonso et al., 2016) [29]

Фенотип повреждения	Лекарственное средство	Гистологическая характеристика
Острое повреждение гепатоцитов	Изониазид, ацетилсалициловая кислота, сульфаниламиды	Лобулярная преимущественно лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация ± дистрофия и некроз гепатоцитов, очаговая дезорганизация печеночных балок, холестаз отсутствует
Аутоиммуноподобный гепатит	Нитрофурантоин, миноциклин, ипилимумаб	Плазмноклеточная перипортальная инфильтрация
«Чистый» холестаз	Анаболические стероиды, эстрогены	Холестаз в цитоплазме гепатоцитов и/или дилатация канальцев Геринга с желчными пробками без некроза и воспаления
Холестатический гепатит	Фенитоин, амоксициллин-клавуланат, фторхинолоны, макролиды, азитромицин	Портальная и перидуктальная инфильтрация, некрозы гепатоцитов, выраженное преобладание централобулярного холестаза
Гранулематозный гепатит	Изониазид, интерферон, фенитоин, аллопуринол	Эпителиоидно-клеточные гранулемы без казеозного некроза
Хронический гепатит	Диклофенак, метилдопа, бентазипам	Инфильтрация портальных трактов и перипортальной зоны, фиброз портальных трактов с распространением в паренхиме
Макровезикулярный стеатоз	Тетрациклины, стероиды, препараты золота, 5-фторурацил, метотрексат, тамоксифен	Накопление в гепатоцитах крупных липидных капель различной степени выраженности с периферическим смещением ядра без значительной инфильтрации или холестаза
Микровезикулярный стеатоз	Вальпроевая кислота, тетрациклин, зидовудин	Диффузное накопление мелких капель липидов в гепатоците с центральным расположением ядра без значительной инфильтрации или холестаза
Неалкогольный жировой гепатоз	Тамоксифен, амиодарон	Макро- и микровезикулярный стеатоз, гидропическая и баллонная дистрофия гепатоцитов без значительной инфильтрации
Синдром исчезающих желчных протоков	Амоксициллин-клавуланат, сульфаниламиды	Отсутствие междольковых желчных протоков более, чем в 50 % портальных трактов в биопате
Фиброз/цирроз	Изониазид, метотрексат, метилдофа, папаверин	Нарушение архитектоники печени, тяжелый септальный фиброз, образование ложных долек (узлов регенерации гепатоцитов)

Методы визуализации при ЛПП в основном направлены на дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, в первую очередь — механической желтухой и инфильтративными процессами при холестатическом типе ЛПП. Соответственно ультразвуковое исследование брюшной полости является процедурой 1-й линии.

Биопсия печени не относится к обязательным исследованиям в диагностике ЛПП, но рассматривается в следующих ситуациях:

- продолжающееся нарастание лабораторных печеночных показателей и признаки ухудшения функции печени, несмотря на отмену подозреваемого ЛС;

- отсутствие снижения активности АЛТ на 50 % и более через 30–60 дней (при гепатоцеллюлярном повреждении) либо ЩФ на 50 % и более от пикового уровня через 180 дней (при холестатическом повреждении), несмотря на отмену подозреваемого ЛС;

- случаи, когда планируется дальнейшее использование или повторное назначение ЛС, вызвавшего ЛПП;

- исключение хронического заболевания печени или хронического ЛПП при персистенции изменений в лабораторных показателях более 180 дней [18].

Неинвазивные методы оценки фиброза (лабораторные расчетные методики, эластография) могут быть использованы при хронических ЛПП. Однако их данные следует использовать как ориентировочные, поскольку эти методы не валидизированы для применения при ЛПП.

Оценка причинно-следственных взаимосвязей при лекарственных поражениях печени

Не существует однозначных тестов, позволяющих подтвердить лекарственный генез поражения, поэтому крайне важна оценка причинно-следственных связей между ЛС и фактом

Таблица 11. Разделы истории болезни пациентов с предполагаемым диагнозом ЛПП**Table 11.** The structure of case history examination of patients with the supposed diagnosis of drug-induced liver injury

Анамнестические данные	<p>Возраст, пол, этническая принадлежность</p> <p>Подробное течение заболевания</p> <p>Прием ЛС (БАД, лекарственных трав), длительность, дозы, даты начала и окончания приема; прием данных ЛС ранее; наличие ранее побочных реакций / толерантности к ЛС</p> <p>Предшествующие медицинские манипуляции (переливание крови, инъекции и инфузии)</p> <p>Наследственность</p> <p>Аллергологический анамнез</p> <p>Наличие и течение других заболеваний печени</p> <p>Сопутствующие заболевания и состояния (хронические и острые заболевания, беременность)</p> <p>Употребление алкоголя, других потенциально вредных веществ (частота, длительность, дозы)</p>
Жалобы	<p>Утомляемость и слабость, повышение температуры тела, отсутствие аппетита, потеря массы тела, тошнота, рвота, абдоминальная боль, зуд, кожная сыпь, желтуха (изменения цвета кожи и слизистых, кала, мочи), кровотечения</p>
Объективные данные	<p>Общее состояние, уровень сознания, лихорадка, изменения кожных покровов и слизистых (сыпь, расчесы, желтуха), размеры печени и селезенки (спленомегалия не характерна для ЛПП), болезненность при пальпации живота, асцит, отеки, геморагии, симптомы хронических заболеваний печени (телеангиоэктазии, ксантелазмы и др.), симптомы заболеваний других органов</p>

повреждения печени. Для этих целей применяются шкала RUCAM (1989–1993, 2016) [63–66]; шкала Мария и Викторино (Maria & Victorino, M&V, 1997) [67]; шкала, предложенная на японской гастроэнтерологической неделе Digestive Disease Week (DDW-J, 2004), или ТКК-шкала (по имени авторов Takikawa – Takamori – Kumagi) [68]; метод группы DILIN [69].

Для широкой клинической практики рекомендуется шкала RUCAM, которая была разработана под эгидой CIOMS (Париж, 1989 г). Созданный диагностический инструмент получил название «Метод оценки причинности Roussel Uclaf» (Roussel Uclaf Causality Assessment Method – RUCAM) в честь французской фармацевтической компании, которая организовала его разработку. Его подробное описание было впервые опубликовано в 1993 г. [63, 64, 66]. Эта шкала постоянно дорабатывается, и отдельные ее элементы неоднократно пересматривались. Последние обновления RUCAM выпущены в 2016 г. [65].

В современном виде RUCAM состоит из двух частей, по которым раздельно оцениваются гепатотоксические и холестатические (а также смешанные) критерии ЛПП.

Оценка по шкале RUCAM включает следующие компоненты:

- временной интервал между началом заболевания и началом применения ЛС;
- течение заболевания после отмены препарата;
- наличие специфических факторов риска;
- применение других потенциально гепатотоксических ЛС;

- исключение других причин заболевания печени;
- известная потенциальная гепатотоксичность предполагаемого препарата;
- реакция на повторное применение предполагаемого препарата.

Каждый признак оценивается в баллах. Сумма баллов позволяет оценить гепатотоксичность как маловероятную, возможную, высоковероятную (табл. 12).

Шкала RUCAM рекомендуется Международной рабочей группой экспертов по ЛПП (2011) для применения в клинической практике. При этом отмечается, что если в поражении печени подозреваются несколько препаратов, то шкалу RUCAM необходимо применять к каждому препарату отдельно. Если это невозможно (например, при назначении комбинации противотуберкулезных средств все препараты могут быть причастны к развитию ЛПП), следует прибегать к мнению специалистов и ранжировать вероятность различных ЛС как причины ЛПП на основании фенотипа поражения и сопоставления с данными литературы [23].

Полезным ресурсом, подробно описывающим гепатотоксичность отдельных ЛС, является сайт LiverTox® (<https://livertox.nih.gov>), о котором уже упоминалось выше [70].

Дифференциальная диагностика. ЛПП – диагноз исключения и требует проведения всего спектра исследований, направленных на дифференциацию с другими заболеваниями (табл. 13, рис. 1) [рекомендации ACG (2014)] [18].

Повторное назначение препарата. В целом следует избегать повторного назначения ЛС,

Таблица 12. Обновленная шкала RUCAM (2016) [65]

Table 12. Updated RUCAM scale (2016) [65]

А. Шкала RUCAM для гепатоцеллюлярного повреждения

Признаки гепатоцеллюлярного поражения печени	Балл	Результат
1. Временной интервал между началом приема ЛС/РС и началом реакции: • 5–90 (повторное назначение: 1–15 дней); • <5 или >90 (повторное назначение: >15 дней). Альтернативно: время начала от прекращения ЛС/РС; • ≤15 дней (исключение для медленно метаболизирующихся веществ: >15 дней).	+2 +1 +1	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
2. Изменение уровня АЛТ после прекращения приема ЛС/РС. Процент различий между пиком АЛТ и ВПН: • снижение ≥50 % за 8 дней; • снижение ≥50 % за 30 дней; • нет данных, персистенция, увеличение или дальнейшее использование ЛС/РС; • снижение ≥50 % после 30 дней; • снижение <50 % после 30 дней или повторное повышение.	+3 +2 0 0 -2	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
3. Факторы риска: • употребление алкоголя (текущее, в алкогольных единицах в день, >2 для женщин, >3 для мужчин); • употребление алкоголя (текущее в алкогольных единицах в день: ≤2 для женщин, ≤3 для мужчин); • возраст ≥55 лет; • возраст <55 лет.	+1 0 +1 0	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4. Сопутствующие ЛС/РС: • нет или нет данных; • сопутствующий прием ЛС/РС, не связанный с началом реакции; • сопутствующий прием ЛС/РС, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП; • сопутствующий прием ЛС/РС, известного как гепатотоксин, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП. Наличие данного признака отменяет предыдущие баллы, набранные в этом пункте; • сопутствующий прием ЛС/РС с доказанной ролью в этом случае (положительная реакция на повторное назначение или подтверждение тестами).	0 0 -1 -2 -3	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5. Поиск альтернативных причин. Группа I (7 причин): • инфекция вирусом гепатита А (HAV): анти-HAV-IgM; • гепатобилиарная сонография / цветная доплеровская сонография; • инфекция вирусом гепатита С (HCV): анти-HCV, HCV-РНК; • инфекция вирусом гепатита Е: анти-HEV-IgM, анти-HEV-IgG, HEV-РНК; • гепатобилиарная сонография / цветная доплеровская сонография сосудов печени / эндосонография / компьютерная томография / магнитно-резонансная томография; • алкоголизм (АСТ/АЛТ ≥ 2); • острый недавний случай гипотензии (в особенности при наличии заболевания сердца как основного заболевания).	Отметить, если результат отрицательный <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Отметить, если не выполнено <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Продолжение таблицы 12

Признаки гепатоцеллюлярного поражения печени	Балл	Результат
Группа II (5 причин):		
• осложнения основного заболевания (-ий), таких как сепсис, метастатическая злокачественная опухоль печени, аутоиммунный гепатит, хронический гепатит В или С, первичный билиарный холангит или склерозирующий холангит, генетические заболевания печени;	□	□
• инфекция, обнаруживаемая с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР):		
• цитомегаловирус – CMV (анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG);	□	□
• вирус Эпштейна – Барр – EBV (анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG);	□	□
• вирус простого герпеса – HSV (анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG);	□	□
• вирус Varicella zoster (ветряной оспы) – VZV (анти-VZV-IgM, анти-VZV-IgG).	□	□
Оценка групп I и II:		
• все причины из групп I и II обоснованно исключены;	+2	□
• обоснованно исключены 7 причин из группы I;	+1	□
• обоснованно исключены 6 или 5 причин из группы I;	0	□
• обоснованно исключены менее чем 5 причин из группы I;	-2	□
• альтернативная причина высоковероятна.	-3	□
6. Предшествующая гепатотоксичность ЛС/РС:		
• реакция маркирована в инструкции к продукту;	+2	□
• реакция опубликована, но не маркирована в инструкции;	+1	□
• реакция неизвестна.	0	□
7. Ответ на непреднамеренное повторное воздействие		
• удвоение АЛТ после приема только одного ЛС/РС, при условии АЛТ < 5 ВПН перед повторным воздействием;	+3	□
• удвоение АЛТ после приема ЛС/РС, данного во время уже текущей первичной реакции;	+1	□
• повышение АЛТ, но менее чем пределы для подобных состояний при первом назначении;	-2	□
• другие ситуации.	0	□
Общий балл для случая		□

Б. Шкала RUCAM для холестатического или смешанного повреждения

Параметры для холестатического и смешанного поражения печени	Балл	Результат
1. Временной интервал между началом приема ЛС/РС и началом реакции:		
• 5–90 дней (повторное назначение: 1–90 дней);	+2	□
• <5 или >90 дней (повторное назначение: >90 дней).	+1	□
Альтернативно: время начала от момента прекращения ЛС/РС:		
• (исключение для медленно метаболизирующихся веществ: ≤30 дней).	+1	□
2. Изменение уровня АЛТ после прекращения приема ЛС/РС.		
Процент различий между пиком ЩФ и ВПН:		
• снижение ≥50 % за 180 дней;	+2	□
• снижение <50 % за 180 дней;	+1	□
• нет данных, персистенция, увеличение или дальнейшее использование ЛС/РС.	0	□
3. Факторы риска:		
• употребление алкоголя (текущее в алкогольных единицах в день: >2 для женщин, >3 для мужчин);	+1	□
• употребление алкоголя (текущее в алкогольных единицах в день: ≤2 для женщин, ≤3 для мужчин);	0	□
• беременность;	+1	□

Продолжение таблицы 12

Параметры для холестатического и смешанного поражения печени	Балл	Результат
<ul style="list-style-type: none"> • возраст ≥ 55 лет; • возраст < 55 лет. 	+1 0	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
4. Сопутствующий прием ЛС/РС: <ul style="list-style-type: none"> • нет или нет данных; • сопутствующий прием ЛС/РС, не связанный с началом реакции; • сопутствующий прием ЛС/РС, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП; • сопутствующий прием ЛС/РС, известного как гепатотоксин, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП; • сопутствующий прием ЛС/РС с доказанной ролью в данном случае (положительная реакция на повторное назначение или подтверждение тестами). 	0 0 -1 -2 -3	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
5. Поиск альтернативных причин. Группа I (7 причин): <ul style="list-style-type: none"> • инфекция вирусом гепатита А (HAV): анти-HAV-IgM; • инфекция вирусом гепатита В (HBV): HBsAg, анти-HBc-IgM, HBV-ДНК; • инфекция вирусом гепатита С (HCV): анти-HCV, HCV-РНК; • инфекция вирусом гепатита Е (HEV): анти-HEV-IgM, анти-HEV-IgG, HEV-РНК; • гепатобилиарная сонография / цветная доплеровская сонография сосудов печени / эндосонография / компьютерная томография / магнитно-резонансная томография; • алкоголизм (АСТ/АЛТ ≥ 2); • острый недавний случай гипотензии (в особенности при наличии заболевания сердца как основного заболевания). Группа II (5 причин): <ul style="list-style-type: none"> • осложнения основного заболевания (-ий), таких как сепсис, метастатическая злокачественная опухоль печени, аутоиммунный гепатит, хронический гепатит В или С, первичный билиарный холангит или склерозирующий холангит, генетические заболевания печени; • инфекция, обнаруживаемая с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР): <ul style="list-style-type: none"> • цитомегаловирус – CMV (анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG); • вирус Эпштейна – Барр – EBV (анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG); • вирус простого герпеса – HSV (анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG); • вирус Varicella zoster (ветряной оспы) – VZV (анти-VZV-IgM, анти-VZV-IgG). Оценка групп I и II: <ul style="list-style-type: none"> • все причины из групп I и II обоснованно исключены; • обоснованно исключены 7 причин из группы I; • обоснованно исключены 6 или 5 причин из группы I; • обоснованно исключены менее чем 5 причин из группы I; • альтернативная причина высоковероятна. 	Отметить, если результат отрицательный	Отметить, если не выполнено
<ul style="list-style-type: none"> • все причины из групп I и II обоснованно исключены; • обоснованно исключены 7 причин из группы I; • обоснованно исключены 6 или 5 причин из группы I; • обоснованно исключены менее чем 5 причин из группы I; • альтернативная причина высоковероятна. 	+2 +1 0 -2 -3	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
6. Предшествующая гепатотоксичность ЛС/РС: <ul style="list-style-type: none"> • реакция маркирована в инструкции к продукту; • реакция опубликована, но не маркирована; • реакция неизвестна. 	+2 +1 0	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
7. Ответ на непреднамеренное повторное воздействие: <ul style="list-style-type: none"> • удвоение ЩФ после приема только ЛС/РС, при условии АЛТ < 2 ВПН перед повторным воздействием; 	+3	<input type="checkbox"/>

Продолжение таблицы 12

Параметры для холестатического и смешанного поражения печени	Балл	Результат
• удвоение ЩФ после приема только ЛС/РС, данного во время первой реакции;	+1	□
• повышение ЩФ, но менее чем пределы для подобных состояний при первом назначении;	-2	
• другие ситуации.	0	
Общий балл для случая	□	

Примечание. РС – растительное (фитотерапевтическое) средство; ПЦР – полимеразная цепная реакция.

Оценка по шкале RUCAM. Суммарная оценка и классификация причинно-следственной связи:

≤0 баллов – исключено;

1–2 балла – маловероятно;

3–5 баллов – возможно;

6–8 баллов – вероятно;

≥9 баллов – с высокой степенью вероятности.

Таблица 13. Основные исследования, которые применяются при дифференциальной диагностике ЛПП

Table 13. Basic tests used in the differential diagnosis of drug-induced liver injury

Спектр дифференциальной диагностики	Основные диагностические методы
Острый вирусный гепатит	анти-НА-IgM, анти-HCV, HCV-PHK, HBsAg, анти-HDV, HBV-ДНК, анти-HEV-IgM, анти-HEV-IgG, HEV-PHK; анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG; анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG; анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG; анти-VZV-IgM, анти-VZV-IgG
Аутоиммунный гепатит	Общий белок и белковые фракции, Ig G, антинуклеарный фактор, анти-SMA, анти-LKM-1, анти-SLA
Болезнь Вильсона	Сывороточный церулоплазмин, суточная экскреция меди, осмотр офтальмолога, невропатолога
Синдром Бадда – Киари	Цветная доплеровская сонография, КТ (МР)-ангиография
Первичный билиарный холангит	Антинуклеарный фактор, антимитохондриальные антитела
Первичный склерозирующий холангит	МР-холангиография
ЖКБ	Ультразвуковое исследование брюшной полости, МР (КТ)-холангиография, эндоскопическая ретроградная холангиография
Онкологические процессы	Ультразвуковое исследование брюшной полости, МР (КТ)-томография и холангиография

Примечание. CMV – цитомегаловирус; EBV – вируса Эпштейна – Барр; HSV – вирус простого герпеса; HEV – вирус гепатита E; HAV – вирус гепатита A; HBV – вирус гепатита B; HCV – вирус гепатита C; HDV – вирус гепатита D; HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита B; VZV – вирус varicella – zoster (ветряной оспы и опоясывающего лишая); анти-SMA – антитела к гладким мышцам; анти-LKM-1 – антитела к почечно-печеночным микросомам, тип 1; анти-SLA – антитела к растворимому печеночному антигену.

вызавшего или подозреваемого в ЛПП. В таких случаях ЛПП может развиваться быстрее и иметь более тяжелое течение [18].

Исключением могут считаться ситуации, когда препарат назначается по жизненным показаниям и ему не существует альтернативы. Тогда необходимо учитывать соотношение риск/польза и действующие рекомендации по лечению соответствующих заболеваний [18].

Определенной проблемой служит оценка изменений лабораторных показателей после повторного назначения ЛС. Их интерпретация представлена в таблице 14 [65].

Информирование о выявленном ЛПП.

В действующем Федеральном законе № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 (с последующими изменениями и дополнениями) указано, что «лекарственные препараты, находящиеся в обращении в Российской Федерации, подлежат мониторингу эффективности и безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, индивидуальной непереносимости, предупреждения медицинских работников... и их защиты от применения таких лекарственных препаратов». Субъекты обращения ЛС обязаны сообщать в установленном порядке

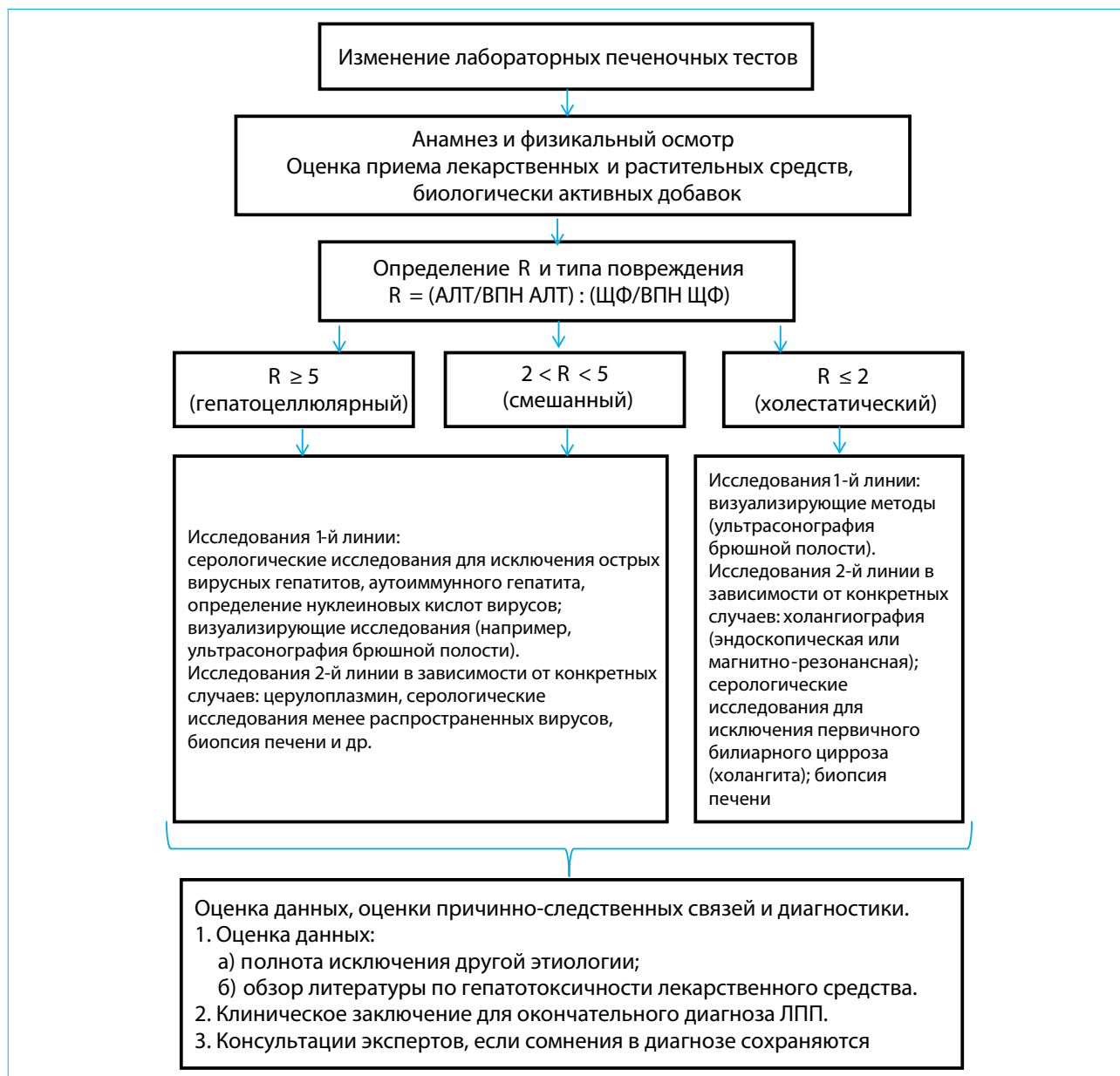


Рис. 1. Алгоритм действий при подозрении на ЛПП (по рекомендациям ACG, 2014, с изменениями) [18]

Fig. 1. Action algorithm in case of suspected drug-induced liver injury (according to ACG Clinical Guidelines, 2014 with amendments) [18]

«о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности лекарственных препаратов, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека либо животного при применении лекарственных препаратов и выявленных на всех этапах обращения лекарственных препаратов в Российской Федерации и других государствах» (статья 64. Фармаконадзор) [71].

На основании полученных данных формируются периодические отчеты по безопасности

лекарственного препарата. Информация из отчетов затем попадает в инструкции по медицинскому применению ЛС. Поэтому сообщение врача о нежелательном явлении может принести дополнительную пользу пациентам и, возможно, предотвратить другие случаи ЛПП.

Для сообщения о нежелательной реакции принята форма «Извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства», которая доступна на сайте Росздравнадзора <http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/monitpringlp/faq/25>. Заполненные формы следует направлять по адресу: pharm@roszdravnadzor.ru.

Таблица 14. Интерпретация изменений в лабораторных показателях при повторном назначении ЛС (по G. Danan, R. Teschke, 2016) [65]

Table 14. Interpretation of changes in laboratory parameters after repeated drug prescription (according to G. Danan, R. Teschke, 2016) [65]

Интерпретация теста при повторном назначении	Гепатоцеллюлярное поражение		Холестатическое и смешанное поражение	
	АЛТ ₀	АЛТ _п	ЩФ ₀	ЩФ _п
Положительный	<5 ВПН	≥2 АЛТ ₀	<2 ВПН	≥2 ЩФ ₀
Отрицательный	<5 ВПН	<2 АЛТ ₀	<2 ВПН	<2 ЩФ ₀
Отрицательный	≥5 ВПН	≥2 АЛТ ₀	≥2 ВПН	≥2 ЩФ ₀
Отрицательный	≥5 ВПН	<2 АЛТ ₀	≥2 ВПН	<2 ЩФ ₀
Неинтерпретируемый	<5 ВПН	Нет данных	<2 ВПН	Нет данных
Неинтерпретируемый	Нет данных	≥2 АЛТ ₀	Нет данных	≥2 ЩФ ₀
Неинтерпретируемый	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных

Примечание: АЛТ₀ — исходная активность АЛТ, ЩФ₀ — исходная активность ЩФ, АЛТ_п — активность АЛТ после повторного назначения ЛС, ЩФ_п — активность ЩФ после повторного назначения ЛС.

Для минимизации риска повторения ЛПП врач, выявивший побочную реакцию на тот или иной препарат, должен сделать соответствующую запись в истории болезни с указанием подозреваемого или причинного ЛС, а также выдать в дальнейшем пациенту медицинский документ с описанием побочной реакции и этиологического фактора. Пациенту рекомендуется в будущем иметь при себе заключение, в котором указан препарат, вызвавший эпизод ЛПП, избегать самостоятельного приема указанного ЛС, а также других препаратов данной фармакологической группы.

Прогноз лекарственных поражений печени

По данным проспективных исследований, летальность / потребность в трансплантации печени развивается в 3,7–11 % зарегистрированных случаев ЛПП [72], хронизация поражения — в 7–14 % [18, 72]. При долговременном наблюдении 712 пациентов, перенесших ЛПП, через 10 лет у 1,8 % из них был диагностирован цирроз печени [73]. Смерть от острой печеночной недостаточности, как правило, наступает в течение 6 мес. от исходного воздействия ЛС [18].

Факторами риска тяжелых реакций с формированием острой печеночной недостаточности считаются женский пол, гепатоцеллюлярный тип повреждения, высокий уровень билирубина и высокое соотношение АСТ/АЛТ [74].

Для оценки риска развития серьезных, потенциально летальных случаев ЛПП служит закон Хая (Ну's Law), сформулированный Н.Ж. Zimmerman в 1978 г. [75] и получивший его имя: сочетание гепатоцеллюлярного повреждения и желтухи (билирубин > 2 ВПН) в отсутствие других причин гипербилирубинемии в 10 % случаев приводит к развитию острой печеночной недостаточности и смерти больного, причем в старших возрастных группах показатель летальности может достигать 50 %. Специфичность закона Хая — 92 %, чувствительность — 68 % [8, 15, 48, 76].

Описаны отдельные гистологические признаки, имеющие неблагоприятное прогностическое значение. К ним относятся массивный некроз, микро-везикулярный стеатоз, фиброз, холангиолярный холестаз и портальная венопатия. Напротив, выявление гранулем и эозинофильных инфильтратов в ткани печени ассоциировано с благоприятным прогнозом [77].

Пациенты с холестатическим типом ЛПП имеют лучший прогноз по сравнению с гепатоцеллюлярным типом [78], но в то же время холестатический тип ЛПП более склонен к переходу в хроническую форму [50].

Согласно рекомендациям FDA (2009) [79], показаниями к обязательной отмене ЛС считаются:

- повышение активности АЛТ или АСТ > 8 ВПН;
- повышение активности АЛТ или АСТ > 5 ВПН более 2 нед.;
- повышение активности АЛТ или АСТ > 3 ВПН и содержание общего билирубина > 2 ВПН или МНО > 1,5;
- повышение активности АЛТ или АСТ > 3 ВПН в сочетании с появлением слабости, тошноты, рвоты, болей или болезненности при пальпации в правом верхнем квадранте живота, лихорадки, сыпи и/или эозинофилии (>5 %) [79, 80].

Несмотря на то что эти рекомендации разработаны для клинических исследований ЛС, ими целесообразно пользоваться и в рутинной клинической практике.

Лечение и профилактика лекарственных поражений печени

Первым шагом в лечении ЛПП является прекращение введения препарата, вызвавшего поражение печени.

Ведение больных с ЛПП легкой и умеренной степенью тяжести возможно в амбулаторных условиях. Госпитализация показана пациентам с тяжелым ЛПП с развитием печеночно-клеточной недостаточ-

ности, выраженной клинической симптоматикой (рвота, обезвоживание, кровотечения, признаки печеночной энцефалопатии) [81], с неблагоприятным прогнозом (см. закон Хая).

Обо всех случаях тяжелого ЛПП необходимо сообщать в центр трансплантации печени, поскольку своевременное оперативное лечение спасает около 40 % пациентов с ЛПП [18, 82, 83]. В настоящее время изучается применение стволовых клеток у данной категории пациентов [84].

Препараты, используемые для лечения ЛПП

Пока не существует универсальных препаратов-антидотов, которые могли бы эффективно использоваться в лечении любых форм ЛПП.

N-ацетил L-цистеин

Единственным доказанным антидотом при ЛПП, вызванным передозировкой парацетамола, служит N-ацетил L-цистеин [85]. Его эффективность при применении на ранних стадиях печеночной недостаточности была доказана в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [86]. Наиболее часто используемая схема назначения:

1) пероральный 72-часовой режим: насыщающая (ударная) доза 140 мг/кг, далее 70 мг/кг каждые 4 часа (до 72 ч); выживаемость без трансплантации печени — 40 % в сравнении с группой контроля (плацебо) — 27 % [87].

2) внутривенный 21-часовой режим: насыщающая (ударная) доза в виде инфузии 150 мг/кг в течение 1 ч, далее 50 мг/кг в течение 4 ч, затем 100 мг/кг в течение 16 ч.

L-карнитин

При вальпроат-индуцированном ЛПП используется L-карнитин. В исследовании 92 пациентов с тяжелой формой ЛПП, обусловленного вальпроатом, показано, что почти половина больных, получавших L-карнитин, выжили (в сравнении с пациентами, получавшими исключительно поддерживающую интенсивную терапию, чья выживаемость составила 10 %). Кроме того, было продемонстрировано преимущество парентерального введения L-карнитина перед пероральным [88, 89].

Холестирамин

При развитии ЛПП на прием лефлуномида показано назначение холестирамина в среднем в течение 11 дней по 8 г × 3 раза в день (лефлуномид имеет длительный период полувыведения за счет энтерогепатической циркуляции) [https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2819.htm].

Глюкокортикостероиды

Особую проблему представляет аутоиммуноподобный фенотип ЛПП, когда только вариант ответа на терапию ГКС и динамическое наблюдение позволяют дифференцировать истинный лекарственно-индуцированный АИГ от ЛПП [90]. Ре-

комендуемая доза ГКС: 20–40 мг преднизолона в день с последующим постепенным снижением дозы после нормализации биохимических показателей в течение 6 мес. [90]. Аутоиммуноподобное ЛПП после отмены ГКС не возобновляется в отличие от истинного АИГ [5].

Аутоиммуноподобный фенотип ЛПП чаще всего вызывают препараты класса анти-ФНО α [91].

В последнее время появились данные о иммуноопосредованных нежелательных реакциях иммуноонкологических препаратов. К ним относится ниволумаб (моноклональные антитела), зарегистрированный в РФ по следующим показаниям: колоректальный рак, гепатоцеллюлярный рак, меланома, лимфома Ходжкина, немелкоклеточный рак легкого, почечноклеточный рак, плоскоклеточный рак головы и шеи, уротелиальный рак [92]. У пациентов может возникать гепатоцеллюлярное повреждение различной степени тяжести (около 5 % случаев) с возможностью развития острой печеночной недостаточности (менее чем в 1 % случаев).

Лечебные мероприятия зависят от степени тяжести гепатотоксичности, для ее оценки используются критерии Национального института изучения рака (National Cancer Institute, NCI) (табл. 15).

Алгоритм действий врача при развитии ЛПП (иммуноопосредованный гепатит) на фоне иммуноонкологической терапии ниволумабом (в том числе в комбинации с ипилимумабом) должен быть следующим.

1. Пациенты с нормальной активностью АЛТ, АСТ и нормальным уровнем билирубина на момент начала терапии.

При повышении АЛТ, АСТ, билирубина 2-й степени тяжести гепатотоксичности (см. табл. 15) необходимо приостановить иммуноонкотерапию до восстановления нормальных значений лабораторных показателей. В случае необходимости (персистенция повышенных значений указанных показателей) назначаются ГКС в дозе, эквивалентной 0,5–1 мг/кг/день метилпреднизолона. В случае положительного результата возможно возобновление иммуноонкотерапии после медленного снижения дозы ГКС. В отсутствие эффекта от указанной дозы ГКС или при ухудшении клинической картины на фоне введения ГКС, доза ГКС увеличивается до 1–2 мг/кг/день метилпреднизолона, а иммуноонкотерапия прекращается без возобновления.

При повышении АЛТ, АСТ, билирубина 3–4-й степени тяжести гепатотоксичности (см. табл. 15) необходимо отменить иммуноонкотерапию без последующего возобновления и назначить терапию ГКС в дозе 1–2 мг/кг/день метилпреднизолона.

2. Пациенты с гепатоцеллюлярным раком и повышенной активностью АЛТ, АСТ на момент начала терапии.

Превышение АЛТ, АСТ верхнего порога нормы не более чем в 3 раза на момент начала лечения и увеличение значений этих показателей

в 5–10 раз в процессе лечения — основание для прекращения иммуноонкотерапии.

При необходимости (сохранение отклонений) назначаются ГКС в дозе, эквивалентной 1–2 мг/кг/день метилпреднизолона. Возобновление иммуноонкотерапии возможно.

Превышение АЛТ, АСТ ВПН в интервале от > 3 до 5 раз на момент начала лечения и увеличение значений этих показателей от > 8 до 10 раз — применение ниволумаба следует прекратить, при необходимости (сохранение отклонений) назначаются ГКС в дозе, эквивалентной 1–2 мг/кг/день метилпреднизолона. Возобновление иммуноонкотерапии возможно.

Независимо от исходного значения сывороточных трансаминаз при их повышении более чем в 10 раз относительно ВПН или повышении общего билирубина до значений 3–4 степени тяжести гепатотоксичности (см. табл. 15) применение ниволумаба прекращается без возобновления [92].

В отсутствие специфических антител для большинства ЛПП в их терапии часто используются средства, способные либо уменьшить симптомы ЛПП, либо воздействовать на определенные патогенетические механизмы их развития. Это очень актуально в определенных клинических ситуациях, когда отмена/прерывание курса лечения может привести к ухудшению жизненного прогноза пациента: лечение туберкулеза, онкологическая практика и т. п.

Ремаксол

Ремаксол (активные вещества: янтарная кислота 5,28 г; N-метилглюкамин (меглюмин) 8,725 г; рибоксин (инозин) 2 г; метионин 0,75 г; никотинамид 0,25 г) применяется в онкологической практике для лечения и профилактики ЛПП, а также в качестве поддерживающей терапии.

Согласно клиническим рекомендациям Общества специалистов поддерживающей терапии,

в онкологии [94] определены препараты, требующие профилактического применения ремаксол: доцетаксел, эрлотиниб, гемцитабин, иматиниб, иринотекан, паклитаксел, сорафениб, топотекан, винорелбин.

При проведении ПХТ при раке молочной железы по схеме FАС (фторурацил 500 мг/м², внутривенно, в 1-й день; доксорубин 50 мг/м², внутривенно, в 1-й день; циклофосфамид 500 мг/м², внутривенно, в 1-й день) ремаксол назначается по 400 мл 2 раза в сутки не менее 4-х дней во время каждого курса [95].

При колоректальном раке проводилась сравнительная оценка эффективности двух схем ПХТ с применением/без применения Ремаксол.

В исследовании О.М. Конопацковой и соавт. [96] убедительно показана необходимость включения последнего в схему сопроводительного лечения. В исследование включено 145 больных колоректальным раком, сопоставимых по возрасту, стадии заболевания. ПХТ проводили по двум схемам: FOLFОХ (оксалиплатин 85 мг/м², 2-часовая внутривенная инфузия в 1-й день; лейковарин 400 мг/м², 2-часовая внутривенная инфузия в 1-й и 2-й дни; фторурацил 400 мг/м² внутривенно струйно, затем 600 мг/м², 22-часовая внутривенная инфузия в 1-й и 2-й дни) и FOLFIRI (иринотекан 180 мг/м² внутривенно капельно в 1-й день; лейковарин 200 мг/м² внутривенно в 1-й день; фторурацил 400 мг/м² струйно в 1-й день, затем фторурацил 2,4–3,0 г/м², 24-часовая внутривенная инфузия) повторными курсами в количестве 6–12 с интервалами в 2 нед. Увеличение значений показателей уровня билирубина и активности аминотрансфераз у больных, получивших лечение по схеме FOLFIRI, изначально было более выражено в группе больных с метастазами в печени. Максимальные уровни регистрировались на фоне 4–6-го курса терапии. В группе пациентов, получающих Ремаксол, изменения были менее выраженными,

Таблица 15. Критерии тяжести гепатотоксичности Национального института рака США [93]

Table 15. Criteria for the severity of hepatotoxicity according to the US National Cancer Institute [93]

Параметр	Степень гепатотоксичности			
	I	II	III	IV
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	<2,5 ВПН	2,5–5 ВПН	>5–20 ВПН	>20 ВПН
Общий билирубин	<1,5 ВПН	1,5–3 ВПН	3–10 ВПН	>10 ВПН
Гамма-глутамил-транспептидаза (ГГТ)	<2,5 ВПН	2,5–5 ВПН	5–20 ВПН	>20 ВПН
АСТ	<2,5 ВПН	2,5–5 ВПН	5–20 ВПН	>20 ВПН
АЛТ	<2,5 ВПН	2,5–5 ВПН	5–20 ВПН	>20 ВПН
Печеночная недостаточность	Нет	Нет	Астериксис (порхающий тремор кистей рук)	Тяжелая энцефалопатия, кома
Портальный кровоток	Норма	Снижен	Ретроградный кровоток, ВРВП/асцит	Состояние, требующее экстренного оперативного вмешательства

а улучшение показателей наступало быстрее, что позволяло сохранить схему ПХТ в полном объеме.

Показатели качества жизни по шкале ESOQ-WHO в градациях 0–1 балла были зафиксированы у 79,7 % больных в группе сопроводительной терапии Ремаксом против 65,1 % в группе сравнения. Аналогичная тенденция была прослежена по улучшению показателей физической активности, психического здоровья и социальной активности: на +7, +4 и +8 баллов соответственно. Полученные результаты легли в основу схем профилактики и лечения ЛПП, индуцированных ПХТ, и включены в вышеупомянутые клинические протоколы [94].

Режим введения Ремаксола при ПХТ колоректального рака:

- для профилактики ЛПП — 400 мл внутривенно капельно 1 раз в сутки не менее 4 инфузий;

- для лечения ЛПП — 400 мл внутривенно капельно 2 раза в сутки не менее четырех дней после каждого курса.

При раке молочной железы проведение ПХТ по схеме FАC (фторурацил 500 мг/м², внутривенно, в 1-й день; доксорубин 50 мг/м², внутривенно, в 1-й день; циклофосфамид 500 мг/м², внутривенно, в 1-й день) целесообразно сочетать с назначением Ремаксола.

Режим введения Ремаксола при ПХТ рака молочной железы: по 400 мл 2 раза в сутки не менее 4-х дней во время каждого курса [95].

Обоснована целесообразность применения Ремаксола в качестве адьюванта при проведении ПХТ у пациентов и с другими различными локализациями онкологического процесса (рак легких, желудка, билиарной системы, яичников, слизистой полости рта) [95–98].

Принципиально важным служит факт усиления противоопухолевого действия цитостатика при добавлении Ремаксола в схему лечения дисплазией карциномы легкого Льюиса (LLC), карциномы Эрлиха (ОЭ), саркомы S-37, лимфоцитарной лейкемии (P-388) [99].

В экспериментальной животной модели показано, что применение Ремаксола на фоне введения циклофосфана повышало уровень восстановленного глутатиона, сохраняло концентрации сульфгидрильных групп белков в ткани печени, способствовало поддержанию энергетических субстратов гепатоцитов (за счет сохранения активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

Таким образом, рекомендована следующая схема применения Ремаксола для профилактики и лечения ЛПП при полихимиотерапии в онкологии [94].

Режим введения Ремаксола при ПХТ:

- для профилактики ЛПП — 400 мл внутривенно капельно 1 раз в сутки не менее 4 инфузий;

- для лечения ЛПП — 400 мл внутривенно капельно 2 раза в сутки не менее четырех дней после каждого курса.

Противотуберкулезное лечение нередко осложняется развитием ЛПП, чему способствует длительность терапии и многокомпонентные схемы. Экспериментальные исследования эффективности Ремаксола при поражении печени противотуберкулезными препаратами показали его способность снижать не только уровень сывороточных трансаминаз и билирубина, но и улучшать гистологическую картину печени [100, 101].

В клинической практике пациенты с туберкулезом органов дыхания нередко имеют коморбидные состояния: вирусные гепатиты, ВИЧ, алкогольную болезнь печени и т. д. В исследовании Д.С. Суханова и соавт. показано положительное влияние Ремаксола на нормализацию сывороточных трансаминаз у злоупотребляющих алкоголем пациентов с туберкулезом органов дыхания, получавших специфическую противотуберкулезную терапию, которая осложнилась развитием ЛПП [102].

Имеются данные об эффективности Ремаксола в лечении ЛПП, обусловленных длительным приемом противотуберкулезных препаратов: у 92 пациентов показано снижение уровня прямого билирубина и активности ГГТ, АЛТ и АСТ при сохранении полного объема противотуберкулезной терапии [103].

Сравнительные исследования Ремаксола и Адеметионина у пациентов с туберкулезом органов дыхания и коморбидными состояниями (вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекции) продемонстрировали эффективность Ремаксола при гепатоцеллюлярном типе повреждения печени как в сравнении с 5 % раствором глюкозы, так и в сравнении с Адеметионином [104, 105].

В исследовании Д.С. Суханова и соавт. [106] включено 180 больных с первичным туберкулезом органов дыхания, получавших противотуберкулезную терапию, осложненную развитием ЛПП. Пациенты были рандомизированы в 4 группы, каждая — 45 человек. 1-я группа получала Ремаксол (400 мл в/в в течение 10 дней), 2-я группа — Адеметионин (400 мг в/в в течение 10 дней), 3-я группа — Реамберин (400 мл в/в в течение 10 дней). Эти три группы считали исследуемыми, группа контроля также включила в себя 45 человек, им в аналогичном объеме (400 мл) вводился 5 % раствор глюкозы также в течение 10 дней. Эффективность лечения оценивалась по уменьшению лабораторных маркеров гепатоцеллюлярного повреждения (АЛТ, АСТ), холестатического повреждения (общий и прямой билирубин, ЩФ, ГГТ). В трех исследуемых группах изучалась общая антиоксидантная защита сыворотки крови. Максимальная эффективность при гепатоцеллюлярном типе повреждения отмечена у Ремаксола, при холестатическом — у Адеметионина. Ремаксол улучшал показатели антиоксидантной защиты.

Режим введения Ремаксола при лечении ЛПП, индуцированных противотуберкулезными препаратами:

- для лечения и профилактики ЛПП 400 мл внутривенно 1 раз в сутки в течение 10 дней.

Описан случай благоприятного исхода гепатотоксичности парацетамола (одномоментный прием 20 г парацетамола с суицидальной целью) [107], которая имеет крайне неблагоприятный жизненный прогноз. Своевременное включение в программу интенсивной терапии Ремаксола позволило избежать прогрессирования острой печеночной недостаточности и сохранить жизнь пациента.

Адеметионин (S-аденозил-L-метионин, SAdMe)

Адеметионин играет важную роль в следующих ключевых биохимических процессах: трансметилирование (обеспечивает биосинтез фосфолипидов), транссульфатирование (обеспечивает синтез глутатиона и таурина, конъюгацию желчных кислот, детоксикацию желчных кислот и ксенобиотиков), аминопропилирование (синтез полиаминов: путресцин, спермидин, спермин, играющих важную роль в формировании структуры рибосом и процессах регенерации). Такие свойства Адеметионина, как способность повышать уровень глутатиона в митохондриях и поддерживать их функциональную активность, инактивировать CYP2E1, подавлять экспрессию ФНО- α легли в основу его широкого применения в клинической практике, в том числе при ЛПП. Важную роль в этом аспекте играют антифибротические, антинейротоксические и антидепрессивные свойства Адеметионина [108].

Эффективность Адеметионина доказана в ряде исследований при ЛПП, вызванных проведением химиотерапии. В наблюдательном исследовании пациенты получали три разных противоопухолевых режима: ралтитрексид + оксалиплатин, FOLFIRI (иринокан, 5-фторурацил, натрия левофолинат), CMF (циклофосфан, метатрексат, 5-фторурацил). При развитии гепатотоксичности (повышение уровня сывороточных трансаминаз и ЛДГ) им назначался Адеметионин, что приводило к снижению этих показателей уже в течение 1-й недели с сохранением положительного эффекта, что давало возможность сохранения запланированного курса ПХТ [109].

Ретроспективное исследование 105 пациентов с колоректальным раком и режимом химиотерапии FOLFOXIV (оксалиплатин, лейковорин, 5-фторурацил) показало, что адьювантное назначение SAdMe в дозе 400 мг 2 раза в день в течение всего курса химиотерапии достоверно снижает такие печеночные тесты, как АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ и общий билирубин в сравнении с теми, кому SAdMe не назначался. Аналогичные результаты были получены в исследовании той же группы авторов: 78 пациентов с метастатическим колоректальным раком получали химиотерапию по схеме XELOX (оксалиплатин, капецитабин) + бевацизумаб; часть из них дополнительно получала SAdMe в дозе 400 мг 2 раза в день, именно у них при развитии ЛПП отмечалось достоверное снижение сывороточных трансаминаз в сравнении с теми, кому SAdMe не назначался [110].

В экспериментальных работах на модели рака молочной железы, колоректального рака и рака печени была показана антипролиферативная активность SAdMe, в частности, за счет подавления экспрессии бета-катенина, что еще раз демонстрирует рациональность использования данного соединения для профилактики и лечения ЛПП при химиотерапии данных видов новообразований [111].

Российские исследования подтверждают данные зарубежных коллег. В неинтервенционной наблюдательной многоцентровой проспективной программе изучалось применение Адеметионина (Гептрал®, Эбботт Лэбораториз) у 99 пациентов с различными онкологическими заболеваниями (в том числе с сопутствующими хроническими заболеваниями печени), с развитием ЛПП гепатоцеллюлярного и холестатического типа на фоне химиотерапии в течение 27 месяцев в условиях обычной клинической практики. Гептрал® вводился двухэтапно: внутривенно или внутримышечно в дозе 400–800 мг в сутки, далее пациенты переводились на пероральный прием в дозе 800–1200–1600 мг в сутки в среднем в течение 4-х недель. Результатом служило клиническое улучшение (в том числе — улучшение настроения, т.е. уменьшение симптомов депрессии), улучшение лабораторных показателей (уменьшение значений АЛТ, АСТ, билирубина, ЩФ и ГГТ), что давало возможность провести химиотерапию в полном объеме и улучшить ее переносимость [112].

На основании российского и международного опыта ассоциациями онкологов РФ, группой поддерживающей терапии RUSSCO созданы и постоянно обновляются клинические рекомендации [16, 113] по оптимизации химиотерапии онкологических заболеваний, профилактике и коррекции ассоциированных с ней ЛПП с включением в терапевтические схемы Адеметионина.

Рекомендуемая схема назначения Адеметионина (Гептрал®)

1 этап: 800 мг в сутки внутривенно в течение 2-х недель;

2 этап: 800–1600 мг перорально в сутки в 2 этапа в течение 4-х недель (если используется доза 400 мг в 1-й таблетке) или 1000–1500 мг перорально в сутки в 2 этапа в течение 4-х недель (если используется доза 500 мг в 1-й таблетке).

Есть данные об эффективности адеметионина в лечении холестатических форм ЛПП, обусловленных назначением метотрексата, циклоспорина и ГКС больным с тяжелыми формами псориаза [114, 115].

Бициклом

Действующее вещество (4,40-dimethoxy-5,6,50,60-dimethylene-dioxy-2,20-dicarboxylatebiphenyl) препарата Бициклом по химической структуре является лигнаном.

Протективный эффект бициклола доказан в экспериментальных моделях повреждения пече-

ни четыреххлористым углеродом, ацетаминофеном, D-галактозаминном и конкавалином А. При этом рассмотрены различные дозы препарата, возможная длительность курсового лечения и доказана его безопасность [116, 117].

Применение бициклола при ЛПП обосновано воздействием его на ключевые факторы развития повреждения печени. В частности, бициклол угнетает продукцию фактора некроза опухоли (ФНО- α) активными нейтрофилами, купферовскими клетками и макрофагами; подавляет свободно-радикальное воздействие на клеточные структуры; препятствует апоптозу и аутофагии гепатоцитов, что в итоге способствует восстановлению поврежденных ядра и ДНК гепатоцитов [118–120].

Показана эффективность и безопасность Бициклола в лечении и профилактике различных ЛПП.

В мультицентровом рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном в трех медицинских центрах Китая, показана эффективность и безопасность применения бициклола при ЛПП, индуцированных приемом статинов [121]. Исследование включало 168 пациентов с зарегистрированными повышениями активности АЛТ в пределах 2–5 ВПН. Рандомизация проводилась по длительности курсового лечения — две или четыре недели. Бициклол назначался по 25 мг 3 раза в день, в группе контроля использован фосфатидилхолин в дозе 456 мг 3 раза в день. Показано достоверное ($p < 0,01$), стойкое снижение активности АЛТ в результате как двух-, так и четырехнедельной терапии. Значения АЛТ после двух и четырех недель лечения составили $49,33 \pm 21,39$ и $30,36 \pm 17,41$ ед/л соответственно при лечении ЛПП бициклолом и $68,20 \pm 26,31$ и $50,71 \pm 27,13$ ед/л соответственно в группе контроля. Нормализация активности АЛТ после четырехнедельного курса лечения бициклолом наблюдалась у 74,68 % пациентов.

Рекомендуемый режим применения при лечении ЛПП, индуцированных статинами: 25 мг 3 раза в сутки в течение четырех недель.

Показана эффективность применения Бициклола в онкологической практике для профилактики побочных действий ПХТ. В рандомизированное исследование Х. Li и соавт. [122] включено 300 пациентов в возрасте старше 60 лет, которых разделили на две группы. Основная группа (147 пациентов) профилактически принимала бициклол в суточной дозе 75 мг (25 мг 3 раза в день), контрольная группа (153 пациента) не получала никаких препаратов для профилактики ЛПП при проведении ПХТ различных форм и стадий рака. Оценка влияния Бициклола на предотвращение ЛПП в зависимости от конкретных схем ПХТ не проводилась. Установлено, что профилактическое назначение Бициклола в дозе 75 мг в сутки позволило уменьшить число пациентов с ЛПП до 17,1 % относительно 47,1 % в группе контроля. Пропорция тяжелых ЛПП была аналогична: 0,7 % пациентов в группе профилак-

тического назначения Бициклола и 12,4 % группы контроля ($<0,01$).

Рекомендуемый режим применения при ЛПП на фоне ПХТ: 25 мг 3 раза в сутки в течение курса ПХТ.

Показана эффективность назначения Бициклола в суточной дозе 75 мг (по 25 мг 3 раза в день) в сочетании с глюкуронолактоном (глюкуроновая кислота) 600 мг в сутки (200 мг 3 раза в день) у 240 пациентов, имеющих историю заболевания печени (носительство HBsAg, стеатоз печени) и получающих противотуберкулезную терапию. Рандомизация пациентов проводилась в две равные группы: основная группа получала комбинацию Бициклола с глюкуронолактоном, контрольная группа — только глюкуронолактон. В исследовании оценивалась частота ЛПП в обеих группах, изменение или прекращение противотуберкулезной химиотерапии из-за ЛПП, любые побочные реакции. Показано, что в группе пациентов, которые принимали Бициклол, количество случаев прекращения противотуберкулезного лечения, частота и тяжесть ЛПП были достоверно ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,05$), а время наступления ЛПП достоверно больше ($p < 0,05$) [123].

Рекомендуемый режим применения на фоне ЛПП, вызванных противотуберкулезными препаратами: 25 мг 3 раза в сутки.

В поддержку клиническим исследованиям об эффективности Бициклола в профилактике и лечении ЛПП, ассоциированных с противотуберкулезной терапией, служит экспериментальная работа Х. Liu и соавт., выполненная на животной модели (крысы) и опубликованная в 2017 г. [124]. Экспериментальным животным вводили Бициклол за 2 часа до введения противотуберкулезных средств в течение 30 дней. Повреждение печени изучалось по биохимическим и гистологическим признакам, уровню провоспалительных цитокинов. Перекисное окисление липидов, митохондриальная функция, активность антиоксидантной системы организма изучались методом спектрофотометрии. Бициклол показал свою эффективность в предупреждении ЛПП у экспериментальных животных, о чем свидетельствовало снижение сывороточных трансаминаз, уменьшение аккумуляции жира в ткани печени, уменьшение концентрации провоспалительных цитокинов, снижение экспрессии CYP2E1 в печени, улучшение функций митохондрий. При этом Бициклол не оказывал влияния на фармакокинетику противотуберкулезных препаратов в плазме экспериментальных животных, что имеет клиническое значение.

Развитие трансплантологии в современных условиях делает особо актуальными данные об эффективности Бициклола в профилактике ЛПП у пациентов — реципиентов донорских органов.

Эффективность Бициклола в профилактике ЛПП у пациентов, перенесших трансплантацию почек, продемонстрирована в ретроспективном когортном исследовании, проведенном в Пекин-

ском национальном госпитале [125]. Пациенты получали две основные схемы иммуносупрессивной терапии: микофелоната мофетил + циклоспорин + преднизолон или микофелоната мофетил + такролимус + преднизолон. Детальный анализ вклада каждого препарата в развитие ЛПП не проводился. Из 1600 пациентов, получивших трансплантацию почки с января 2009 по май 2015 года, в исследование было включено 745 случаев. 456 пациентов профилактически принимали Бициклол по 25 мг 3 раза в день в течение 12 недель, 289 пациентов вошли в группу контроля (сопроводительная терапия не назначалась). Ретроспективный анализ показал, что в целом у 82 пациентов развилось ЛПП в ранний послеоперационный период. Из них 22 пациента были из группы профилактического приема Бициклола (4,82 %) и 60 пациентов из группы контроля (20,76 %), разница статистически достоверна ($p = 0,001$). Многофакторный анализ рисков развития ЛПП в исследуемых группах показал особую роль персистенции HBsAg в их развитии. Авторы делают вывод о целесообразности включения Бициклола в схемы иммуносупрессивной терапии, особенно в тех случаях, когда пациенты инфицированы вирусом гепатита В и у них персистирует HBsAg.

Рекомендуемый режим применения на фоне иммуносупрессии у реципиентов солидных органов: 25 мг 3 раза в сутки в течение 12 недель сразу после оперативного вмешательства.

Согласно проведенным исследованиям, с учетом высокого профиля безопасности Бициклол может назначаться для профилактики и лечения ЛПП в дозе 25 мг 3 раза в сутки в течение 4-х недель и более, в зависимости от конкретного клинического случая на усмотрение врача.

Урсодезоксихолевая кислота

Назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 13–15 мг/кг массы тела возможно пациентам с холестатическим типом ЛПП [78, 126], что продемонстрировано в клинических исследованиях.

Эффективность УДХК изучалась в рандомизированном контролируемом исследовании Yi-Shin Huang с включением 112 пациентов с ЛПП, которые были рандомизированы в 2 группы: 54 пациента получали УДХК в дозе 13–15 мг/кг массы в тела в сутки, 58 пациентов составили группу контроля. По результатам исследования уровень ЩФ был статистически значимо ниже в группе лечения. Однако при тяжелых формах ЛПП число летальных исходов, потребность в трансплантации не отличались [127]. Есть данные о хороших результатах применения сочетания кортикостероидов с УДХК при ЛПП гепатоцеллюлярного и холестатического типа. [128]

Лекарственный гепатит упоминается в инструкции к препарату УДХК Урсосану. Эффективность и безопасность Урсосана была показана

в российском исследовании РАКУРС [129], где комбинация статинов с Урсосаном приводила к дополнительному снижению уровня сывороточных трансаминаз и холестерина в сравнении с монотерапией статинами.

В клинических рекомендациях Ассоциации онкологов России для ЛПП, протекающих с холестазом, рекомендуется сочетанное назначение адеметионина 1,4-бутандисульфоната (Гептрал®) и УДХК в дозе 10–15 мг/кг/сут [16].

В клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза (2015) указывается, что применение УДХК, как и ГКС, и адеметионина для терапии холестатических ЛПП в ряде случаев может быть успешно [130].

Рекомендуемый режим применения УДХК: 13–15 мг/кг в сутки в 2–3 приема. Возможен длительный ежемесячный прием до разрешения явлений холестаза.

Эссенциальные фосфолипиды

В основу обоснования применения ЭФЛ при ЛПП легли результаты их применения на 30 различных моделях токсического гепатита в эксперименте (парацетамол, тетрациклин, индометацин), которые показали благоприятный эффект, заключающийся в нормализации структуры мембран и органелл клетки, уменьшении и исчезновении некроза гепатоцитов, усилении регенерации клеток печени и снижении интенсивности образования соединительной ткани [131].

Положительные результаты получены при использовании ЭФЛ в лечебных комплексах на фоне дезинтоксикационной терапии больных с токсическими поражениями печени, вызванными галогеновыми углеводородами, фосфорорганическими пестицидами, противозипилептическими препаратами [132], а также у больных онкогематологического профиля, которые получали курсы ПХТ по поводу неходжкинской лимфомы, острой лейкемии и хронического миелолейкоза [133, 134].

В исследованиях НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта [135] установлено, что применение ЭФЛ при ЛПП, развившихся в первом триместре беременности, приводило к снижению активности аминотрансфераз на 58 % через 4 недели терапии, в отличие от 28,2 % в группе контроля. Динамическое наблюдение за течением беременности и родов показало, что назначение ЭФЛ способствовало снижению числа невынашивания беременности в 2 раза и в 2,5 раза уменьшало частоту гестоза относительно группы контроля.

Рекомендуемый режим применения ЭФЛ: внутривенное введение от 500 до 1000 мг в течение 7–10 дней с последующим переходом на прием внутрь в дозе 1800 мг /сутки, разделенной на 3 приема. Длительность определяется выраженностью цитолитического синдрома и составляет от 4

до 12 недель. Возможно изначальное назначение препарата внутрь.

Длительную историю изучения гепатопротективного действия в отношении ЛПП имеют препараты расторопши пятнистой (Силимарин). В настоящее время продолжается изучение их эффективности при ЛПП, прежде всего на животных моделях [136, 137]. Проводились небольшие исследования, показавшие эффективность Силимарина при гепатотоксичности, вызванной противотуберкулезной терапией [138].

Наблюдение за пациентами после эпизода ЛПП

Лечение большинства форм ЛПП сосредоточено на поддерживающей терапии и требует постоянного мониторинга клинической картины и лабораторных показателей. Пациенты, перенесшие эпизод ЛПП с острой печеночной недостаточностью, должны находиться под наблюдением врача вплоть до его разрешения.

Как правило, пациенты с ЛПП имеют хороший прогноз. Около 70 % больных с ЛПП не нуждаются в госпитализации, примерно у 90 % пациентов процесс регрессирует, не достигнув порога острой печеночной недостаточности. Прогрессирование острого ЛПП до стадии цирроза и развития его осложнений — довольно редкое явление, однако подобные случаи встречаются. При этом 40 % пациентов с острой печеночной недостаточностью нуждаются

в трансплантации печени. У отдельных больных (чаще при холестатическом типе ЛПП) отмечается хронизация процесса в ткани печени [78, 139].

Пациенты, у которых ЛПП развилось вследствие приема ЛС, БАД или фитопрепарата, должны наблюдаться до полного клинического и биохимического разрешения ситуации.

Профилактика лекарственных поражений печени

Исходя из вышесказанного, для профилактики ЛПП необходимо соблюдать следующие условия:

- проводить тщательный сбор лекарственного анамнеза до назначения медикаментозной терапии;
- идентифицировать в индивидуальном порядке факторы риска назначения ЛС у конкретных пациентов;
- не допускать полипрагмазии с целью исключения межлекарственных взаимодействий;
- при назначении потенциально гепатотоксичных препаратов проводить мониторинг лабораторных показателей;
- по возможности применять препараты с высоким профилем безопасности;
- при назначении препаратов с потенциально высокой гепатотоксичностью в отдельных случаях целесообразно проводить тесты на индивидуальную чувствительность (такие, как анализ полиморфизма генов систем биотрансформации).

Объединенные рекомендации

1. Лекарственные поражения печени (ЛПП) могут вызываться как фармакологическими средствами, так и биологически активными добавками, а также средствами народной медицины.

2. Следует всегда рассматривать возможность лекарственных поражений печени у больных с необъяснимой острой или хронической патологией печени.

3. ЛПП подразделяют на собственно гепатотоксические и идиосинкразические реакции.

4. ЛПП могут протекать как асимптомно, так и с выраженной и разнообразной клинической симптоматикой.

5. Повреждение печени при воздействии ЛС (в отсутствие гистологической верификации) диагностируется при:

а) бессимптомном повышении активности АЛТ или АСТ $\geq 5 \times$ ВПН;

б) повышении активности щелочной фосфатазы $\geq 2 \times$ ВПН;

в) повышении уровня общего билирубина $> 2 \times$ ВПН в сочетании любым повышением других печеночных тестов;

г) повышении активности АСТ или АЛТ $< 5 \times$ ВПН в сочетании с симптомами.

При менее чем двукратном повышении лабораторных показателей, характеризующих состояние печени, следует говорить об «изменении печеночных тестов». Изолированное изменение активности АЛТ (АСТ) от 2 до 5 \times ВПН может рассматриваться как повреждение печени.

6. Для каждого из повышенных показателей рекомендуется рассчитывать кратность ВПН. Также рекомендуется определение показателя R [отношение активностей АЛТ (кратность к ВПН) и ЩФ (кратность к ВПН)], в том числе в процессе наблюдения за больным.

7. На основании клинико-лабораторных данных следует выделять следующие типы повреждения печени:

а) гепатоцеллюлярное — повышение активности только АЛТ $> 2 \times$ ВПН или $R \geq 5$;

б) холестатическое — повышение активности только ЩФ $> 2 \times$ ВПН или $R \leq 2$;

в) смешанное — повышение активности АЛТ $> 2 \times$ ВПН, ЩФ $> 2 \times$ ВПН, $2 < R < 5$.

8. О хроническом ЛПП следует говорить, если в течение 6 мес. от начала ЛПП отсутствует возвращение ферментов печени или билирубина к исходному уровню и/или имеются другие признаки или симптомы продолжающегося заболевания печени.

9. Для оценки степени тяжести ЛПП может быть использована система, созданная G. P. Aithal с соавт. (2011), а также любая другая система, имевшая широкую апробацию при ЛПП.

10. Высокие дозы лекарственных препаратов однозначно признаны фактором риска развития ЛПП. Других общих для всех ЛС факторов риска развития ЛПП в настоящее время не выявлено.

Оценка факторов риска должна быть персонифицирована. Такие факторы как возраст, коморбидные состояния, хроническое злоупотребление алкоголем, носительство определенных аллелей повышают риск развития ЛПП при использовании отдельных ЛС и должны учитываться при назначении конкретных препаратов. Женский пол является независимым фактором риска фульминантной печеночной недостаточности.

11. Существуют определенные фенотипы ЛПП, различающиеся по клиническим проявлениям, морфологической характеристике и причинным агентам. Оценка фенотипа ЛПП должна лежать в основе определения программ лечения.

12. Для выявления причинно-следственных взаимосвязей между приемом ЛС и поражением печени рекомендуется использовать шкалу RUCAM. Если более чем один препарат рассматривается как причина поражения печени, то шкала RUCAM должна быть использована к каждому препарату отдельно. В сложных случаях при анализе причинно-следственных связей между приемом ЛС и поражением печени требуется сопоставление фенотипа поражения и данных литературы.

13. Диагноз ЛПП должен базироваться на оценке взаимосвязи приема ЛС и развития поражения печени; клинических, лабораторных, а при необходимости инструментальных и морфологических признаках поражения печени; оценке факторов риска; исключении других причин поражения печени; анализе имеющихся литературных данных о гепатотоксичности ЛС.

14. Диагноз ЛПП является диагнозом исключения и, как правило, требует всестороннего обследования больного для исключения альтернативной этиологии заболеваний печени.

Объем обследования определяется каждым конкретным случаем и должен основываться на существующих клинических рекомендациях по диагностике различных заболеваний печени.

15. Повторного назначения ЛС, подозреваемых в развитии ЛПП, следует избегать. Исключением являются жизнеугрожающие ситуации, когда препарат назначается по жизненным показаниям и ему не существует альтернативы. В отдельных случаях, при исходных нетяжелых поражениях печени, повторное назначение ЛС и оценка реакции на него может быть использована как диагностический метод.

16. Для выявления риска развития серьезных, потенциально летальных случаев ЛПП следует использовать «Закон Хая»: сочетание гепатоцеллюлярного повреждения и желтухи (билирубин $> 2 \times$ ВПН), при условии отсутствия других причин гипербилирубинемии.

17. При подозрении на ЛПП желательно отменить все подозреваемые в развитии заболевания ЛС, если риск от их назначения не превышает пользу.

Если курс лечения ЛС требуется продолжать, следует руководствоваться следующим. Подозреваемые в развитии заболевания ЛС должны быть отменены при:

- повышении активности АЛТ или АСТ $> 8 \times$ ВПН;
- повышении активности АЛТ или АСТ $> 5 \times$ ВПН в течение более 2 недель;
- повышении активности АЛТ или АСТ $> 3 \times$ ВПН в сочетании с повышением уровня общего билирубина $> 2 \times$ ВПН (или МНО $> 1,5$);
- повышении активности АЛТ или АСТ $> 3 \times$ ВПН в сочетании с появлением слабости, тошноты, рвоты, болей или болезненности при пальпации в правом верхнем квадранте, лихорадки, сыпи, и / или эозинофилии ($> 5 \%$).

Исключением могут являться жизнеугрожающие ситуации, когда препарат назначается по жизненным показаниям и ему не существует альтернативы.

18. Ведение пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести ЛПП возможно в амбулаторных условиях. Госпитализация показана пациентам с тяжелым ЛПП, признаками печеночно-клеточной недостаточности, выраженной клинической симптоматикой и при потенциально неблагоприятном прогнозе поражения (случаи, соответствующие «Закону Хая»).

19. При выявлении ЛПП врач должен в дальнейшем выдать на руки пациенту медицинскую документацию, в которой указана побочная реакция подозреваемый или причинный препарат и ее причина. Пациенту рекомендуется в будущем иметь при себе заключение, в котором указан препарат, вызвавший эпизод ЛПП, и предъявлять его при обращении за медицинской помощью, избегать самостоятельного приема указанного препарата (а также других препаратов данной фармакологической группы без назначения врача).

20. В настоящее время нет универсальных препаратов, рекомендованных для терапии ЛПП.

21. При развитии острого тяжелого ЛПП, протекающего с выраженной печеночной недостаточностью, тактика ведения больного должна обсуждаться совместно с центром трансплантации печени.

22. Выбор гепатопротективной терапии должен основываться на степени тяжести ЛПП, его фенотипе и особенностях фармакокинетики и фармакодинамики причинного лекарственного средства. Возможно использование различных гепатопротективных препаратов с учетом типа ЛПП.

23. Пациенты с ЛПП должны находиться под наблюдением врача до полного клинического и лабораторного разрешения ситуации. Пациенты с острой формой ЛПП, протекающей по холестатическому типу, имеют более высокий риск развития хронического поражения печени и требуют более тщательного и долгосрочного наблюдения. Пациенты с ЛПП, имитирующим аутоиммунный гепатит, должны наблюдаться пролонгировано, для исключения рецидива истинного аутоиммунного гепатита.

24. При назначении ЛС с высоким риском гепатотоксичности возможно превентивное назначение препаратов гепатопротективной направленности.

Литература / References

1. World Health Organization (WHO). The Use of the WHO-UMC System for Standardised Case Causality Assessment. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring (Uppsala Monitoring Centre, UMC), Database 2000. <https://www.who-umc.org/media/2768/standardised-case-causality-assessment.pdf>
2. Ивашкин В.Т. (ред.). Болезни печени и желчевыводящих путей. М.: Издательский дом «М-Вести», 2002. 416 с. [Ivashkin V.T. (ed.) Diseases of the liver and biliary tract. M.: Publishing house "M-Vesti", 2002. 416 p. (In Rus.)].
3. Полупина Т.Е., Маев И.В. Лекарственный гепатит. Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2008;1:3–10 [Polupina T.E., Maev I.V. Medicinal hepatitis. Consilium medicum. Gastroenterology. 2008;1:3–10 (In Rus.)].
4. Björnsson E.S., Bergmann O.M., Björnsson H.K. et al. Incidence, pre-sentation and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. Gastroenterology. 2013;144(7):1419–25.
5. Leone A., Nie A., Brandon Parker J. et al. Oxidative stress/reactive metabolite gene expression signature in rat liver detects idiosyncratic hepatotoxicants. Toxicol Appl Pharmacol. 2014;275(3):189–97.
6. Sgro C., Clinard F., Ouazir K. et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. Hepatology. 2002;36(2):451–5.
7. Zimmerman H.J. Drug-induced liver disease. Clin Liver Dis. 2000;4(1):73–96.
8. Lo Re V. 3rd, Haynes K., Forde K.A. et al. Risk of acute liver failure inpatients with drug-induced liver injury: evaluation of Hy's Law and a new prognostic model. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(13):2360–8.
9. Bunchorntavakul C., Reddy K.R. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37(1):3–17.
10. Ostapowicz G., Fontana R.J., Schiody F.V. et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. Ann Intern Med. 2002;137(12):947–54.
11. Ghabril M., Fontana R., Rockey D. et al. Drug-induced liver injury caused by intravenously administered medications: the Drug-Induced Liver Injury Network experience. J Clin Gastroenterol. 2013;47(6):553–8.
12. Tajiri K., Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. World J Gastroenterol. 2008;14(44):6774–85.
13. Drug-Induced Liver Injury Network. <http://www.dilin.org>
14. Burt A.D., Portmann B.C., Ferrell L.D. // MacSween's Pathology of the Liver, Sixth Edition, 2012, P.645–760.
15. Björnsson E.S., Hoofnagle J.H. Categorization of drugs implicated in causing liver injury: critical assessment based upon published case reports. Hepatology. 2016;63(2):590–603.
16. Ларионова В.Б., Громова Е.Г., Снеговой А.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией. М., 2014 [Larionova V.B., Gromova E.G., Snegovoi A.V. Clinical recommendations for the correction of hepatotoxicity induced by anticancer chemotherapy. Moscow, 2014 (In Rus.)]. <http://oncology-association.ru/docs/recommend/may2015/09vz-rek.pdf>
17. Bahirwani R., Reddy K.R. Drug-induced liver injury due to cancer chemo-therapeutic agents. Semin Liver Dis. 2014;34(2):162–71.
18. Chalasani N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L. et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. Am J Gastroenterol. 2014;109(7):950–66.
19. Navarro V.J., Barnhart H.X., Bonkovsky H.L. et al. 167 herbal and dietary supplement induced hepatotoxicity in the US. Gastroenterology. 2012;142(5) (Suppl 1):41.
20. Rawlins M., Thompson U. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies D. (ed.) Textbook of adverse drug reactions. N.Y.: Oxford University Press. 1991. P. 18–45.
21. Reporting adverse drug reactions definitions of terms and criteria for their use. Geneva: CIOMS. 1999. 146 p.
22. Maddrey W.C., Boitnott J.K. Drug-induced chronic liver disease. Gastroenterology. 1977;72(6):1348–53.
23. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J. et al. Review. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. Clin Pharmacol Ther. 2011;89(6):806–15.
24. Sim S.C., Ingelman-Sundberg M. Update on allele nomenclature for humancytochromes P450 and the human cytochrome P450 allele (CYP-allele) nomenclature database. Methods Mol Biol. 2013;987:251–9.
25. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. J Hepatol. 1990;11(2):272–6.
26. Guengerich F.P. Common and uncommon cytochrome P450 reactions related to metabolism and chemical toxicity. Chem Res Toxicol. 2001;14(6):611–50.
27. Huang Y.S., Chern H.D., Su W.J. et al. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis. Hepatology. 2003;37(4):924–30.
28. Delemos A.S., Foureau D.M., Jacobs C. et al. Drug-induced liver injury with autoimmune features. Semin Liver Dis. 2014;34(2):194–204.
29. Ortega-Alonso A., Stephens C., Lucena M.I., Andrade R.J. Case characterization, clinical features and risk factors in drug-induced liver injury. Int Mol Sci. 2016;17(5):714.
30. Andrade R.J., Robles M., Ulzurrun E., Lucena M.I. Drug-induced liver injury: insights from genetic studies. Pharmacogenomics. 2009;10(9):1467–87.
31. Aithal G.P., Nicoletti P., Björnsson E. et al. HLA-A*33:01 is strongly associated with drug-induced liver injury (DILI) due to terbinafine and several other unrelated compounds. Hepatology. 2015;65(Suppl 1):325A–6A.
32. Alfirevic A., Gonzalez-Galarza F., Bell C. et al. In silico analysis of HLA associations with drug-induced liver injury: use of a HLA-genotyped DNA archive from healthy volunteers. Genome Med. 2012;4(6):51.
33. Daly A.K., Donaldson P.T., Bhatnagar P. et al. HLA-B*57:01 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. Nat Genet. 2009;41(7):816–9.
34. Lucena M.I., Molokhia M., Shen Y. et al. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles. Gastroenterology. 2011;141(1):338–47.

35. Schaid D.J., Spraggs C.F., McDonnell S.K. et al. Prospective validation of HLA-DRB1*07:01 allele carriage as a predictive risk factor for lapatinib-induced liver injury. *J Clin Oncol.* 2014;32(22):2296–303.
36. Singer J.B., Lewitzky S., Leroy E. et al. A genome-wide study identifies HLA alleles associated with lumiracoxib-related liver injury. *Nat Genet.* 2010;42(8):711–4.
37. Chen M., Suzuki A., Borlak J. et al. Drug-induced liver injury: interactions between drug properties and host factors. *J Hepatol.* 2015;63(2):503–14.
38. Stephens C., Andrade R.J., Lucena M.I. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14(4):286–92.
39. Dara L., Liu Z., Kaplowitz N. Mechanisms of adaptation and progression in idiosyncratic drug induced liver injury, clinical implications. *Liver Int.* 2016;36(2):158–65.
40. Uetrecht J.P. New concepts in immunology relevant to idiosyncratic drug reactions: the “danger hypothesis” and innate immune system. *Chem Res Toxicol.* 1999;12(5):387–95.
41. Lancaster E.M., Hiatt J.R., Zarrinpar A. Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review. *Arch Toxicol.* 2015;89(2):193–9.
42. Chen M., Borlak J., Tong W. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. *Hepatology.* 2013;58(1):388–96.
43. Wilke R.A., Lin D.W., Roden D.M. et al. Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6(11):904–16.
44. Lucena M.I., Andrade R.J., Kaplowitz N. et al.; Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: The influence of age and sex. *Hepatology.* 2009;49(6):2001–9.
45. Heubi J.E., Partin J.C., Partin J.S., Schubert W.K. Reye’s syndrome: Current concepts. *Hepatology.* 1987;7(1):155–64.
46. Fountain F.F., Tolley E., Chrisman C.R., Self T.H. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: A 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. *Chest.* 2005;128(1):116–23.
47. Lucena M.I., Andrade R.J., Fernandez M.C. et al. Determinants of the clinical expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: a prospective series from Spain. *Hepatol.* 2006;44(4):850–6.
48. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernandez M.C. et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish Registry over a 10-year period. *Gastroenterology.* 2005;129(2):512–21.
49. Reuben A., Koch D.G., Lee W.M.; Group ALFS. Drug-induced acute liver failure: Results of a U. S. multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2010;52(6):2065–76.
50. Fontana R.J., Hayashi P.H., Gu J. et al.; on behalf of the DILIN Network. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. *Gastroenterology.* 2014;147(1):96–108.
51. Байкова И.Е., Никитин И.Г. Лекарственное поражение печени. *PMЖ.* 2009;1:4–10 [Baykova I.E., Nikitin I.G. Drug-induced liver injuries. *RMJ.* 2009;1:4–10 (In Rus.)].
52. Andrade R.J., Lopez-Ortega S., Lopez-Vega M.C. et al. Idiosyncratic drug hepatotoxicity: a 2008 update. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2008;1(2):261–76.
53. Lee W.M., Hynan L.S., Rossaro L. et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology.* 2009;37(3):856–64.
54. Lomtadze N., Kupreishvili L., Salakaia A. et al. Hepatitis C virus co-infection increases the risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity among patients with pulmonary tuberculosis. *PLoS ONE.* 2013;8(12):714.
55. Sulkowski M.S., Thomas D.L., Mehta S.H. et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology.* 2002;35(1):182–9.
56. Abajo F.J. de, Montero D., Madurga M., Garcia Rodriguez L.A. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58(1):71–80.
57. Li J., Qiu X., Guo W. et al. Prospective analysis of tiopronin in prevention of sorafenib and antiviral therapy inducing liver toxicity in advanced hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Med Oncol.* 2015;32(10):238.
58. Lucena M.I., Garcia-Martin E., Andrade R.J. et al. Mitochondrial superoxide dismutase and glutathione peroxidase in idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatology.* 2010;52(1):303–12.
59. Han D., Dara L., Win S. et al. Regulation of drug-induced liver injury by signal transduction pathways: critical role of mitochondria. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34(4):243–53.
60. Morgan R.E., Trauner M., van Staden C.J. et al. Interference with bile salt export pump function is a susceptibility factor for human liver injury in drug development. *Toxicol Sci.* 2010;118(2):485–500.
61. Aleo M.D., Luo Y., Swiss R. et al. Human drug-induced liver injury severity is highly associated with dual inhibition of liver mitochondrial function and bile salt export pump. *Hepatology.* 2014;60(3):1015–22.
62. Geier A., Wagner M., Dietrich C.G., Trauner M. Principles of hepatic organic anion transporter regulation during cholestasis, inflammation and liver regeneration. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1773(3):283–308.
63. Benichou C., Danan G., Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs: II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(11):1331–6.
64. Danan G., Benichou C.J. Causality assessment of adverse reactions to drugs: I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993;46(11):1323–30.
65. Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci.* 2016;17(1):14.
66. Danan G.; Hepatology Working Group. Causality assessment of drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 1988;7(1):132–36.
67. Maria V.A., Victorino R.M. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology.* 1997;26(3):664–9.
68. Takikawa H., Takamori Y., Kumagi T. et al. Assessment of 287 Japanese cases of drug induced liver injury by the diagnostic scale of the International Consensus Meeting. *Hepatol Res.* 2003;27(3):192–5.
69. Fontana R.J., Watkins P.B., Bonkovsky H.L. et al. Rationale, design and conduct of the Drug Induced Liver Injury Network prospective study. *Drug Saf.* 2009;32(1):55–68.
70. LiverTox. Clinical and research information on drug-induced liver injury. <https://livertox.nih.gov>
71. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ред. от 03.07.2016, с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017). Российская газета. Федеральный выпуск № 5157(78) [Federal Law passed 12.04.2010 No. 61-FZ «On the Circulation of Medicinal Products» (as amended on 03.07.2016, as amended and added, put into action from 01.01.2017). Russian newspaper. Federal issue № 5157(78) (In Rus.)].
72. Fontana R.J. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives. *Gastroenterology.* 2014;146(4):914–28.
73. Björnsson E.S., Davidsdottir L. The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. *J Hepatol.* 2009;50(3):511–7.
74. Robles-Diaz M., Lucena M.I., Kaplowitz N. et al.; Spanish DILI Registry; SLatinDILI Network; Safer and Faster Evidence-based Translation Consortium. Use of Hy’s law and a new composite algorithm to predict

- acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2014;147(1):109–18.
75. *Zimmerman H.J.* Drug-induced liver disease. In: *Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver*. N.Y.: Appleton-Century-Crofts, 1978. P. 351–3.
 76. *Temple R.* Hy's law: Predicting Serious Hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(4):241–3.
 77. *Kleiner D.E., Chalasani N.P., Lee W.M. et al.; DILIN.* Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology*. 2014;59(2):661–70.
 78. *Mohankumar N., Ranjan P., Kumari A.* Drug-induced liver injury: diagnosing (and treating) it early. *J Fam Pract*. 2015;64(10):634–44.
 79. <https://www.fda.gov/downloads/guidances/UCM174090.pdf>
 80. *Krenzelok E.P.* The FDA Acetaminophen Advisory Committee Meeting – what is the future of acetaminophen in the United States: the perspective of a committee member. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009;47(8):784–9.
 81. *Zhu S.S., Dong Y., Gan Y. et al.* Efficacy and safety of ademetonine for treatment of drug-induced liver disease in children. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi*. 2010;24(2):136–8.
 82. *Russo M.W., Galanko J.A., Shrestha R. et al.* Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl*. 2004;10(8):1018–23.
 83. *Saliba F., Camus C., Durand F. et al.* Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2013;159(8):522–31.
 84. *Leone A., Nie A., Brandon Parker J. et al.* Oxidative stress/reactive metabolite gene expression signature in rat liver detects idiosyncratic hepatotoxicants. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014;275(3):189–97.
 85. *Stine J.G., Lewis J.H.* Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10(4):517–36.
 86. *Leise M.D., Poterucha J.J., Talwalkar J.A.* Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(1):95–106.
 87. *Woodhead J.L., Howell B.A., Yang Y. et al.* An analysis of N-acetylcysteine treatment for acetaminophen overdose using a systems model of drug-induced liver injury. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;342(2):529–40.
 88. *Borraz Y., Fernandez M.C., Garcia-Munos B. et al.* Would it be desirable to modify the cut-off point for definition of chronicity in drug-induced liver injury (DILI)? *Hepatology*. 2010;52:457A.
 89. *Russell S.* Carnitine as an antidote for acute valproate toxicity in children. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19(2):206–10.
 90. *EASL Clinical Practice Guidelines: autoimmune hepatitis*. *J Hepatol*. 2015;63(4):971–1004.
 91. *Björnsson E.S.* Risk of drug-induced liver injury from tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterology Hepatol*. 2015;13(3):602–8.
 92. https://medi.ru/instrukciya/opdivo_13110/
 93. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention>
 94. *Давыдов М.И. (ред.)* Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RSASC). 2 изд., перераб. и доп. М.: АБВ-пресс, 2018. 224 с. [*Davydov M.I. (ed.)* Protocols of clinical recommendations of maintenance therapy in oncology. The Society of Supportive care in Oncology (RASSC). 2nd ed., revised and enlarged. Moscow: ABC-press, 2018. 224 p. (In Rus.)].
 95. *Кополицкая О.М., Аверьянова С.В.* Применение Ремаксола при полихимиотерапии у больных раком молочной железы. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2015;4(6):35–7 [*Konopatskova O.M., Averyanova S.V.* The use of Remaxol in polychemotherapy in patients with breast cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2015;4(6):35–7 (In Rus.)].
 96. *Кополицкая О.М., Аверьянова С.В.* Сопроводительная терапия при проведении полихимиотерапии колоректального рака. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2016;5(1):42–6 [*Konopatskova O.M., Averyanova S.V.* Supporting therapy during polychemotherapy of colorectal cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2016;5(1):42–6. (In Rus.)].
 97. *Матякин Г.Г., Иванов В.М., Иванова О.В., Шейкин М.М.* Токсико-модифицирующее действие ремаксола при лечении местно-распространенного рака слизистой оболочки полости рта. *Стоматология*. 2013;6:12–5 [*Matyakin G.G., Ivanov V.M., Ivanova O.V., Sheikin M.M.* Toxic-modifying effect of remaxol in the treatment of localized cancer of the oral mucosa. *Stomatology*. 2013;6:12–5 (In Rus.)].
 98. *Черенков В.Г., Петров А.Б., Васильева Т.М., Стороженков М.М.* Возможности «Ремаксол» для профилактики токсических гепатитов при химиотерапии онкологических больных. *Вопросы онкологии*. 2013;3:369–74 [*Cherenkov V.G., Petrov A.B., Vasilyeva T.M., Storozhenkov M.M.* Possibilities of “Remaxol” for the prevention of toxic hepatitis during chemotherapy of cancer patients. *Problems in oncology*. 2013;3:369–74 (In Rus.)].
 99. *Безбородова О.А., Немцова Е.Р., Александрова Л.Н., Суханов Д.С., Коваленко А.Л., Якубовская Р.И.* Оценка детоксицирующего действия препарата «Ремаксол» на экспериментальной модели токсикоза, индуцированного цисплатином. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2011;3:26–31 [*Bezborodova O.A., Nemtsova E.R., Aleksandrova L.N., Sukhanov D.S., Kovalenko A.L., Yakubovskaya R.I.* Evaluation of the detoxifying effect of the “Remaxol” drug using an experimental model of toxicity induced by cisplatin. *Experimental and Clinical Pharmacology*. 2011;3:26–31 (In Rus.)].
 100. *Бажанова Е.Д., Суханов Д.С., Теплый Д.Л.* Пути регуляции апоптоза гепатоцитов, вызванного противотуберкулезными препаратами основного ряда. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014;11:600–3 [*Bazhanova E.D., Sukhanov D.S., Teplyi D.L.* Ways of regulating hepatocyte apoptosis caused by main-line anti-tuberculosis drugs. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014;11:600–3 (In Rus.)].
 101. *Суханов Д.С., Виноградова Т.И., Заболотных Н.В. и др.* Сравнительное изучение гепатопротективного действия ремаксола, реамберина и адеметионина при повреждении печени противотуберкулезными препаратами (экспериментальное исследование). *Антибиотики и химиотерапия*. 2011;1–2:12–6 [*Sukhanov D.S., Vinogradova T.I., Zabolotnykh N.V. et al.* Comparative study of the hepatoprotective action of remaxol, reamberin and ademetonine in liver damage with anti-tuberculosis drugs (experimental study). *Antibiotics and Chemotherapy*. 2011;1–2:12–6 (In Rus.)].
 102. *Суханов Д.С., Артюшкова Е.Б., Дудка В.Т., Оковитый С.В.* Эффективность ремаксола и адеметионина при сочетанном экспериментальном поражении печени противотуберкулезными препаратами резервного ряда и алкоголем. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;4:59–62 [*Sukhanov D.S., Artyushkova E.B., Dudka V.T., Okovity S.V.* The effectiveness of remaxol and ademethionine in combined experimental liver injury by reserve anti-tuberculosis drugs and alcohol. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;4:59–62 (In Rus.)].
 103. *Суханов Д.С., Иванов А.К., Романцов М.Г., Коваленко А.Л.* Лечение гепатотоксических осложнений суцинатсодержащими препаратами. *РМЖ*. 2009;6:22–5 [*Sukhanov D.S., Ivanov A.K., Romantsov M.G., Kovalenko A.L.* Treatment of hepatotoxic complications with succinate-containing preparations. *Russian Medical Journal*. 2009;6:22–5 (In Rus.)].
 104. *Мордык А.В., Иванова О.Г., Нагибина Л.А. и др.* Лекарственные поражения печени и их лечение в клинике туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;9:47–52 [*Mordyk A.V., Ivanova O.G., Nagibina L.A. et al.* Medicinal lesions of the liver and their treatment in the clinic of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;9:47–52 (In Rus.)].

105. Шевырева Е.В., Иванов А.К., Суханов Д.С., Мурзина А.А. Гепатопротективная терапия ремаксолом у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в дневном стационаре противотуберкулезного диспансера. Антибиотики и химиотерапия. 2012;57:7–8 [Shevyreva E.V., Ivanov A.K., Sukhanov D.S., Murzina A.A. Hepatoprotective therapy with remaxol in patients with tuberculosis and HIV infection in a day hospital at a tuberculosis dispensary. Antibiotics and Chemotherapy. 2012;57:7–8 (In Rus.)].
106. Суханов Д.С., Павлова М.В., Яблонский П.К., Виноградова Т.И. Сравнительная эффективность клинического применения реамберина, ремаксола и адеметионина у больных туберкулезом органов дыхания с лекарственными поражениями печени. Антибиотики и химиотерапия. 2012;58:1–2 [Sukhanov D.S., Pavlova M.V., Yablonsky P.K., Vinogradova T.I. Comparative efficacy of clinical use of reamberin, remaxol and ademethionine in patients with respiratory tuberculosis with medicinal lesions of the liver. Antibiotics and Chemotherapy. 2012;58:1–2 (In Rus.)].
107. Михеев Е.Ю., Мищенко С.В., Гилей А.Ю., Гизатулин Э.Я., Орлов Ю.П. Случай благоприятного исхода острого отравления потенциально смертельными дозами парацетамола. Клиническая медицина. 2011;4:67–68 [Mikheev E.Yu., Mishchenko S.V., Gily A.Yu., Gizatulin E.Ya., Orlov Yu.P. The case of a favorable outcome of acute poisoning with potentially fatal doses of paracetamol. Clinical Medicine. 2011;4:67–68 (In Rus.)].
108. Окозвитый С.В., Шуленин С.Н. Клиническая фармакология гепатопротекторов. СПб., 2006. С. 23–4 [Okovity S.V., Shulenin S.N. Clinical pharmacology of hepatoprotectors. St. Petersburg, 2006. P. 23–24 (In Rus.)].
109. Santini D., Vincenzi B., Massacesi C., Picardi A., Gentilucci U.V., Esposito V. et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. Anticancer Res. 2003;23(6D):5173–9.
110. Vincenzi B., Russo A., Terenzio A., Galvano A., Santini D., Vorini F. et al. The use of SAME in chemotherapy-induced liver injury. Clinical Reviews in Oncology/Hematology. 2018;130:70–7.
111. Li T.W., Peng H., Yang H., Kurniawidjaja S., Panthaki P., Zheng Y. et al. S-Adenosylmethionine and methylthioadenosine inhibit β -catenin signaling by multiple mechanisms in liver and colon cancer. Mol Pharmacol. 2015;87(1):77–86. DOI: 10.1124/mol.114.095679.
112. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Зейналова П.А. и др. Окончательные результаты проспективной многоцентровой программы P12-717 (применение Гептрала при хронической болезни печени, обусловленной лекарственно-индуцированным поражением печени вследствие химиотерапии). Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2016;2:143–56 [Snegovoi A.V., Larionova V.B., Zeynalova P.A. et al. Final results of the prospective multicenter P12-717 program (use of Heptral in chronic liver disease caused by drug-induced liver damage due to chemotherapy). Bulletin of the RNTS named after N.N. Blokhin RAMS. 2016;2:143–56 (In Rus.)].
113. Снеговой А.В., Громова Е.Г., Ларионова В.Б. Практические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией. Злокачественные опухоли. 2015;4(специальный выпуск):358–68 [Snegovoi A.V., Gromova E.G., Larionova V.B. Practical recommendations for the correction of hepatotoxicity induced by anti-tumor chemotherapy. Malignant tumors. 2015;4(special issue):358–68 (In Rus.)].
114. Perlamutrov Y., Bakulev A., Korsunskaya I. et al. Ademetionine in treatment of drug induced liver injury: an observational study in Russian patients, receiving immunosuppressive therapy for psoriasis. Int J Pharmac Sc Res. 2014;5(12):1000–7.
115. Neri S., Signorelli S.S., Ierna D. et al. Role of Ademetionine (S-Adenosylmethionine) in Cyclosporin-Induced Cholestasis. Clin Drug Invest. 2002;22(3):191–5.
116. Li M., Liu G.-T. Inhibition of Fas/FasL mRNA expression and TNF- α release in concanavalin A-induced liver injury in mice by bicyclol. World Journal of Gastroenterology. 2004;10(12):1775–9. DOI: 10.3748/wjg.v10.i12.1775
117. Liu G.-T., Li Y., Wei H.-L. et al. Toxicity of novel anti-hepatitis drug bicyclol: A preclinical study. World Journal of Gastroenterology. 2005;11(5):665–71. DOI: 10.3748/wjg.v11.i5.665
118. Bao X., Liu G. Bicyclol protects HepG2 cells against D-galactosamine-induced apoptosis through inducing heat shock protein 27 and mitochondria associated pathway. Acta Pharmacologica Sinica. 2010;31(2):219–26. DOI: 10.1038/aps.2009.194
119. Wang Y., Nie H., Zhao X., Qin Y., Gong X. Bicyclol induces cell cycle arrest and autophagy in HepG2 human hepatocellular carcinoma cells through the PI3K/AKT and Ras/Raf/MEK/ERK pathways. BMC Cancer. 2016;16:742. DOI: 10.1186/s12885-016-2767-2
120. https://www.vidal.ru/drugs/bicyclol_44816
121. Wu N., Wang L., Han Z., Guo Y., Zhu C., Gao Y. et al. A Multicenter and Randomized Controlled Trial of Bicyclol in the Treatment of Statin-Induced Liver Injury. Med Sci Monit. 2017;23:5760–6. DOI: 10.12659/MSM.904090
122. Li X., Zhou J., Chen S., Guan M., Wang Y., Zhao L. et al. Role of bicyclol in preventing chemotherapeutic agent-induced liver injury in patients over 60 years of age with cancer. J Int Med Res. 2014;42(4):906–14. DOI: 10.1177/0300060514527058
123. Chu N.H., Li L., Zhang X., Gu J., Du Y.D., Cai C. et al. Role of bicyclol in preventing drug-induced liver injury in tuberculosis patients with liver disease. J Tuberc Lung Dis. 2015 Apr;19(4):475–80. DOI: 10.5588/ijtld.14.0579
124. Liu X., Zhao M., Mi J., Chen H., Sheng L., Li Y. Protective Effect of Bicyclol on Anti-Tuberculosis Drug Induced Liver Injury in Rats. Molecules. 2017;22:524. DOI: 10.3390/molecules22040524
125. Shang W., Feng Y., Li J., Wang X., Xie H., Feng G. Effect of Bicyclol Tablets on Drug Induced Liver Injuries after Kidney Transplantation. Open Medicine. 2017;12:62–9.
126. Devarbhavy H. An Update on Drug-induced Liver Injury. J Clin Exp Hepatol. 2012;2(3):247–59.
127. Yi-Shin Huang. The Therapeutic Efficacy of Ursodeoxycholic Acid (UDCA) in Drug-Induced Liver Injury: Results of a Randomized Controlled Trial. [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(10\)63727-4/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(10)63727-4/pdf)
128. Wree A., Dechène A., Herzer K., Hilgard P., Syn W.K., Gerken G., Canbay A. Steroid and ursodesoxycholic Acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. Digestion. 2011;84:54–9.
129. Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лерман О.В., Невзорова В.А., Резник И.И. и др. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность лечения статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;(10)2:147–52 [Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Drozdova L.Yu., Lerman O.V., Nevzorova V.A., Reznik I.I. et al. Effect of ursodeoxycholic acid on the efficacy and safety of statin treatment in patients with the diseases of the liver, gallbladder and/or biliary tract (RAKURS study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;(10)2:147–52 (In Rus.)].
130. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015;25(2):41–57 [Ivashkin V.T., Shirokova E.N., Maevskaya M.V. et al. Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Study of the Liver for the Diagnosis and Treatment of Cholestasis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology. 2015;25(2):41–57 (In Rus.)].

131. *Гундерманн К.Й.* Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов. Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. 2002;2:3–8 [Gunderman K.J. The latest data on the mechanisms of action and clinical efficacy of essential phospholipids. Clinical perspectives of gastroenterology and hepatology. 2002;2:3–8 (In Rus.)].
132. *Ивашкин В.Т., Федосына Е.А., Маевская М.В. и др.* Сфера применения эссенциальных фосфолипидов. Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. 2008;5:3–8 [Ivashkin V.T., Fedosina E.A., Maevskaya M.V. et al. Scope of application of essential phospholipids. Clinical perspectives of gastroenterology and hepatology. 2008;5:3–8 (In Rus.)].
133. *Гуревич К.Г.* Возможности применения эссенциале при лекарственных поражениях печени. Фарматека. 2007;2:46–8 [Gurevich K.G. Possibilities of the use of Essentiale in drug-induced liver injuries. Farmateka. 2007;2:46–8 (In Rus.)].
134. *Скрипник И.Н.* Эссенциальные фосфолипиды в лечении и профилактике медикаментозных поражений печени. Сучасна гастроентерологія. 2009;4:22–31 [Skrypnyk I.N. Essential phospholipids in the treatment and prevention of drug-induced liver injuries. Modern gastroenterology. 2009;4:22–31 (In Rus.)].
135. *Пальгова Л.К., Борисова И.В., Жесткова Н.В., Тарасова М.А.* Применение эссенциальных фосфолипидов в лечении лекарственных поражений печени при беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2017;LXVI(2):14–23 [Palgova L.K., Borisova I.V., Zhestkova N.V., Tarasova M.A. The use of essential phospholipids in the treatment of drug-induced liver injuries during pregnancy. Journal of Obstetrics and Female Diseases. 2017;LXVI(2):14–23 (In Rus.)].
136. *Chen H., Lin F., Yang Z.H. et al.* Protective effects of silybin ursodeoxycholic acid evaporated co-precipitate on CCl4-induced acute liver injury in mice. Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi. 2016;32(1):38–40, 45.
137. *Jahan S., Khan M., Imran S., Sair M.* The hepatoprotective role of Silymarin in isoniazid induced liver damage of rabbits. J Pak Med Assoc. 2015;65(6):620–2.
138. *Zhu S.S., Dong Y., Gan Y. et al.* Efficacy and safety of ademetionine for treatment of drug-induced liver disease in children. Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. 2010;24(2):136–8.
139. *Chalasanani N., Fontana R.J., Bonkovsky H.L. et al.* Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. Gastroenterology. 2008;135(6):1924–34.

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Барановский Андрей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный гастроэнтеролог Северо-Западного федерального округа России, руководитель научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», председатель Санкт-Петербургского общества гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов. Контактная информация: baranovsky46@mail.ru; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9.

Райхельсон Карина Леонидовна — доктор медицинских наук, доцент, профессор научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Контактная информация: kraikhelson@mail.ru; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9.

Пальгова Людмила Константиновна — доктор медицинских наук, профессор, профессор научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Контактная информация: L_Palgova@mail.ru; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9.

Маевская Марина Викторовна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: liver.orc@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1 стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Propaedeutics of Internal Diseases Department, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Principal Gastroenterologist, Ministry of Health of the Russian Federation.

Andrey Yu. Baranovsky — Dr. Sci. (Med.), Prof., NWFD Principal freelance gastroenterologist, Head, Clinical and Educational Center for Gastroenterology and Hepatology, Institute of High Technologies, Saint Petersburg State University, Chairman, Saint-Petersburg Society of Gastroenterologists, Hepatologists and Dietologists. Contact information: baranovsky46@mail.ru; 199034, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7/9.

Karina L. Raikhelson — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Professor of the Scientific, Clinical and Educational Centre of Gastroenterology and Hepatology, Institute of High Technologies, Saint Petersburg State University. Contact information: kraikhelson@mail.ru; 199034, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7/9.

Lyudmila K. Palgova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific, Clinical and Educational Centre of Gastroenterology and Hepatology, Institute of High Technologies, Saint Petersburg State University. Contact information: L_Palgova@mail.ru; 199034, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7/9.

Marina V. Maevskaya* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: liver.orc@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Кондрашина Элина Александровна — кандидат медицинских наук, доцент научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Контактная информация: elalkon@rambler.ru; 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9.

Марченко Наталья Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».

Контактная информация: dr.marchenko@gmail.com;

199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9.

Некрасова Татьяна Петровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии им. А.И. Струкова, ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Никитин Игорь Геннадиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; директор ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Elina A. Kondrashina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Scientific, Clinical and Educational Centre of Gastroenterology and Hepatology, Institute of High Technologies, Saint Petersburg State University.

Contact information: elalkon@rambler.ru;

199034, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7/9.

Natalya V. Marchenko — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Scientific, Clinical and Educational Centre of Gastroenterology and Hepatology, Institute of High Technologies, Saint Petersburg State University.

Contact information: dr.marchenko@gmail.com;

199034, Saint Petersburg, Universitetskaya embankment, 7/9.

Tatyana P. Nekrasova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., A.I. Strukov Department of Pathological Anatomy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Hospital Therapy Department No. 2, Therapeutic Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; Director, Therapeutic and Rehabilitation Centre.

Поступила: 01.12.2018 Принята после доработки: 16.01.2019 Опубликовано: 25.02.2019
Submitted: 01.12.2018 Revised: 16.01.2019 Published: 25.02.2019