

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ - СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА АКТУАЛЬНУЮ ПРОБЛЕМУ

МОЛОСТЦОВА АЛСУ ФЕРДИНАНТОВНА, ORCID ID: 0000-0001-6996-9985; ассистент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7-904-672-81-19, e-mail: alsuvesna@mail.ru

ХАБИРОВА ГУЗЕЛЬ ИЛЬФИРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-5355-9372; студент ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7-987-219-94-81, e-mail: guzelkah24@gmail.com

ХАРИСОВА ЮЛИЯ ИЛЬГИЗОВНА, ORCID ID: 0000-0002-1053-5100; студент ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7-958-279-57-95, e-mail: femirayan@gmail.com

САЛИМОВА ЛИЛИЯ МИХАЙЛОВНА, ORCID ID: 0000-0003-4186-6049; ассистент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, тел.: +7-927-246-40-59, e-mail: calimova.lili@gmail.com

Реферат. Введение. Высокая распространенность, вариабельность клинических проявлений, ограниченные знания о механизмах токсичности, сложность диагностики делают лекарственные поражения печени одной из нерешенных проблем в клинической медицине. Расширение фармацевтического рынка, рост числа бесконтрольно принимаемых лекарственных средств выдвигают лекарственные поражения печени в ряд актуальных проблем не только для гепатологов, но и врачей других специальностей. **Цель исследования.** Обзор актуальных научных публикаций, посвященных изучению лекарственных поражений печени. **Материалы и методы.** Был проведен поиск и последующий анализ научных публикаций, посвященных изучению вопроса диагностики и лечения лекарственных поражений печени, опубликованных на базах данных: Unpaywall, PubMed, eLibrary, КиберЛенинка, MedLine. **Результаты и их обсуждение.** В статье приведены актуальные данные о патогенезе возникновения, особенностях классификации, принципах диагностики и лечения лекарственных поражений печени. Перечислены фармацевтические средства, наиболее часто вызывающие лекарственное поражение печени. **Заключение.** Лекарственные поражения печени охватывают широкий спектр клинических состояний, начиная от легких отклонений в биохимических показателях и заканчивая острой печеночной недостаточностью. Преобладающее большинство побочных реакций печени происходят с 5-90 дней после последнего приема препаратов-индукторов. Исследованиям вопросов лекарственных поражений печени посвящено много научных работ, но у врачей клинической практики по-прежнему остается множество нерешенных вопросов, связанных с корректной диагностикой и лечением лекарственных поражений печени. Этому способствуют прежде всего бесконтрольное назначение и прием фармацевтических препаратов, «мода» на биологически активные добавки, что в своём исходе формирует развитие полипрагмазии и, соответственно, потенцирование гепатотоксичности препаратов.

Ключевые слова: лекарственное поражение печени, гепатотоксичность, гепатотропность, идиосинкразия.

Для ссылки: Молостцова А.Ф., Хабирова Г.И., Харисова Ю.И., Салимова Л.М. Лекарственные поражения печени - современный взгляд на актуальную проблему // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.5. - С.107-115. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).107-115.

DRUG-INDUCED LIVER INJURY - MODERN VIEW ON THE CORRECT PROBLEM

MOLOSTVOVA ALSU F., ORCID ID: 0000-0001-6996-9985; Assistant of professor of the Department of Internal medicine, Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerov str., 49, tel.: +7-904-672-81-19, e-mail: alsuvesna@mail.ru

KHABIROVA GUZEL I., ORCID ID: 0000-0002-5355-9372; student, Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerov str., 49, tel.: +7-987-219-94-81, e-mail: guzelkah24@gmail.com

KHARISOVA YULIA I., ORCID ID: 0000-0002-1053-5100; student, Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerov str., 49, tel.: +7-958-279-57-95, e-mail: femirayan@gmail.com

SALIMOVA LILIYA M., ORCID ID: 0000-0003-4186-6049; assistant of professor of the Department of Internal medicine, Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerov str., 49, tel.: +7-927-246-40-59, e-mail: calimova.lili@gmail.com

Abstract. Introduction. The high prevalence, variability of clinical manifestations, limited knowledge about the mechanisms of toxicity, the complexity of diagnosis makes drug-induced liver injury one of the unsolved problems in clinical medicine. The expansion of the pharmaceutical market, the growth in the number of uncontrolled medications put forward drug-induced liver damage in a number of urgent problems not only for hepatologists, but also for doctors of other specialties. **Aim.** Review of current scientific publications devoted to the study of drug-induced liver damage. **Material and methods.** A search and subsequent analysis of scientific publications devoted to the study of the issue of diagnosis and treatment of drug-induced liver lesions, published on the databases: Unpaywall, PubMed, eLibrary, CyberLeninka, MedLine, was carried out. **Results and discussion.** The article presents up-to-date data on the pathogenesis of occurrence, classification features, principles of diagnosis and treatment of drug-induced liver lesions. Pharmaceuticals that most commonly cause drug-induced liver injury are listed. **Conclusion.** Drug-induced liver injury covers a wide range of clinical conditions, ranging from mild abnormalities in biochemical parameters to acute liver failure. The vast majority of adverse liver reactions occur from 5-90 days after the last dose of inducer drugs. Many scientific papers have been devoted to the study of drug-induced liver injury, but clinical practitioners still have many unresolved issues related to the correct diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. This is facilitated primarily by the uncontrolled prescription and

intake of pharmaceuticals, the «fashion» for biologically active additives, which in its outcome forms the development of polypharmacy and, accordingly, the potentiation of hepatotoxicity of drugs.

Key words: drug-induced liver injury, hepatotoxicity, idiosyncrosis, hepatotropism, idiosyncrasy.

For reference: Molostova AF, Khabirova GI, Kharisova YI, Salimova LM. / Drug-induced liver injury - modern view on the correct problem. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022.15(5):107-115. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(5).107-115.

Введение. Лекарственное поражение печени (ЛПП) представляет собой повреждение печени, вызванное всеми типами фармакологических препаратов, в том числе лекарственными средствами растительного происхождения и биологическими добавками к пище, которое развивается в период в среднем от 5 до 90 дней от начала приема препарата [1,2,3]. По данным источников литературы и интернет-ресурсов, лекарственное повреждение печени является лидером среди патологий печени, становясь ведущей причиной трансплантации печени в США и Европе [4]. В настоящее время в следствие высокой доступности лекарственных препаратов (ЛП) и ростом объема фармацевтического рынка прослеживается четкая тенденция к росту количества случаев ЛПП в России и во всем мире. Согласно статистике по данным глобальной базы данных VigiBase Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) количество неблагоприятных реакций на лекарства увеличилось на 18% только за период 2015-2016 года, что говорит о необходимости принятия мер, направленных на улучшение качества диагностических и лечебных мероприятий относительно лекарственных поражений печени [5].

Цель. Проанализировать научные публикации, посвященные изучению вопроса лекарственных поражений печени. Выделить основные факторы риска, звенья патогенеза повреждения печени при приеме фармацевтических средств. Изучить основные принципы диагностики и лечения лекарственных поражений печени.

Материалы и методы. Был проведен поиск и последующий анализ научных публикаций, посвященных изучению вопроса диагностики и лечения лекарственных поражений печени, опубликованных на базах данных: Unpaywall, PubMed, eLibrary, КиберЛенинка, MedLine.

Результаты и их обсуждение. Согласно данным, полученным из работ зарубежных авторов, ЛПП встречаются у 10–20 из 100 000 пациентов, принимающих лекарственные средства [6,7]. Известно, что прием лекарственных средств является причиной желтухи у 2–5 % госпитализированных пациентов [7,10]. К тому же, ЛПП служат причиной 11 % случаев острой печеночной недостаточности [8], становясь причиной более 40 000 смертей в год [9]. Однако, «истинная» распространенность лекарственных поражений печени остается и, по-видимому, останется неизвестной, в клинической практике этот диагноз формулируется неоправданно редко [10]. Данное мнение подтверждается следующими причинами: отсутствием у пациента желаяния сообщать о применении некоторых лекарственных средств. (антидепрессантов, нейролептиков, средств для повышения потенции и др.); документально неподтвержденные ятрогенные за-

болевания; ложная трактовка весьма разнообразной клинической симптоматики [10].

Наиболее часто возникновение ЛПП регистрируется после приема противотуберкулезных, антибактериальных препаратов, анальгетиков, гормональных, цитостатических, гипотензивных и антиаритмических средств. В 60 % всех случаев причинными факторами ЛПП являлись прием антибиотиков и противосудорожных препаратов. Лидирующее место по частоте возникновения ЛПП среди нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) занимают диклофенак и нимесулид, в группе антибиотиков – амоксициллина клавуланат. Существенный вклад в рост случаев возникновения ЛПП внесла пандемия Новой коронавирусной инфекции COVID-19, в период которой возросла доля применения антибактериальных и противовирусных лекарственных препаратов [11].

Выделяют несколько вариантов классификаций ЛПП: в зависимости от патогенеза, клинико-лабораторных, морфологических признаков и степени тяжести.

По патогенетическим механизмам выделяют следующие типы повреждения при ЛПП:

-Тип А, механизмом которого является прямое повреждение клеточных структур с последующим развитием некроза и /или жировой дистрофии печени. Для типа А характерны следующие черты: дозозависимый эффект, короткий латентный период. Препаратами, вызывающими прямое токсическое поражение печени являются: парацетамол, аспирин, тетрациклины, амиодарон, эстрогены, анаболические гормоны, меркаптопурин, метотрексат, полусинтетические пенициллины [12,13].

-Тип В, механизмом которого является не прямое (идиосинкразическое) повреждение печени. Для идиосинкразического варианта ЛПП не является характерным дозозависимый эффект, латентный период может продолжаться от нескольких дней до нескольких месяцев. Данный тип повреждения зависит от индивидуальных генетических особенностей пациента. Данный тип характеризуется образованием гепатотоксических метаболитов в реакциях I или II фазы или развитием идиосинкразии - индивидуальной гиперчувствительности. К препаратам, вызывающим идиосинкразическое поражение печени, относятся: эритромицин, изониазид, галотан, хлорпромазин [14].

По клинико-лабораторным признакам выделяют три вида ЛПП:

-Гепатоцеллюлярный вид, характерной чертой которого является увеличение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 2 раза в сравнении с верхней границей нормы (N) или соотношением АЛТ/щелочной фосфатазы (ЩФ) > 5. Тяжелое повреждение печени с летальными исходами (по данным статистики: 0,7–1,3 случая на 100 тыс. пациентов) на-

блюдается в случаях сочетания гепатоцеллюлярного типа ЛПП с гипербилирубинемией. Течение гепатоцеллюлярного типа ЛПП, как правило, острое.

-Холестатический вид, при котором наблюдается увеличение активности ЩФ > 2N или соотношением АЛТ/ЩФ < 2. Заболевание имеет хроническое течение.

-Смешанный вид, для которого характерно повышение активности АЛТ > 2N и соотношение 2 < АЛТ/ЩФ и < 5. Характерно хроническое течение.

По морфологической картине ЛПП делят на:

Стеатоз;
Гепатит;
Фиброз
Цирроз;
Сосудистые, опухолевые и комбинированные поражения.

По степени тяжести ЛПП выделяют следующие категории повреждения: легкое, умеренное, тяжелое и фатальное повреждения печени. В 2011 году была предложена классификация G.P. Aithal et al, разделяющая ЛПП на категории по степени тяжести (Таблица 1) [15].

Таблица 1

Классификация ЛПП по степени тяжести (по G.P. Aithal и соавт., 2011)

Table 1

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

Категория	Степень тяжести	Определение
1	Легкая	Увеличение активности АЛС или ЩФ, уровень общего билирубина < 2 верхнего предела нормы (ВПН)
2	Умеренная	Увеличение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина ≥ 2 ВПН, клинические симптомы
3	Тяжелая	Увеличение активности АЛС или ЩФ, общего билирубина ≥ 2 ВПН и одно из нижеследующего: МНО* ≥ 1,5; асцит или энцефалопатия; недостаточность второго органа после печени вследствие ЛПП
4	Фатальная или требующая трансплантации	Смерть или трансплантация печени в качестве ее альтернативы.

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

Вероятность возникновения ЛПП находится в прямой зависимости от взаимодействия следующих факторов: потенциала гепатотоксичности лекарственного средства, индивидуальных генетических особенностей, коморбидности пациента и факторов окружающей среды [16].

Генетические факторы. Основными факторами развития идиосинкразического типа повреждения печени при приеме фармацевтических средств считаются генетические факторы. В ходе генетических исследований было установлено, что в развитии ЛПП основную роль играют локусы главного комплекса гистосовместимости (HLA) хромосомы 6 [17]. Генетический потенциал фармацевтического препарата реализуется путём презентации активного метаболита на мембранах антигенпредставляющих клеток и последующим синтезом провоспалительных цитокинов [17,18].

Возраст. В настоящее время нет убедительных сведений о том, что пожилой возраст повышает

риск возникновения ЛПП. Предположительно, более частое развитие ЛПП у пожилых связано с полипрагмазией. [19].

Пол. Проведённые исследования доказали, что независимым фактором риска гепатоцеллюлярного варианта ЛПП с развитием фульминантной печеночной недостаточности является женский пол [19,20].

Раса. Исследования, проведенные Fontana R.J et al показали, что риск возникновения ЛПП, потребовавших трансплантации печени у представителей монголоидной расы выражен в большей степени, у представителей негроидной расы ЛПП имеют хроническое течение [21].

Фоновые заболевания и индивидуальные особенности метаболизма. В таблице 2 представлены чаще всего встречаемые коморбидные состояния и оказываемое ими влияние на риск развития ЛПП на фоне приема фармацевтических средств [22].

Таблица 2

Коморбидные состояния и риск развития ЛПП (по И.Е. Байковой и И.Г. Никитину, 2009)

Table 2

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

Фактор	Лекарственный препарат	Влияние
Анамнез других лекарственных реакций	Изофлуран, галотан, энфлуран, эритромицин, диклофенак, ибупрофен, сульфаниламиды, тиапрофеновая кислота, ингибиторы циклооксигеназы-2	Перекрестная чувствительность встречается редко
Злоупотребление алкоголем	Парацетамол	Более низкие пороговые дозы, неблагоприятный прогноз
	Изониазид, метотрексат	Повышенный риск повреждения печени, фиброз печени
Ожирение	Галотан, троплитазон, тамоксифен, метотрексат	Повышенный риск повреждения печени, фиброз печени

Фактор	Лекарственный препарат	Влияние
Голодание	Парацетамол	Повышенный риск гепатотоксичности
Фоновое заболевание печени	Противотуберкулёзные препараты, ибупрофен	Повышенный риск повреждения печени у лиц с хроническими гематитами В и С
Сахарный диабет	Метотрексат	Повышенный риск фиброза печени
ВИЧ/СПИД	Сульфаниламиды	Повышенный риск развития гиперчувствительности
Хроническая болезнь почек	Тетрацилин, метотрексат	Повышенный риск развития повреждения печени и фиброз печени
Трансплантация	Азатиоприн, тиогуацин, бусульфан	Повышенный риск сосудистой токсичности

Известно, что при хроническом употреблении алкоголя реакции гепатотоксичности возникают при более низких дозах приема ряда лекарственных средств, так, прием парацетамола, изониазида, никотинамида, метотрексата часто может стать причиной ЛПП [23]. Немаловажную роль в развитии ЛПП занимает как ожирение, так и голодание. Известно, что прием метотрексата и тамоксифена при ожирении может стать дополнительным фактором риска стеатогепатита и фиброза печени. Сахарный диабет не является самостоятельным фактором риска развития ЛПП, но способствует хронизации заболеваний печени, при возникновении таковых, и повышает вероятность летального исхода [24].

Взаимодействия лекарственных средств. Вероятность развития ЛПП повышается при полипрагмазии. Потенциал гепатотоксичности фармацевтического препарата возрастает в случае метаболизма посредством системы цитохрома Р450 (СУР) или при участии мембранных белков-переносчиков [25]. Исследование Абајо F.J et al выявило возникновение повышенного риска ЛПП при комбинации двух и более потенциально гепатотоксических препаратов [26].

Патогенез развития ЛПП. ЛПП характеризуется наличием нескольких механизмов гепатотоксичности: это вмешательство в гепатоцеллюлярные

белки-транспортёры (полипептиды, транспортирующие органические анионы), повреждение насосных систем транспорта желчи или нарушение опосредованного ядерными рецепторами процесса регуляции метаболизма и транспорта лекарств в гепатоцитах [27]. Так же в развитии ЛПП решающую роль играют иммунные механизмы гепатотоксичности. Существует два возможных пути развития ЛПП, учитывая особенности метаболизма пациента. Первый путь— стимуляция врожденной иммунной системы посредством воздействия на Toll-подобные рецепторы (TLR) антигенпредставляющих клеток с последующим воздействием на гепатоциты. Второй путь заключается в развитии опосредованной антителами против гепатоцитов иммуновоспалительной реакции, которая получила название «сигнал гипотетической опасности» [28].

На рисунке 1 дано схематическое представление субтоксического повреждения гепатоцита в ответ на умеренную дозу препарата. В результате метаболизма в гепатоцитах, происходит активация клеток Купфера молекулой фармацевтического препарата, что в дальнейшем приводит к синтезу факторов воспаления, поддерживающих длительный воспалительный ответ. Длительный процесс воспаления приводит к апоптозу, активация клеток Ito, и фиброзу [29].

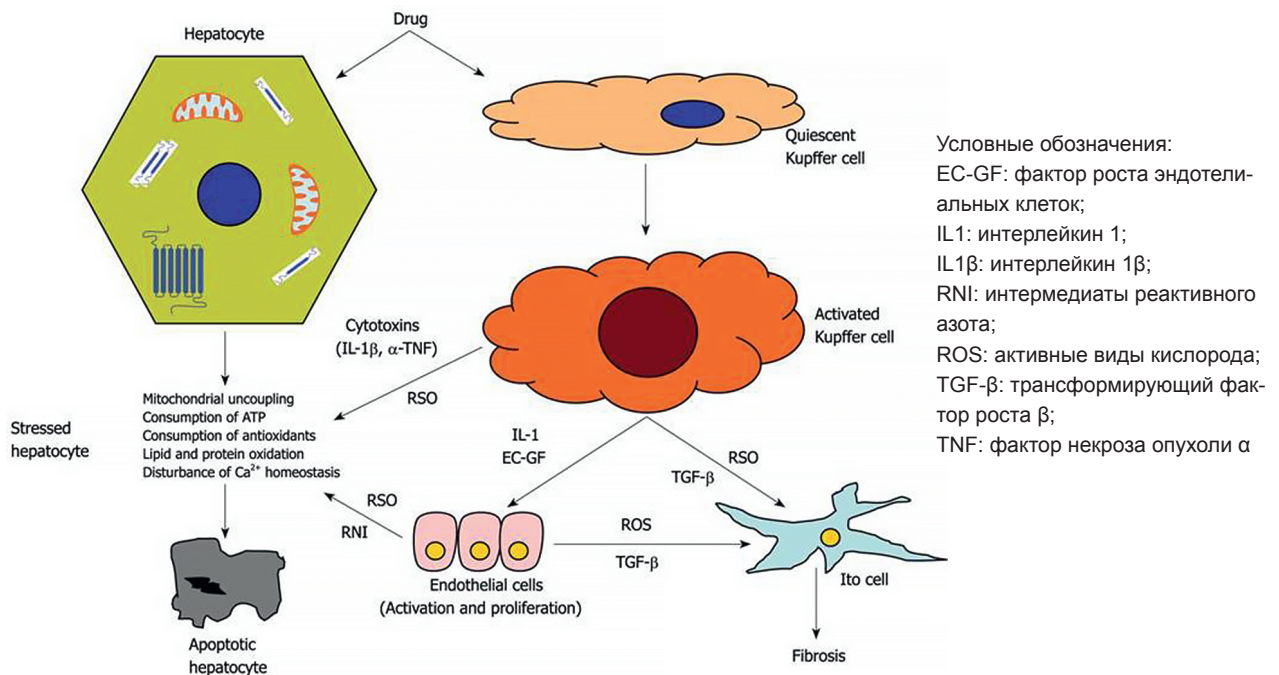


Рисунок 1. Схема субтоксического повреждения гепатоцита в ответ на умеренную дозу препарата [29]

Figure 1. Figure of subtoxic damage to the hepatocyte in response to a moderate dose of the drug [29]

Клиническая картина ЛПП. Клиническая картина ЛПП варьируется от незначительных изменений в показателях аминотрансфераз с отсутствием симптоматики, до развития молниеносных гепатитов и циррозов. Гепатоцеллюлярное повреждение печени характеризуется увеличением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Высокий уровень ЩФ и билирубина свидетельствует о холестатическом варианте ЛПП. Клинические проявления ЛПП напоминают широкий круг заболеваний печени, среди которых: острые гепатиты, стеатогепатит, сосудистые поражения печени, холестаза, острую печеночную недостаточность и другое. При приеме цитостатиков, антидепрессантов, антиаритмических средств, часто клиника ЛПП сочетается с болевым, интоксикационным синдромом, развитием желтухи, что в последствии становится одной из главных причин неправильной диагностики и постановки некорректного диагноза [30,31].

Принципы диагностики. ЛПП - диагноз исключения, поэтому требуется проведение всего спектра исследований, направленных на дифференциальную диагностику с другими патологиями.

Согласно рекомендациям Международной рабочей группой экспертов, ЛПП можно подозревать при наличии одного из изменений на фоне приема лекарственного средства:

- повышение активности АЛТ >2ВГН (верхней границы нормы);
- или повышение уровня связанного билирубина > 2ВГН;
- или сочетание повышения активности АСТ, ЩФ и уровня общего билирубина (один из показателей > 2ВГН).

Не следует забывать о наличии фоновых заболеваний печени, которые могут стать причиной изменения биохимических маркеров повреждения печени [32]. На рисунке под номером 2 отображен алгоритм действий при подозрении на ЛПП, предложенный рекомендациями AGG в 2014 году [33].

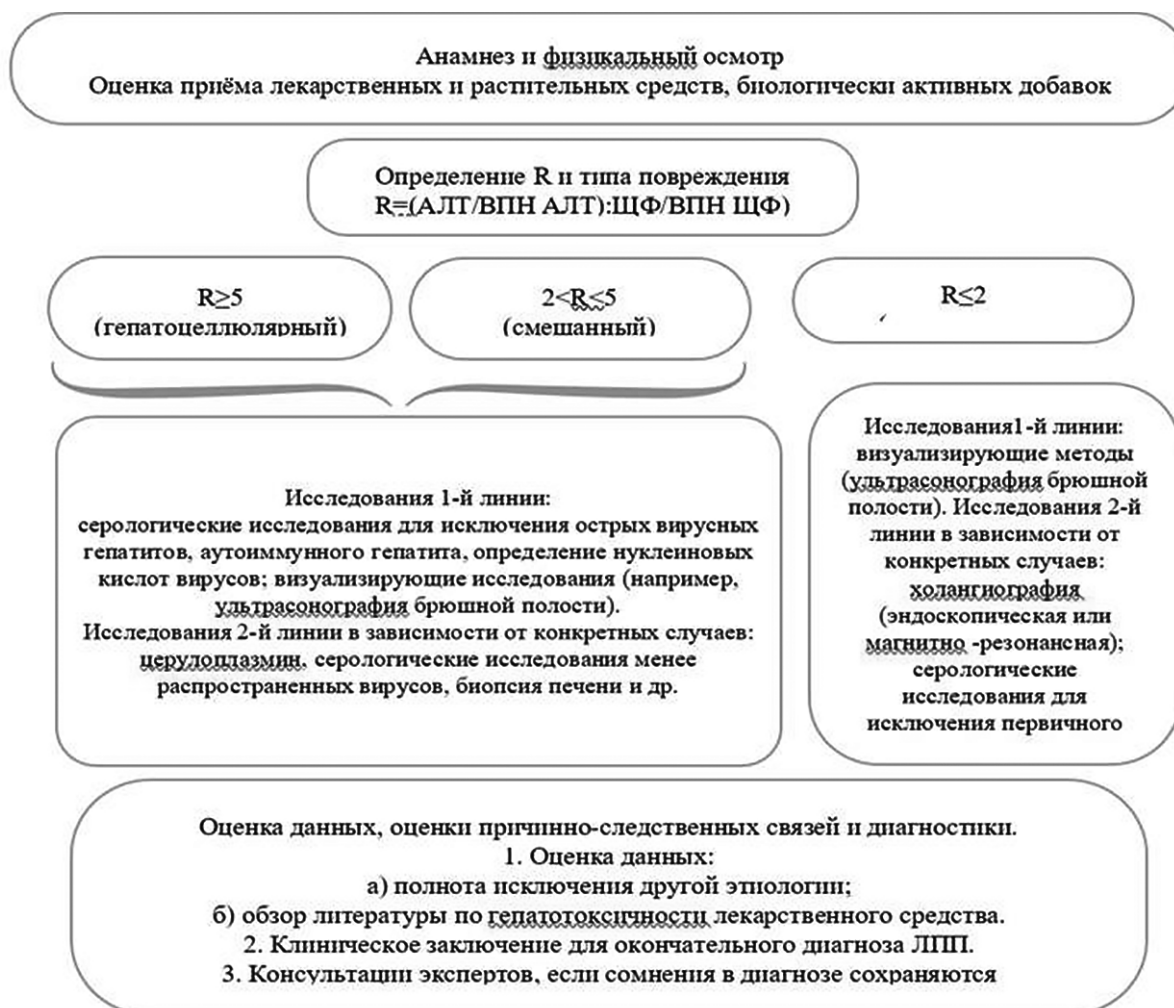


Рисунок 2. Алгоритм действий при подозрении на ЛПП [33]

Figure 2. Algorithm of actions in case of suspected DILI [33]

Для оценки причинно-следственной связи между повреждением печени и приемом фармацевтического средства под эгидой CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences) была

предложена шкала RUCAM. Последнее обновление данной шкалы было опубликовано в 2016 году [34]. Шкала позволяет провести оценку взаимосвязи поражения печени с приемом определённого фарма-

цветического средства для гепатоцеллюлярного и холестатического типов поражения печени. Шкала RUCAM включает следующие критерии оценки: временной промежуток между возникновением заболевания и началом терапии лекарственным средством (ЛС); характер течения заболевания после отмены препарата; присутствие факторов риска у пациента, которые могут оказать влияние на возникновение ЛПП; прием других потенциально гепатотоксических фармакологических препаратов; наличие других возможных причин заболевания печени; известная потенциальная гепатотоксичность предполагаемого препарата; реакция на повторный приём предполагаемого препарата. Каждому признаку соответствует определённое количество баллов, которые в последствии суммируются. Исходя от количества набранных баллов производится оценка причинно-следственной связи между приемом фармацевтического средства и развитием ЛПП. При сумме набранных баллов 1-2 связь будет маловероятная, возможная - при сумме 3-5 баллов, вероятная - при сумме 6-8 баллов, весьма высоковероятная - при сумме баллов 9 и более. При результате менее 0 баллов возможная связь между приемом фармацевтического средства и ЛПП исключается [1,35]. При подозрении, что в развитии ЛПП играют роль несколько одновременно применяемых фармацевтических средств, причинно-следственная связь оценивается по шкале RUCAM индивидуально для каждого фармацевтического средства. Клинические рекомендации для врачей: «Лекарственные поражения печени» под редакцией Ивашкина В.Т и соавторов позволят подробнее ознакомиться с данной шкалой [1].

Факт наличия побочной реакции на тот или иной фармацевтический препарат, ставшей причиной ЛПП, должен отражаться в истории болезни с указанием подозреваемого или причинного ЛС. Так же пациенту необходимо выдать медицинский документ, в котором будет описание побочной реакции и этиологического фактора. Помимо записи в истории болезни информация о нежелательной по-

бочной реакции должна направляться на сайт Росздравнадзора по адресу: pharm@roszdravnadzor.ru, в форме заполненного извещения [1].

Данные меры применяются для сведения к минимуму риска повторных неблагоприятных последствий в ответ на прием причинного фармацевтического средства [1].

Лечение. Первоначально необходимо прекратить введение гепатотоксичного препарата или сократить его дозировку при невозможности его отмены [2].

Следуя рекомендациям управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) от 2009 года, можно выделить следующие показания к обязательной отмене фармацевтического препарата:

- увеличение активности АЛТ или АСТ > 8 верхней границы нормы (ВГН);
- увеличение активности АЛТ или АСТ > 5 ВГН свыше 2 недель;
- увеличение активности АЛТ или АСТ > 3 ВГН в сочетании со следующими симптомами: слабость, тошнота, рвоты (интоксикационный синдром) более или болезненности при проведении пальпации в правом верхнем квадранте живота (болевой синдром), лихорадки, сыпи и/или эозинофилии (>5 %) [36,37].

Амбулаторно проводят лечение больных с ЛПП легкой и умеренной степенью тяжести. Госпитализация показана при тяжелом течении ЛПП с развитием печеночно-клеточной недостаточности, выраженной клинической симптоматикой (рвота, обезвоживание, кровотечения, признаки печеночной энцефалопатии), с неблагоприятным прогнозом [38].

Пока не существует универсальных препаратов-антидотов, которые могли бы эффективно использоваться в лечении любых форм ЛПП, поэтому в зависимости от индуцировавшего ЛПП препарата терапия подбирается индивидуально.

В таблице 3 представлена тактика ведения пациентов с ЛПП в зависимости от причинного фармацевтического препарата [1].

Подбор лечения и дозы препарата в зависимости от этиологии ЛПП

Таблица 3

Selection of treatment and dose of the drug depending on the etiology of drug-induced liver damage

Table 3

Препарат-индукцент	Препарат для терапии	Рекомендуемая схема приёма
Парацетамол	N-ацетил L-цистеин	1.Пероральный 72-часовой режим: насыщающая доза 140 мг/кг, далее 70 мг/кг каждые 4 часа (до 72 ч); 2.Внутривенный 21-часовой режим: насыщающая 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.
Вальпроевая кислота	L-карнитин	Индивидуально
Лефлуномид	Холестирамин	В среднем 11 дней по 8 г 3 раза в день
Аутоиммуноподобный фенотип ЛПП	Глюкокортикостероиды (преднизолон)	Перорально, 20–40 мг преднизолона в день с последующим постепенным снижением дозы после нормализации биохимических показателей в течение 6 мес. (при онкологической терапии дозировка определяется индивидуально)
Доцетаксел, эрлотиниб, гемцитабин, иматиниб, иринотекан, паклитаксел, сорафениб, топотекан, винорелбин	Ремаксол	Индивидуально, в зависимости от онкологической патологии и проводимой на фоне химиотерапии

Режим химиотерапии FOLFOXIV (оксалиплатин, лейковорин, 5-фтор- урацил)	S-аденозил L-метионин,, SAdMe	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)
Четыреххлористый углерод, ацетаминофе- н, D-галактозамин, конкавалин А, статины, противотуберкулезные препараты	Бициклол	Индивидуально в зависимости от патологии
Холестатический тип ЛПП	УДХК	Перорально, 13–15 мг/кг в сутки в 2–3 приема. Возможен длительный многомесячный прием до разрешения явлений холестаза
Токсические гепатиты (парацетамол, индометацин, тетрациклин и др.)	Эссенциальные фосфолипиды	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.
Барбитурат, бензодиазепин	L-орнитина L-аспартат	Внутривенно, обычно 20г (4 ампулы), при печеночной энцефалопатии, в зависимости от степени тяжести состояния – до 40г (8 ампул) в сутки; максимальная скорость инфузии – 5 г/ч. Перорально по 1 пакетик гранулята, предварительно растворенного в 200 мл жидкости, 2–3 раза в сутки

В клинических рекомендациях 2020 года, помимо перечисленных выше ЛП, рекомендуются L-орнитина L-аспартат, таурин, гидролизаты плаценты человека [39]. Так, применение L-орнитина L-аспартата рекомендовано при осложнении ЛПП печеночной энцефалопатией [38]. Анализ международных исследований, посвященных изучению группы лекарств для печени, продемонстрировал эффективность L-орнитина L-аспартат при отравлении психотропными средствами (барбитурат, бензодиазепин) [40]. Таурин обладает мембраностабилизирующими, антиоксидантными и гепатопротекторными свойствами. Его применение рекомендовано для профилактики и лечения Сур2Е1-ассоциированных повреждений печени, при передозировке парацетамола [40]. Так же, согласно данным Королевой М.В., применение таурина в дозировке 1000 мг/сут в течении месяца показано для профилактики развития ЛПП у пациентов, получающих противотуберкулезную терапию [41]. Активно ведутся исследования по применению гидролизата плаценты при ЛПП, возникших при лечении вирусных гепатитов В и С, остром отравлении парацетамолом [42-46].

При отсутствии эффекта от всех проводимых лечебных мероприятий при остром и подостром течении ЛПП, декомпенсации цирроза печени единственным способом спасения жизни пациента остается трансплантация печени [1,2].

Заключение. Важность проблемы лекарственных поражений печени трудно переоценить. Несмотря на большое количество научных трудов, посвященных изучению вопросов патогенеза, диагностики и лечения ЛПП, на сегодняшний день остается актуальной проблема постановки правильного диагноза при ЛПП, что может быть связано с полипрагмазией, наличием коморбидных состояний, которые могут маскировать изменения в биохимических тестах крови, отсутствием тщательного сбора анамнестических данных, в частно-

сти лекарственного анамнеза и сопутствующих заболеваний, игнорирование клиницистами важности диагностических шкал, в частности шкалы CIOMS/RUCAM. Важным условием положительного исхода в случае ЛПП является своевременная постановка правильного диагноза, отмена причинного фармацевтического средства и правильный подбор терапии. Зачастую единственным способом сохранения жизни пациента остается трансплантация печени.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

Литература/References.

- Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) // Российский журнал гастроэнтерологов, гепатологов и колопроктологов. – 2019. – Т.29, вып.1. – С.101–131. [Ivashkin VT, Baranovskij AYU, Rajhel'son KL et al. Lekarstvennye porazheniya pecheni (klinicheskie rekomendacii dlya vrachej) [Drug-induced liver injury (clinical recommendations for physicians)]. Rossijskij zhurnal gastroenterologov, gepatologov i koloproktologov [Russian journal of gastroenterologists, hepatologists and coloproctologists]. 2019; 29(1): 101–131. (in Russ)] DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-13
- Yu YC, Mao YM, Chen CW, et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. Hepatol Int. 2017;11(3): 221-241. DOI:10.1007/s12072-017-9793-2
- Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Пиксина Г.Ф., Павлеева Е.Е. Лекарственные поражения печени в практике врача первичного звена (обзор клинических рекомендаций) // Медицинский алфавит. – 2020. – №21 – С.58–68. [Ostroumova OD, Borisova EV, Piksina GF, Pavleeva EE. Lekarstvennye

- porazheniya pecheni v praktike vracha pervichnogo zvena (obzor klinicheskikh rekomendacij) [Drug-induced liver injury in the practice of a primary care physician (review of clinical guidelines)]. *Medicinskij alfavit* [Medical alphabet]. 2020; 21: 58-68. (In Russ.) DOI: 10.33667/2078-5631-2020-21-58-68
4. Губергриц Н.Б., Беляева Н.В., Клочков А.Ю., и др. Лекарственное поражение печени: от патогенеза к лечению // Вестник панкреатического клуба. – 2020. – Т. 46, вып.1. – С.72-80. [Gubergric NB, Belyaeva NV, Klochkov AYU, et al. Lekarstvennoe porazhenie pecheni: ot patogeneza k lecheniyu [Drug-induced liver injury: from pathogenesis to treatment] *Vestnik pankreaticheskogo kluba* [Herald of Pancreatic Club]. 2020;46(1): 72-80. (In Russ.)] DOI: 10.33149/vkp.2020.01.1
 5. 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>
 6. Bjornsson ES, Bergmann OM, Bjornsson HK, et al. Incidence, presentation and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013; 144(7): 1419-1425. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.006
 7. 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. DOI:10.1016/j.taap.2014.01.017
 8. Lo Re V 3rd, Haynes K, Forde KA. 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): 2360-2368. DOI:10.1016/j.cgh.2015.06.020
 9. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37 (1): 3–17. DOI:10.1111/apt.12109
 10. Буеверов А.О., Буеверова Е.Л. Эволюция представлений о лекарственных поражениях печени. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2019 – Вып.163, №3 – С. 89–96. [Bueverov AO, Bueverova EL. Evolyuciya predstavlenij o lekarstvennyh porazheniyah pecheni [The evolution of ideas about medicinal liver damage] *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2019; 163(3): 89-96. (In Russ.)] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-89-96
 11. Grattagliano I, Bonfrate L, Diogo CV, et al. Biochemical mechanisms in drug-induced liver injury: certainties and doubts. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(39): 4865-4876. DOI:10.3748/wjg.15.4865
 12. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть1) // Трансплантология. 2011-№1 - С.13-21. [Galimova SF. Lekarstvennye porazheniya pecheni (chast'1) [Drug-induced lesions of the liver (part 1)] *Transplantologiya* [Transplantology]. 2011; 1: 13-21. (in Russ.)] DOI:10.23873/2074-0506-2011-0-1-13-21
 13. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (Часть 2-я) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014 –№1 – С.21–28. [Galimova SF. Lekarstvennye porazheniya pecheni (Chast' 2-ya) [Drug-induced lesions of the liver (part 2)] *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2014; 1: 21–28 (in Russ.)] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21593432>
 14. Логинов А.Ф., Буторова Л.И., Логинов В.А. Лекарственные поражения печени: диагностика, лечение // ПМЖ. Гастроэнтерология. 2016 – 11 - С.721–727. [Loginov AF, Butorova LI, Loginov VA. Lekarstvennye porazheniya pecheni: diagnostika, lechenie [Drug-induced liver injury: diagnosis, treatment]. *RMZh. Gastroenterologiya* [BC. Gastroenterology]. 2016; 11: 721–727. (in Russ)] <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26376307>
 15. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ et al. Review. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 89(6): 806–815. DOI:10.1038/clpt.2011.58
 16. Delemos AS, Foureau DM, Jacobs C et al. Drug-induced liver injury with autoimmune features. *Semin Liver Dis*. 2014; 34(2): 194–204. DOI:10.1055/s-0034-1375959
 17. Chen M, Suzuki A, Borlak J, et al. Drug-induced liver injury: interactions between drug properties and host factors. *J Hepatol*. 2015; 63 (2):503–514. DOI:10.1016/j.jhep.2015.04.016
 18. Stephens C, Andrade RJ, Lucena MI. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2014; 14 (4): 286–292. DOI:10.1097/ACI.0000000000000070
 19. Lucena MI, Andrade RJ, 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): 2001–2009. DOI: 10.1002/hep.22895
 20. Reuben A, Koch DG, Lee WM; Group ALFS. Drug-induced acute liver failure: Results of a U. S. multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2010; 52 (6): 2065–2076. DOI:10.1002/hep.23937
 21. Fontana RJ, Hayashi PH, Gu J et al. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. *Gastroenterology*. 2014; 147 (1): 96–108. DOI:10.1053/j.gastro.2014.03.045
 22. Байкова И.Е., Никитин И.Г. Лекарственное поражение печени // ПМЖ. 2009 – 1 – С. 4–10. [Bajkova IE, Nikitin IG. Lekarstvennoe porazhenie pecheni [Drug-induced liver injuries]. *RMZh* [RMJ]. 2009; 1: 4–10 (In Russ.)]. https://www.rmj.ru/articles/bolezni_organov_pishchevareniya/Lekarstvennoe_porazhenie_pecheni
 23. Andrade RJ, Lopez-Ortega S, Lopez-Vega MC et al. Idiosyncratic drug hepatotoxicity: a 2008 update. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2008; 1 (2): 261–76. DOI:10.1586/17512433.1.2.261
 24. Ortega-Alonso A, Stephens C, Lucena MI, Andrade RJ. Case characterization, clinical features and risk factors in drug-induced liver injury. *Int Mol Sci*. 2016; 17 (5): 714. DOI:10.3390/ijms17050714
 25. Sim SC, 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: 251–259. DOI:10.1007/978-1-62703-321-3_21
 26. Abajo FJ de, Montero D, Madurga M, Garcia Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2004; 58 (1): 71–80. DOI:10.1111/j.1365-2125.2004.02133.x
 27. Lemasters JJ, Qian T, Bradham CA et al. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of necrotic and apoptotic cell death. *J Bioenerg Biomembr*. 1999; 31 (4): 305–319. DOI:10.1023/a:1005419617371
 28. 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. DOI:10.1111/liv.12988

29. Grattagliano I, Bonfrate L, Diogo CV et al. Biochemical mechanisms in drug-induced liver injury: Certainties and doubts. *World J Gastroenterol* 2009; 15(39): 4865-4876. DOI: 10.3748/wjg.15.4865
30. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – №2 (174) – С.24-59. [Lazebnik LB, Golovanova EV, Hlynova OV, et al. Lekarstvennyye porazheniya pecheni (LPP) u vzroslykh [Drug-induced liver injury (DILI) in adults]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2020; 2 (174): 29–54. (in Russ)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54
31. Полунина Т.Е. Лекарственные поражения печени // РМЖ. Медицинское обозрение. -2018. - №7 (I). С.7-12. [Polunina TE. Lekarstvennyye porazheniya pecheni [Drug-induced liver injury]. *RMZh. Meditsinskoye obozreniye* [RMJ. Medical Review]. 2018; 7 (1): 7-12. (In Russ.)]. https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Lekarstvennyye_povregdheniya_pecheni
32. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Review. Clin.Pharmacol. Ther.* 2011; 89 (6): 806–815. DOI:10.1038/clpt.2011.58
33. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109 (7): 950–66. DOI:10.1038/ajg.2014.131
34. Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci.* 2015; 17 (1): 14. DOI:10.3390/ijms17010014
35. Yu YC, Mao YM, Chen CW, et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol Int.* 2017;11(3):221-241. DOI:10.1007/s12072-017-9793-2
36. Food and Drug Administration. Guidance for industry drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. July 2009. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM174090.pdf>. Accessed by May 08, 2016
37. Krenzelok EP. 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): 784–789. DOI: 10.1080/15563650903232345
38. Zhu SS, 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): 136–138.
39. 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): 189–197. DOI:10.1016/j.taap.2014.01.017
40. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеенко С. А. и др. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. - №12.- С. 3–23. [Lazebnik LB, Golovanova EV, Alekseenko SA et al. Rossijskij konsensus «Giperammoniemii u vzroslykh» [Russian Consensus “Hyperammonemia in Adults”]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2019; 12: 3–23. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-172–12–3–23
41. Горещкая М. В., Шейбак В. М. Гепатопротекторные свойства таурина при интоксикации парацетамолом // Известия Национальной академии наук Белоруссии. - 2013. - № 3. - С. 96–101. [Goretskaya MV, Sheybak VM. Gepatoprotekturnye svojstva taurina pri intoksikacii paracetamolom [Hepatoprotective properties of taurine in paracetamol intoxication]. *Izvestiya Nacional'noj akademii nauk Belorussii* [News of the National Academy of Sciences of Belarus]. 2013; 3: 96–101(In Russ.)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23923904>
42. Королева М. В. Фармакоэпидемиологическая и клинико-лабораторная характеристика лекарственно-индуцированного поражения печени при туберкулезе // Журнал Инфектологии. - 2015 - Т. 7, №4. – С.44-50. [Koroleva MV. Farmakoepidemiologicheskaya i kliniko-laboratornaya harakteristika lekarstvenno-inducirovannogo porazheniya pecheni pri tuberkuleze [Pharmaco-epidemiological, clinical and laboratory characteristics of drug-induced liver injury in tuberculosis]. *Zhurnal Infektologii* [Journal Infectology]. 2015; 7(4):44-50 (In Russ.)]. DOI:10.22625/2072-6732-2015-7-4-44-50
43. Пальцев А. И. и др. Гепатозащитная роль гидролизата плаценты лаеннека в лечении больных с вирусно-паразитарными заболеваниями печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. - № 11. – С. 94–99. [Pal'cev AI i dr. Gepatozashchitnaya rol' gidrolizata placenty laenneka v lechenii bol'nykh s virusno-parazitarnymi zabolevanijami pecheni [Hepatoprotective role of Laennec placenta hydrolyzate in the treatment of patients with viral and parasitic liver diseases] *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2016; (11): 94–99. (In Russ.)]. <https://www.nogr.org/jour/article/view/330>
44. Минушкин О.Н., Максимов В.А., Пальцев А.И., и др. Рекомендации по применению гидролизата человеческой плаценты при заболеваниях печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. - № 12. – С. 75–77. [Minushkin ON, Maksimov VA, Pal'cev AI et al. Rekomendacii po primeneniyu gidrolizata chelovecheskoj placenty pri zabolevaniyah pecheni [Recommendations for the use of human placenta hydrolyzate in liver disease]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2016; 12: 75–77. (In Russ.)]. <https://www.nogr.org/jour/article/view/349>
45. Минушкин О. Н., Масловский Л. В., Зверков И. В. и др. «Лаеннек» в лечении некоторых заболеваний печени // Эффективная фармакотерапия. – 2008. - № 1. – С. 30–34. [Minushkin ON, Maslovskij LV, Zverkov IV et al. «Laennek» v lechenii nekotorykh zabolevanij pecheni [«Laennek» in the treatment of certain liver diseases]. *Effektivnaya farmakoterapiya* [Effective pharmacotherapy]. 2008; 1: 30–34. (In Russ.)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22778552>
46. Громова О. А., Торшин И. Ю., Минушкин О. Н., и др. Об эффективности и молекулярных механизмах действия препарата «Лаеннек» в лечении патологических состояний печени, связанных с отложением железа в печени // Медицинский журнал Дело Жизни. - 2015. – № 1(1). – С. 44–51. [Gromova OA, Torshin IYu, Minushkin ON et al. Ob effektivnosti i molekulyarnyh mekhanizmah dejstviya preparata «Laennek» v lechenii patologicheskikh sostoyanij pecheni, svyazannykh s otlozheniem zheleza v pecheni [On the effectiveness and molecular mechanisms of action of the drug «Laennek» in the treatment of pathological conditions of the liver associated with iron deposition in the liver]. *Medicinskij zhurnal Delo Zhizni* [The Medical Journal of Life]. 2015; 1 (1): 44–51. (In Russ.)]. <https://rhana.ru/upload/iblock/b7c/b7cadd4784b7389ee35d754cbb18b299.pdf>