

Научный обзор

УДК 616.36:615.065

DOI: 10.17816/pmj42358-74

ГЕПАТОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ (СОВЕЩАНИЕ ЭКСПЕРТОВ)

С.В. Оковитый^{1,2}, К.Л. Райхельсон^{2,3*}, В.А. Ахмедов⁴, Л.Г. Вологжанина⁵, О.А. Гладков⁶, В.Р. Гречишникова⁷, Т.А. Деева⁷, А.И. Долгушина⁸, М.С. Жаркова⁷, И.В. Козлова⁹, Э.А. Кондрашина², М.В. Маевская⁷, Н.В. Марченко^{2,10}, Е.В. Пазенко^{2,3}, И.Ю. Пирогова¹¹, В.А. Приходько¹, М.К. Прашнова², Л.В. Тарасова¹², И.Б. Хлынов¹³, О.В. Хлынова⁵

¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,

²Санкт-Петербургский государственный университет,

³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,

⁴Омский государственный медицинский университет

© Оковитый С.В., Райхельсон К.Л., Ахмедов В.А., Вологжанина Л.Г., Гладков О.А., Гречишникова В.Р., Деева Т.А., Долгушина А.И., Жаркова М.С., Козлова И.В., Кондрашина Э.А., Маевская М.В., Марченко Н.В., Пазенко Е.В., Пирогова И.Ю., В. А. Приходько, Прашнова М.К., Тарасова Л.В., Хлынов И.Б., Хлынова О.В., 2025

e-mail: kraikhelson@mail.ru

[Оковитый С.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0003-4294-5531; Райхельсон К.Л.* (контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины), ORCID: 0000-0002-8821-6142; Ахмедов В.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-7603-8481; Вологжанина Л.Г. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии № 1, ORCID: 0000-0003-3105-4645; Гладков О.А. – доктор медицинских наук, профессор, директор, главный внештатный специалист по химиотерапии Челябинской области, ORCID: 0000-0003-1367-2079; Гречишникова В.Р. – аспирантка, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-3851-626X; Деева Т.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологической химии Института цифрового биодизайна и моделирования живых систем, ORCID: 0000-0002-3126-141X; Долгушина А.И. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-2569-1699; Жаркова М.С. – кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ORCID: 0000-0001-5939-1032; Козлова И.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, ORCID: 0000-0002-5056-4504; Кондрашина Э.А. – кандидат медицинских наук, доцент научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ORCID: 0000-0002-0142-0264; Маевская М.В. – доктор медицинских наук, профессор, ORCID: 0000-0001-8913-140X; Марченко Н.В. – кандидат медицинских наук, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, врач-гастроэнтеролог амбулаторного центра трансплантологии, гепатологии и нефрологии, ORCID: 0000-0002-6738-6417; Пазенко Е.В. – кандидат медицинских наук, научный сотрудник Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ORCID: 0000-0002-7590-8932; Пирогова И.Ю. – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры общей врачебной практики, ORCID: 0000-0003-1278-3746; Прашнова М.К. – кандидат медицинских наук, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ORCID: 0000-0002-5402-8266; Приходько В.А. – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-4690-1811; Тарасова Л.В. – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-1496-0689; Хлынов И.Б. – доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии, ORCID: 0000-0002-0944-9811; Хлынова О.В. – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0003-4860-0112].

⁵Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,
⁶Медицинский центр «Эвимед», г. Челябинск,
⁷Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет),
⁸Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск,
⁹Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского,
¹⁰Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
имени академика А.М. Гранова, г. Санкт-Петербург,
¹¹Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, г. Москва,
¹²Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, г. Чебоксары,
¹³Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург,
Российская Федерация

HEPATOTROPIC THERAPY FOR DRUG-INDUCED LIVER INJURY (EXPERT MEETING)

**S.V. Okovityi^{1,2}, K.L. Raikhelson^{2,3*}, V.A. Akhmedov⁴, L.G. Vologzanina⁵, O.A. Gladkov⁶,
V.R. Grechishnikova⁷, T.A. Deeva⁷, A.I. Dolgushina⁸, M.S. Zharkova⁷, I.V. Kozlova⁹,
E.A. Kondrashina², M.V. Mayevskaya⁷, N.V. Marchenko^{2,10}, Ye.V. Pazenko^{2,3}, I.Yu. Pirogova¹¹,
V.A. Prikhodko¹, M.K. Prashnova², L.V. Tarasova¹², I.B. Khlynov¹³, O.V. Khlynova⁵**

¹Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University,

²Saint Petersburg State University,

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,

⁴Omsk State Medical University,

⁵Ye.A. Vagner Perm State Medical University,

⁶Medical Center "EVIMED", Chelyabinsk,

⁷I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,

⁸South Ural State Medical University, Chelyabinsk,

⁹Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky,

¹⁰Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician
A.M. Granov, Saint Petersburg,

¹¹People's Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow,

¹²Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary,

¹³Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

© Okovityi S.V., Raikhelson K.L., Akhmedov V.A., Vologzanina L.G., Gladkov O.A., Grechishnikova V.R., Deeva T.A.,
Dolgushina A.I., Zharkova M.S., Kozlova I.V., Kondrashina E.A., Mayevskaya M.V., Marchenko N.V., Pazenko Ye.V.,
Pirogova I.Yu., Prikhodko V.A., Prashnova M.K., Tarasova L.V., Khlynov I.B., Khlynova O.V., 2025

e-mail: kraikhelson@mail.ru

[Okovityi S.V. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, ORCID: 0000-0003-4294-5531; Raikhelson K.L. (*contact person) – DSc (Medicine), Professor of the Scientific-Clinical and Educational Center for Gastroenterology and Hepatology, Professor of the Department of General Medical Practice (Family Medicine), ORCID: 0000-0002-8821-6142; Akhmedov V.A. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education, ORCID: 0000-0002-7603-8481; Vologzanina L.G. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy №1, ORCID: 0000-0003-3105-4645; Gladkov O.A. – DSc (Medicine), Professor, Director, Chief External Specialist in Chemotherapy in the Chelyabinsk Region, ORCID: 0000-0003-1367-2079;

Grechishnikova V.R. – Postgraduate Student, Assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, ORCID: 0000-0002-3851-626X; Deeva T.A. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Biological Chemistry of the Institute of Digital Biodesign and Modeling of Living Systems, ORCID: 0000-0002-3126-141X; Dolgushina A.I. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, ORCID: 0000-0003-2569-1699; Zharkova M.S. – PhD (Medicine), Head of the Department of Hepatology of V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, ORCID: 0000-0001-5939-1032; Kozlova I.V. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, ORCID: 0000-0002-5056-4504; Kondrashina E.A. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Scientific-Clinical and Educational Center for Gastroenterology and Hepatology, ORCID: 0000-0002-0142-0264; Mayevskaya M.V. – DSc (Medicine), Professor, ORCID: 0000-0001-8913-140X; Marchenko N.V. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Scientific-Clinical and Educational Center for Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterologist of the Outpatient Center for Transplantation, Hepatology and Nephrology, ORCID: 0000-0002-6738-6417; Pazenko Ye.V. – PhD (Medicine), Researcher of the Scientific-Clinical and Educational Centre for Gastroenterology and Hepatology, ORCID: 0000-0002-7590-8932; Pirogova I.Yu. – DSc (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of General Medical Practice, ORCID 0000-0003-1278-3746; Prashnova M.K. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Scientific-Clinical and Educational Center for Gastroenterology and Hepatology, ORCID: 0000-0002-5402-8266; Prikhodko V.A. – PhD (Biology), Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, ORCID: 0000-0002-4690-1811; Tarasova L.V. – DSc (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, ORCID: 0000-0003-1496-0689; Khlynov I.B. – DSc (Medicine), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University, ORCID: 0000-0002-0944-9811; Khlynova O.V. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Cardiology, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, ORCID: 0000-0003-4860-0112].

Экспертным советом, объединившим специалистов в области гепатологии, были рассмотрены результаты экспериментальных и клинических исследований, оценивавших эффективность при лекарственных поражениях печени гепатотропных препаратов (адеметионина, урсодезоксихолевой кислоты, орнитина, бикциклола, морфолина тиазотата, фосфолипидов, фиксированной комбинации инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота), глюкокортикоидов, а также экстракорпоральных методов детоксикации, проанализировано их включение в клинические рекомендации в различных странах.

Сформулированы показания к применению гепатотропных препаратов в зависимости от типа лекарственных поражений печени (гепатоцеллюлярный, холестатический, смешанный), а также при некоторых фенотипах лекарственных поражений печени.

Ключевые слова. Лекарственные поражения печени, лечение, холестатический тип, гепатоцеллюлярный тип, гепатотоксичность.

A joint council of experts in the field of hepatology reviewed the results of experimental and clinical studies evaluating the efficacy of hepatotropic drugs (ademetonine, ursodeoxycholic acid, ornithine, bicyclol, morpholinium tiazotate, phospholipids, a fixed combination of inosine + meglumine + methionine + nicotinamide + succinic acid), glucocorticoids, extracorporeal detoxification methods in drug-induced liver injury (DILI); inclusion of these medications and treatment methods in clinical guidelines in various countries was analyzed.

Indications for the use of hepatotropic drugs were formulated depending on the pattern of DILI (hepatocellular, cholestatic, mixed), as well as in some DILI phenotypes.

Keywords. Drug-induced liver injury, treatment, cholestatic pattern, hepatocellular pattern, hepatotoxicity.

Совет экспертов, посвященный гепатотропной терапии при лекарственных поражениях печени (ЛПП), состоялся 17 мая 2025 г. Актуальность данной проблемы обусловлена распространенностью ЛПП, необходимостью уточнения показаний к назна-

чению различных гепатотропных средств, а также алгоритмизации их выбора для практикующих врачей.

ЛПП представляют собой повреждения печени, вызванные лекарственным средством (ЛС), включая малые синтетические молеку-

лы, препараты биологического происхождения, фитопродукты, диетические добавки и биологически активные добавки (БАД) [1; 2].

Выделяют различные клинико-лабораторные типы ЛПП (гепатоцеллюлярный, смешанный, холестатический). Их определяют на основании показателя R (соотношение активности аланиновой трансаминазы (АЛТ, кратность к верхней границе нормы) и щелочной фосфатазы (ЩФ, кратность к верхней границе нормы). Гепатоцеллюлярный тип характеризуется преобладанием повышения активности АЛТ ($R \geq 5$), холестатический – активности ЩФ ($R \leq 2$), при смешанном – показатель R находится в пределах 2–5 [3; 4]. Тип ЛПП определяет спектр дифференциальной диагностики и во многом тактику лечения.

Основным методом лечения ЛПП является отмена подозреваемого ЛС, БАД или фитопродукта, за исключением случаев, когда подозреваемый агент назначен по жизненным показаниям, ему нет альтернативы и риск его отмены превышает пользу [5; 6].

Но в ряде клинических ситуаций следует рассматривать медикаментозную терапию ЛПП. Не существует универсальных средств, которые могли бы эффективно использоваться в лечении любых фенотипов ЛПП [1; 7]. Специфическим действием обладают ацетилцистеин и левокарнитин, которые повышают выживаемость при ЛПП, вызванных соответственно парацетамолом и вальпроатом [1; 8; 9]. Ряд ЛС продемонстрировал эффективность при различных типах и фенотипах ЛПП.

Экспертным советом было подчеркнуто, что универсальный донор метильных групп **адеметионин** (S-аденозилметионин, АМ) играет важную роль в патогенетической терапии ЛПП благодаря мультифакторному действию. Он участвует в синтезе фосфатидилхолина (стабилизация мембран гепатоцитов), метилировании ДНК/гистонов (транскрипционный контроль, регуляция

регенерации печени), конъюгации ксенобиотиков (ускорение их выведения), в детоксикации желчных кислот, служит предшественником глутатиона и восполняет его пул при оксидативном стрессе, снижает концентрацию провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкина (IL)-6), индуцирует синтез противовоспалительного IL-10, обладает антихолестатическим, антиапоптотическим, антифиброгенным эффектами [10; 11].

Способность АМ выступать как антихолестатический агент при ЛПП показана в систематическом обзоре, основанном на рандомизированных и нерандомизированных исследованиях, отражена в рекомендациях некоторых зарубежных профессиональных ассоциаций [12; 13]. Отечественные исследования свидетельствуют об эффективности АМ также и при смешанном фенотипе ЛПП [14].

Ряд ретроспективных исследований, посвященных оценке эффективности применения препарата у пациентов с колоректальным раком, получавших бевацизумаб, оксалиплатин, капецитабин, фторурацил, показал, что назначение АМ в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение всего курса химиотерапии (ХТ) значительно снижает уровни АЛТ, аспарагиновой трансаминазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), ЩФ и общего билирубина в сравнении с теми пациентами, кому препарат не назначался [15; 16]. Наиболее выраженное действие АМ оказывает на динамику маркеров холестаза (ЩФ и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)), в меньшей степени – на общий билирубин, АЛТ и АСТ. Положительный феномен последствия препарата, включая снижение гепатогенной слабости/утомляемости и антидепрессивный эффект, может сохраняться на протяжении нескольких месяцев после завершения курса терапии [17]. Положительные эффекты применения АМ были подтверждены в проспективном многоцентровом исследовании

P12-717 с участием 99 пациентов с онкологическими заболеваниями и ЛПП на фоне ХТ. Пошаговая терапия АМ (парентерально в дозе 400–800 мг/сут в течение двух недель, затем перорально в течение четырех недель в дозе 800–1600 мг/сут) привела к значимому снижению уровней общего билирубина, АЛТ, АСТ и ГГТ уже к 14-му дню лечения, а также позволила добиться улучшения клинических показателей, провести ХТ в полном объеме, улучшить ее переносимость [14].

Использование АМ при ЛПП, индуцированных различными противоопухолевыми препаратами, в дозе 800 мг в сутки парентерально в течение двух недель, с последующим переходом на пероральный прием в дозе 800–1600 мг/сут длительностью до 3–6 месяцев одобрено Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO) [18].

При обсуждении **урсодезоксихолевой кислоты** (УДХК) экспертами была отмечена плейотропность ее действия. УДХК обладает множеством эффектов, которые могут быть полезны при различных патогенетических механизмах повреждения печени: антихолестатическим, антиоксидантным, противовоспалительным, антиапоптотическим, иммуномодулирующим, антинекротическим, митопротекторным, снижающим стресс эндоплазматического ретикулума [19]. Антихолестатический эффект УДХК связан прежде всего со стимуляцией клеточного эффлюкса токсичных липофильных желчных кислот, конкурентным снижением их всасывания в кишечнике. Антиоксидантное и противовоспалительное действие опосредовано нейтрализацией активных форм кислорода, стимуляцией эндогенных антиоксидантных систем и противовоспалительного пути транскрипционного фактора NRF2 (NF-erythroid 2 p45-related factor 2), индукцией синтеза ацетилцистеина и глутатиона. Антиапоптотическая активность реализуется за счет ингибирования каспазного каскада и регуляции сигналь-

ных путей апоптоза. УДХК модулирует экспрессию транспортеров и ферментов биотрансформации в различных органах детоксикации (не только печени, но и почках, кишечнике), что потенциально улучшает способность организма элиминировать гепатотоксичные эндо- и ксенобиотики [20].

Высокая эффективность УДХК при ряде холестатических заболеваний определила то, что многие годы применение УДХК рассматривалось прежде всего при холестатическом типе ЛПП [2; 20]. Так, при использовании в дозе 13–15 мг/кг УДХК снижала выраженность холестаза у пациентов с холестатическими и смешанными ЛПП, хотя при тяжелых формах не влияла на частоту летальных исходов и потребность в трансплантации печени [21]. Ряд клинических рекомендаций, разработанных в различных странах, рассматривает УДХК именно как возможное лечение холестатического ЛПП. В рекомендациях по лечению ЛПП, разработанных медицинскими ассоциациями Китая, УДХК и АМ рассматриваются как препараты, показанные при холестатическом типе [13]. Рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), хотя и обсуждают недостаточность доказательной базы, но в связи с высоким профилем безопасности указывают на возможность применения УДХК при холестатическом ЛПП, сопровождающимся зудом [2].

В 2021 г. M. Robles-Diaz et al., проанализировав 33 публикации, включавших описание случаев и серий случаев применения УДХК при ЛПП, обнаружили ее положительное влияние и на гепатоцеллюлярный тип ЛПП, которое объяснили прежде всего антиапоптотическим и антиоксидантным эффектом [22]. У пациентов с гепатоцеллюлярным ЛПП, получавших УДХК в дозах от 10 до 40 мг/кг наблюдается полное или частичное улучшение клинических и биохимических

показателей в период от двух недель до пяти месяцев от начала лечения [20].

В различных исследованиях дозы УДХК колебались от 10 до 45 мг/кг/сут (максимально 1500 мг/сут) при широкой вариабельности длительности терапии. При этом отсутствовала корреляция между повышением доз УДХК и терапевтической эффективностью, также не наблюдалось побочных эффектов, что свидетельствует о хорошем профиле безопасности препарата [19; 23].

Орнитин является скорость-лимитирующим интермедиатом орнотинового цикла, осуществляющего детоксификацию эндогенного аммиака в гепатоцитах, непрямым предшественником эндогенных антиоксидантов и полиаминов, необходимых для поддержания структурной целостности клеток и непрерывности клеточного цикла. Превращаясь в аргинин с последующим высвобождением оксида азота, орнитин улучшает печеночную микроциркуляцию [24]. Гипераммониемическая энцефалопатия при ЛПП может усугублять клиническую картину, а также снижать эффективность проводимой терапии. Орнитин входит в состав комплексной терапии печеночной энцефалопатии (ПЭ).

В клинических исследованиях получены данные эффективности орнитина для коррекции реакций гепатотоксичности, гипераммониемии и ПЭ, возникших в результате применения ряда ЛС. Так, показано влияние орнитина на проявления ПЭ при ЛПП, обусловленных метотрексатом и циклофосфамидом, и при отравлениях психотропными препаратами [25–27]. Описана возможность применения орнитина (10 г в виде однократной инфузии) для разрешения гипераммониемической энцефалопатии на фоне приема вальпроатов [28].

Положительный эффект орнитина при ХТ онкологических заболеваний показан в ряде работ, включавших пациентов с солидными опухолями и гемобластомами. Орнитин

в дозе от 9 до 20 г/сут (внутривенно или перорально) в течение восьми дней – восьми недель обеспечил ряд положительных эффектов: улучшение когнитивных функций, уменьшение слабости, снижение активности трансаминаз, уменьшение гипераммониемии, усиление антиоксидантной защиты [25; 29–31]. В работе, посвященной ХТ множественной миеломы, применение орнитина в режиме степ-терапии в течение 30 дней обеспечило снижение относительного риска развития ЛПП до 0,11 [32]. Курс орнитина (в дозе 15 г/сут, 20 дней), назначенный пациентам, получающим амбулаторно ХТ, позволил улучшить физический и психический компоненты качества жизни с восстановлением ритма сна или значительным уменьшением дневной сонливости, астении, улучшением памяти, общего самочувствия [33].

Экспертами проанализированы доказательства эффективности **бициклола** (БЦ) при ЛПП. Он представляет собой синтетическое соединение на основе лигнана схизандрина С, получаемого из лимонника китайского (*Schizandra chinensis* (TURCZ.) BAILL.). Противовоспалительный и антиоксидантный механизм действия БЦ при ЛПП заключается в повышении экспрессии белков, необходимых для осуществления аутофагии (HSPs – heat shock proteins, AMPK – AMP-activated protein kinase), а также увеличении активности антиоксидантных, противовоспалительных и антиапоптотических путей транскрипционного фактора NRF2. Препарат способствует сохранению активности цитохромов P-450 (CYP2C6, -2C11, -3A1/2, -2E1), уменьшает выраженность оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции, ингибирует реакции апоптоза, снижает образование ключевых медиаторов воспаления (NF-κB (nuclear factor κB), ФНО-α, IL-1β, трансформирующий фактор роста-β1, NLRP3-инфламмасом) [34; 35].

Результаты II фазы многоцентрового рандомизированного клинического иссле-

дования (РКИ) с участием 241 пациента с острым идиосинкразическим ЛПП показали снижение АЛТ уже на первой неделе применения БЦ. При этом доза 150 мг/сут была более эффективна, чем доза 75 мг/сут, а медиана времени до нормализации активности АЛТ составила для этих доз соответственно 16 и 29 дней [36]. Показана эффективность БЦ в лечении острого ЛПП, вызванного противотуберкулезными препаратами [37].

Пероральное назначение БЦ в дозе 25–50 мг 3 раза в сутки в течение 3–6 месяцев одобрено (RUSSCO) в качестве средства лечения ЛПП, индуцированных противоопухолевыми препаратами [18].

Инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота (ИММНЯК) – комбинированный препарат, действие которого, в первую очередь, направлено на коррекцию митохондриальной дисфункции, являющейся важным патогенетическим звеном развития ЛПП. Янтарная кислота (сукцинат) и никотинамид (витамин В₃) обеспечивают поддержание продукции энергии. Метионин участвует в небелковых синтезах и обезвреживании биогенных аминов и некоторых ЛС, увеличивая синтез восстановленного глутатиона. Меглюмин повышает растворимость липофильных компонентов и улучшает их проникновение через биомембраны. Инозин – предшественник макроэргических фосфатов, пуриновых нуклеотидов и нуклеиновых кислот, агонист аденозиновых А2А-рецепторов, антагонист провоспалительного фактора NF-κB. Являясь сбалансированным инфузионным раствором, ИММНЯК оказывает объем-зависимое детоксигирующее действие [38; 39].

На фоне применения ИММНЯК было зарегистрировано снижение активности биохимических показателей (АЛТ, АСТ, ГГТ) у пациентов с туберкулезом органов дыхания в сочетании с коморбидными состояниями, получавших противотуберкулезную тера-

пию, приведшую к развитию ЛПП [40; 41]. Сравнительная оценка эффективности ИММНЯК (400 мл в/в в течение 10 дней) и АМ (400 мг в/в в течение 10 дней) у пациентов с туберкулезом органов дыхания и ЛПП показала положительное влияние обоих препаратов на лабораторные маркеры гепатоцеллюлярного и холестатического повреждения печени. При этом максимальная эффективность АМ отмечалась при холестатическом, а ИММНЯК – при гепатоцеллюлярном типе [42]. Показано позитивное влияние ИММНЯК на лабораторные показатели холестаза и уровень трансаминаз при ЛПП вследствие антихеликобактерной терапии [43].

В ряде работ ИММНЯК был эффективен в профилактике ЛПП и оказывал положительное влияние на лабораторные маркеры гепатоцеллюлярного (АЛТ, АСТ) и холестатического (ЩФ, ГГТ) повреждения печени у онкологических пациентов, получающих ХТ [44; 45]. Отмечено повышение качества жизни у онкологических пациентов, получавших ИММНЯК (показателей социальной и физической активности, психического здоровья) [46]. При этом в экспериментальных работах не наблюдалось стимулирующее влияние ИММНЯК на рост опухолей, напротив, увеличивалась аддитивность по отношению к некоторым противоопухолевым препаратам (гемцитабин и др.) [47].

Способность **морфолина тиазота** корригировать оксидативный и нитрозативный стрессы является патогенетическим обоснованием его применения у пациентов с ЛПП. Морфолина тиазотат выступает в качестве скэвенджера активных форм кислорода и азота, замедляет расход эндогенных антиоксидантов, ингибирует провоспалительную поляризацию макрофагов и реакции апоптоза [48].

У пациентов, получавших пролонгированную антибактериальную терапию, морфо-

линия тиазотат оказывал гепатотропный эффект, снижал активность трансаминаз и уровень общего билирубина [49]. Применение морфолина тиазотата на фоне противотуберкулезной терапии приводило к уменьшению выраженности лекарственно-индуцированной гепатотоксичности. Наряду с этим наблюдалась редукция интенсивности оксидативного стресса (оцененная по выраженности хемилюминесценции, активностям супероксиддисмутазы, каталазы и миелопероксидазы) [50].

Терапия морфолина тиазотатом у пациентов с неходжкинскими лимфомами, получавших ХТ по протоколам R-CHOP (доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон, ритуксимаб), была ассоциирована со значимым снижением уровня трансаминаз. Дополнительным преимуществом морфолина тиазотата является его кардиопротективное действие, оцененное при доксорубин-индуцированной кардиомиопатии у этих пациентов [51].

Фосфолипиды (ФЛ) индуцируют синтез эндогенных антиоксидантов и связывают токсичные метаболиты (в том числе продукты перекисного окисления липидов), способствуя уменьшению оксидативного повреждения мембран гепатоцитов и их органелл, и, встраиваясь в поврежденные мембраны печеночных клеток, восстанавливают их текучесть и активность Na^+/K^+ -АТФаз [52; 53]. В отношении их использования в лечении ЛППП отсутствует единая позиция, что связано как с разнообразием лекарственных форм этих препаратов, так и с высокой вариабельностью использовавшихся в исследованиях курсов терапии. Некоторые зарубежные ассоциации рекомендуют ФЛ (полиненасыщенные фосфатидилхолины) при гепатоцеллюлярном типе ЛППП легкой и средней степени тяжести, индуцированных, в первую очередь, противотуберкулезными средствами [13]. Согласно результатам трехлетнего ретроспективного многоцентрового исследования X. Lei et al,

парентеральное введение ФЛ (5–10 мл/сут для легких, 10–20 мл/сут для тяжелых и 30–40 мл/сут при критических ЛППП) приводило к нормализации уровня АЛТ у 34,97 % [54]. Метаанализ 2023 г., включивший 32 РКИ, показал возможность положительного влияния ФЛ на уровень общего билирубина при ЛППП [55]. Применение ФЛ у пациентов с раком желудка, имевших печеночную недостаточность еще до ХТ или тяжелое поражение печени на фоне лечения оксалиплатином или оксалиплатином и капецитабином, увеличило шестимесячную выживаемость без прогрессирования онкологической патологии [56]. ФЛ относятся к тем немногим ЛС, эффективность и безопасность которых исследовались при ЛППП на фоне беременности. В работе Л.К. Пальговой и соавт. их назначение в случае ЛППП, развившихся в первом триместре беременности, сопровождалось снижением активности АЛТ и АСТ на 58 % через четыре недели лечения (по сравнению с 28,2 % в группе контроля), а дальнейший прием ФЛ способствовал снижению частоты невынашивания беременности и развития гестоза [57].

Существуют патогенетические обоснования для использования **комбинированной гепатотропной терапии** в виде нефиксированных и фиксированных сочетаний препаратов, имеющих различные мишени и механизмы действия. Это потенциально позволяет расширить спектр их гепатотропного действия, уменьшить дозы и выраженность нежелательных реакций при сохранении клинического эффекта [39; 58]. Смешанный фенотип ЛППП представляет основную мишень для комбинированной терапии, при нем признается возможным использование двойных комбинаций гепатотропных средств, одно из которых доказало эффективность при гепатоцеллюлярном типе поражения, а второе – при холестатическом. Применение двух препаратов с противовоспалительным действием и с направ-

ленностью на гепатоцеллюлярный тип поражения не считается рациональным [59].

Опубликованные данные свидетельствуют об успешном применении комбинации глюкокортикоидов (ГК) с УДХК при лекарственно-индуцированном аутоиммунopodobном гепатите (ЛИ-АПГ) и поражении печени на фоне применения ингибиторов иммунных контрольных точек [23; 60]. ФЛ в сочетании с БЦ значительно лучше снижали уровни сывороточных АЛТ, АСТ и ЩФ по сравнению с монотерапией ФЛ у пациентов с ЛПП, развившимся во время ХТ раком желудка [61]. Комбинация УДХК с АМ показала большую эффективность и лучшую безопасность в лечении холестатического и смешанного ЛПП, чем монотерапия АМ [18]. В сравнительном анализе данных 15 пациентов с тяжелым ЛПП терапия ГК в сочетании с УДХК приводила к более быстрому снижению уровней билирубина и трансаминаз с хорошим профилем безопасности [23].

В ходе дискуссии в отношении **терапии отдельных фенотипов ЛПП** эксперты отметили, что имеются убедительные доказательства эффективности ГК в лечении ЛПП с признаками гиперчувствительности и аутоиммунными проявлениями, обусловленные подавлением иммуноопосредованного эффекта. В связи с частой сложностью дифференцировки с истинным аутоиммунным гепатитом при ЛИ-АПГ целесообразно назначение преднизолона в дозе 0,5–1 мг/кг массы тела/сут на 1–2 месяца с последующим тщательным наблюдением за пациентом [1; 62].

Пероральное или парентеральное применение ГК также является эффективным при развитии ЛПП на фоне применения ингибиторов иммунных контрольных точек [2].

Хронические холестатические фенотипы ЛПП, такие как вторичный склерозирующий холангит и синдром исчезающих желчных протоков, представляют собой проблему в ведении пациентов, и их терапия

четко не разработана. Однако УДХК продемонстрировала улучшение течения данных форм ЛПП в ряде исследований [60; 63].

Экстракорпоральные методы детоксикации (ЭМД) используются в лечении пациентов с печеночной недостаточностью, но показания к ним при ЛПП не стандартизированы. К возможным механизмам действия ЭМД при ЛПП относятся удаление экзо- и эндогенных токсикантов, модуляция иммунного ответа, замещение дефицитарных факторов [64].

Наибольший опыт накоплен по плазмаферезу (ПФ). Его использование ассоциировалось с улучшением выживаемости пациентов с тяжелыми формами ЛПП, улучшением клинических и лабораторных показателей. Систематический обзор показал, что ПФ у пациентов с острой печеночной недостаточностью (ОПН) улучшает выживаемость без трансплантации печени в течение 30 и 90 дней [65].

Другими вариантами ЭМД, применявшимися при ОПН, в том числе вследствие ЛПП, являются гемодиализ, селективная плазмафильтрация, плазмодиализ, селективная абсорбция билирубина в плазме, альбуминовый диализ, молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система (Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)), система сепарации и адсорбции фракционированной плазмы (fractionated plasma separation and adsorption system, FPSA или Prometheus). Эффективность некоторых из них показана преимущественно в сериях случаев ОПН вследствие ЛПП, в том числе в сочетании с острым повреждением почек и тяжелым холестатическим поражением печени [64].

К основным ситуациям, когда ЭМД рассматриваются при ЛПП, относятся тяжелое, прогрессирующее или фульминантное поражение печени, отсутствие ответа на стандартную терапию [13; 66], иммуноопосредованное повреждение печени [66], перед трансплантацией печени [67]. В случае тяжелого (в том числе иммуноопосредованного)

поражения печени ЭМД могут остановить прогрессирование поражения печени и предотвратить нарастание ОПН и неблагоприятный исход [66]. По некоторым данным ПФ более эффективен, если он начат на ранних стадиях поражения печени, до развития необратимых изменений и выступает в качестве «терапии спасения» при тяжелых повреждениях печени [68]. Перед трансплантацией печени ЭМД используются в качестве методики bridge («моста»), которая позволяет выиграть время, стабилизировать состояние пациента и улучшить его прогноз [67].

Решение о проведении ЭМД принимается индивидуально в каждом конкретном случае на основании тяжести заболевания, эффективности других методов лечения и оценки потенциальной пользы и рисков процедуры. Выбор метода детоксикации зависит от параметров состояния пациента, поражения органов и систем, а также доступности метода в медицинском учреждении.

После детального обсуждения советами экспертов коллегиально была принята резолюция, состоящая из следующих ключевых пунктов.

РЕЗОЛЮЦИЯ

- Выбор гепатотропной терапии определяется типом и/или фенотипом ЛПП.

- Применение адеметионина (АМ) целесообразно при холестатическом, гепатоцеллюлярном и смешанном типах ЛПП в дозе 5–12 мг/кг/сут парентерально длительно две недели или 800–1600 мг/сут перорально длительно 1–6 месяцев. Возможна ступенчатая терапия с первоначальным парентеральным введением и последующим пероральным приемом в течение 3–6 месяцев.

- При холестатическом, гепатоцеллюлярном и смешанном типах ЛПП (и отсутствии признаков тяжелой печеночной недоста-

точности) может быть назначена урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в дозе 10–15 мг/кг/сут в 2–3 приема перорально продолжительностью 6–12 месяцев и более.

- Применение орнитина показано пациентам с ЛПП и печеночной энцефалопатией любой формы и степени тяжести. Способ применения и доза зависят от тяжести ПЭ: при скрытой – назначается перорально в дозе 9–18 г/сут продолжительностью от двух до восьми недель; при явной – проводится парентеральная иницирующая терапия в дозе 10–20 г/сут (внутривенно, капельно) 8–14 дней с последующим переходом на пероральный прием. Орнитин также может использоваться при ЛПП, вызванных лекарственными средствами с высоким риском развития гипераммониемии.

- Использование бициклола возможно при гепатоцеллюлярном или смешанном типах ЛПП в дозе 75–150 мг/сут (в три приема) перорально до 12 недель с возможностью последующего перехода на прием 75 мг/сутки в три приема до 12 недель.

- При холестатическом, гепатоцеллюлярном и смешанном типе ЛПП следует рассмотреть назначение ИММНЯК парентерально в дозе 400–800 мл/сут (внутривенно, капельно) в течение 4–12 дней.

- У пациентов с гепатоцеллюлярным типом ЛПП возможно проведение парентерального курса терапии фосфолипидами в дозе 250–1000 мг/сут (5–20 мл/сут, внутривенно, капельно) продолжительностью до 10 дней с последующим переходом на пероральный прием 1800 мг/сут в три приема продолжительностью от четырех до 12 недель.

- При гепатоцеллюлярном и смешанном типах ЛПП, особенно возникшем на фоне препаратов, обладающих и гепато- и кардиотоксичностью, возможно назначение морфолина тиазотата в дозе 100 мг/сут (внутривенно, капельно) или 100–150 мг/сут

(внутримышечно) продолжительностью до пяти дней с последующим переходом на пероральный прием 300 мг/сут в три приема продолжительностью до 15 суток.

- Использование преднизолона в дозе 0,5–1 мг/кг/сут (или его аналогов в эквивалентных дозах) целесообразно при иммуноопосредованных фенотипах ЛПП: поражение печени при DRESS-синдроме (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), лекарственно-индуцированный аутоиммуноподобный гепатит, ЛПП вследствие применения ингибиторов иммунных контрольных точек.

- При комбинировании гепатотропных средств следует основываться на их механизмах действия. При смешанном типе ЛПП возможно использование двойных комбинаций гепатотропных средств, одно из которых эффективно при гепатоцеллюлярном типе, а второе – при холестатическом.

При холестатическом или смешанном типах ЛПП возможно комбинированное применение АМ с УДХК. Назначение двух гепатотропных препаратов с близким механизмом действия не является рациональным.

- Проведение ЭМД (плазмаферез, селективная абсорбция билирубина в плазме, альбуминовый диализ, селективная плазмофильтрация, использование молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы и системы сепарации и адсорбции фракционированной плазмы и другие) следует рассмотреть у пациентов с ЛПП, сопровождающимся печеночной недостаточностью, а также при холестатических фенотипах с выраженной клинической симптоматикой. Решение о проведении ЭМД принимается в индивидуальном порядке, а выбор метода детоксикации зависит от параметров состояния пациента и доступности в медицинском учреждении.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *Journal of Hepatology* 2019; 70 (6): 1222–1261. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014
2. Fontana R.J., Liou I., Reuben A., Suzuki A., Fiel M.I., Lee W., Navarro V. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. *Hepatology* 2023; 77: 1036–1065. DOI: 10.1002/hep.32689
3. Drug-induced liver injury (DILI): Current status and future directions for drug development and the post-market setting. A consensus by a CIOMS Working Group. Geneva, Switzerland: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2020. DOI: 10.56759/ojs8296
4. Hoofnagle J.H., Björnsson E.S. Drug-Induced liver injury – types and phenotypes. *The New England Journal of Medicine* 2019; 381 (3): 264–273. DOI: 10.1056/NEJMr1816149
5. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2019; 29 (1): 101–131. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131 / Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L. et al. Drug-induced liver injury (clinical guidelines for physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Proctology* 2019; 29 (1): 101–131. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131 (in Russian).
6. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2020; 174 (2): 29–54. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54 / Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Khllynova O.V. et al. Drug-induced liver injury (DILI) in adults. *Experimental and Clinical Gastroenterology* 2020; 174 (2): 29–54. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54 (in Russian).

7. Chalasani N.P., Maddur H., Russo M.W., Wong R.J., Reddy K.R. Practice parameters committee of the American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol.* 2021; 116 (5): 878–898. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001259
8. Licata A., Minissale M.G., Stankevičiūtė S. et al. N-Acetylcysteine for preventing acetaminophen-induced liver injury: A comprehensive review. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 828565. DOI: 10.3389/fphar.2022.828565
9. Perrott J., Murphy N.G., Zed P.J. L-carnitine for acute valproic acid overdose: a systematic review of published cases. *Annals of Pharmacotherapy* 2010; 44 (7–8): 1287–1293. DOI: 10.1345/aph.1P135
10. Mato J.M., Martínez-Chantar M.L., Lu S.C. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease. *Ann Hepatol.* 2013; 12 (2): 183–189.
11. Приходько В.А., Оковитый С.В. Хемопревентивный и противоопухолевый потенциал адеметионина при хронических заболеваниях печени. *Терапия* 2024; 10 (3): 125–136. DOI: 10.18565/therapy.2024.3.125-136 / Prikbodko V.A., Okovity S.V. Chemopreventive and antitumor potential of ademetionine in chronic liver diseases. *Therapy* 2024; 10 (3): 125–136 DOI: 10.18565/therapy.2024.3.125-136 (in Russian).
12. Noureddin M., Sander-Struckmeier S., Mato J.M. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review. *World Journal of Hepatology* 2020; 12 (2): 46–63. DOI: 10.4254/wjh.v12.i2.46
13. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. Guidelines for diagnosis and management of drug-induced liver injury caused by anti-tuberculosis drugs (2024 version). *Chinese Medical Association Tuberculosis Branch* 2024; 47 (11): 1069–1090. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20240614-00338. PMID: 39497389
14. 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; 27 (2): 142–156. / Snegovoy A.V., Larionova V.B., Zeynalova P.A. et al. Final results of the prospective multicenter program p12-717 (use of Heptral in chronic liver disease caused by drug-induced liver injury due to chemotherapy). *Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS* 2016; 27 (2): 142–156 (in Russian).
15. Vincenzi B., Daniele S., Frezza A.M. et al. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen. *Support Care Cancer.* 2012; 20 (1): 135–139. DOI: 10.1007/s00520-010-1078-4
16. Vincenzi B., Russo A., Terenzio A. et al. The use of SAME in chemotherapy-induced liver injury. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2018; 130: 70–77. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.06.019
17. Ларионова В.Б., Снеговой А.В. Возможности коррекции лекарственной печеночной токсичности при лечении больных с опухолями системы крови. Онкогематология 2020; 15 (4): 65–81. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-65-81 / Larionova V.B., Snegovoy A.V. Correction possibilities of drug-induced liver toxicity in the treatment of patients with blood system tumors. *Oncobematology* 2020; 15 (4): 65–81. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-65-81 (in Russian).
18. Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Практические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2023; 13 (3s2): 69–82. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-69-82 / Tkachenko P.E., Ivashkin V.T., Maevskaya M.V. Practical recommendations for the correction of hepatotoxicity induced by anticancer therapy.

Practical recommendations RUSSCO, part 2. *Malignant tumors* 2023; 13 (3s2): 69–82. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-69-82 (in Russian).

19. Bessone F., Hillotte G.L., Abumada N. et al. UDCA for drug-induced liver disease: Clinical and pathophysiological basis. *Seminars in Liver Disease* 2024; 44 (1): 1–22. DOI: 10.1055/s-0044-1779520

20. Bessone F., Hillotte G.L., Tamagnone N., Arnedillo D., Roma M.G. Ursodeoxycholic acid for the management of drug-induced liver injury: Role of hepatoprotective and anti-cholestatic mechanisms. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2025; 13 (2): 162–168. DOI: 10.14218/JCTH.2024.00325

21. Huang Y.S. S1881. The therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid (UDCA) in drug-induced liver injury: Results of a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2010; 138 (5): S-809. DOI: 10.1016/S0016-5085(10)63727-4

22. Robles-Díaz M., Nežić L., Vujic-Aleksic V., Björnsson E.S. Role of ursodeoxycholic acid in treating and preventing idiosyncratic drug-induced liver injury. A Systematic Review. *Frontiers in Pharmacology* 2021; 12: 744488. DOI: 10.3389/fphar.2021.744488

23. Wree A., Dechêne A., Herzer K. et al. Steroid and ursodesoxycholic acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. *Digestion* 2011; 84 (1): 54–59. DOI: 10.1159/000322298

24. Butterworth R.F., Canbay A. Hepatoprotection by L-ornithine L-aspartate in non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis*. 2019; 37 (1): 63–68. DOI: 10.1159/000491429

25. Максимова Е.В., Кляритская И.Л. Печеночная энцефалопатия, диагностика, дифференциальная диагностика и терапия при помощи орнитина. *Consilium Medicum* 2018; 20 (12): 110–116. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000019 / Maksimova E.V., Klyaritskaya I.L. Hepatic encephalopathy, diagnostics, differential diagnostics and therapy with ornithine. *Consilium Medicum* 2018; 20 (12): 110–116. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000019 (in Russian).

26. Скрытний И.Н., Маслова А.С., Скрытний Р.И. Влияние L-орнитина-L-аспартата на проявления минимальной печеночной энцефалопатии в динамике цитостатической терапии. *Современная гастроэнтерология* 2018; (6): 29–34. DOI: 10.30978/MG-2018-6-29 / Skripnik I.N., Maslova A.S., Skripnik R.I. Effect of L-ornithine-L-aspartate on manifestations of minimal hepatic encephalopathy in the dynamics of cytostatic therapy. *Modern gastroenterology* 2018; (6): 29–34. DOI: 10.30978/MG-2018-6-29 (in Russian).

27. Остапенко Ю.Н., Иванов В.Б., Алехнович А.В., Ливанов А.С. Гипераммониемия при острых отравлениях психотропными средствами и возможность ее коррекции. *Consilium Medicum* 2006; 8 (7): 10–13. / Ostapenko Yu.N., Ivanov V.B., Alekhnovich A.V., Livanov A.S. Hyperammonemia in acute poisoning with psychotropic drugs and the possibility of its correction. *Consilium Medicum* 2006; 8 (7): 10–13 (in Russian).

28. Yu-E Y., Zhi-Qin L., Hui L. et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy treated by L-ornithine-L-aspartate: a case report. *Clin Med (Lond)* 2023; 23 (3): 271–274. DOI: 10.7861/clinmed.2023-0137

29. Солдатова Г.С., Поспелова Т.И., Чечерина А.А. Гипераммониемия у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. *Гематология и трансфузиология* 2022; 67 (2): 300–301. / Soldatova G.S., Pospelova T.I., Checherina A.A. Hyperammonemia in patients with lymphoproliferative diseases. *Hematology and Transfusiology* 2022; 67 (2): 300–301 (in Russian).

30. Мацисевская И.В. Опыт использования ОРНИТОКСА (L-орнитин-L-аспартата) в практике отделения химиотерапии Винницкого областного клинического онкологического диспансера для оптимизации проведения химиотерапии. *Клінічна Онкологія* 2011; 4 (4): 1–3. / Matsyshevskaya I.V. Experience of using ORNITOX (L-ornithine-L-aspartate) in the practice of the

chemotherapy department of the Vinnytsia Regional Clinical Oncology Dispensary to optimize chemotherapy. *Clinical Oncology* 2011; 4 (4): 1–3 (in Russian).

31. Scheller A., Jacob U., Keilbauer R. Verbesserung der Zytostatikatoleranz durch Ornithinaspartat. Improvement of cytostatic tolerance by ornithine aspartate. *Der Bayerische Internist* 1998; (1): 54–60.

32. Maslova G.S., Skrypnyk R.I., Skrypnyk I.N. The role of L-ornithine-L-aspartate in prophylaxis of cytostatic-induced liver injury in patients with multiple myeloma. *World of Medicine and Biology* 2021; 4 (78): 100–104. DOI: 10.26724/2079-8334-2021-4-78-100-104

33. Бриштель М.В. Применение препарата L-орнитина-L-аспартат (Гепа-Мерц) для терапии гепатотоксичности при лечении злокачественных новообразований. Медицинские новости 2024; (3): 68–70. / Brishtel M.V. Use of the drug L-ornithine-L-aspartate (Gepa-Merz) for the treatment of hepatotoxicity in the treatment of malignant neoplasms. *Medical news* 2024; (3): 68–70 (in Russian).

34. Zhao T., Mao L., Yu Z. et al. Therapeutic potential of bicyclol in liver diseases: Lessons from a synthetic drug based on herbal derivative in traditional Chinese medicine. *Int Immunopharmacol.* 2021; 91: 107308. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107308

35. Yao X.M., Wang B.L., Gu Y., Li Y. Effects of bicyclol on the activity and expression of CYP450 enzymes of rats after partial hepatectomy. *Yao Xue Xue Bao.* 2011; 46 (6): 656–663.

36. Tang J., Gu J., Chu N. et al. Efficacy and safety of bicyclol for treating patients with idiosyncratic acute drug-induced liver injury: A multicenter, randomized, phase II trial. *Liver Int.* 2022; 42 (8): 1803–1813. DOI: 10.1111/liv.15290

37. Du Y., Gu J., Yang Y. et al. Efficacy and safety of bicyclol for treating patients with antituberculosis drug-induced liver injury. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2024; 28 (1): 6–12. DOI: 10.5588/ijtld.23.0038

38. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Ч 2. Архивъ внутренней медицины 2016; 6 (3): 8–18. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-8-18 / Ilchenko L.Yu., Okovity S.V. Remaxol: mechanisms of action and application in clinical practice. Part 2. *Archives of Internal Medicine* 2016; 6 (3): 8–18. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-8-18 (in Russian).

39. Оковитый С.В., Приходько В.А., Безбородкина Н.Н., Кудрявцев Б.Н. Гепатопротекторы: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа 2022; 240. / Okovity S.V., Prikhodko V.A., Bezborodkina N.N., Kudryavtsev B.N. Hepatoprotectors: A guide for physicians. 2nd ed., revised and enlarged. Moscow: GEOTAR-Media 2022; 240 (in Russian).

40. Шевырева Е.В., Иванов А.К., Суханов Д.С., Мурзина А.А. Гепатопротекторная терапия ремаксолом у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в дневном стационаре противотуберкулезного диспансера. Антибиотики и химиотерапия 2012; 57 (7–8): 31–37. / 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 of a tuberculosis dispensary. *Antibiotics and chemotherapy* 2012; 57 (7–8): 31–37 (in Russian).

41. Коломиец В.М., Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Павленко Е.П., Таликова Е.В. Некоторые особенности терапии современного коморбидного туберкулеза. Антибиотики и химиотерапия 2022; 67 (11–12): 46–50. DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-46-50 / Kolomiets V.M., Kovalenko A.L., Petrov A.Yu., Pavlenko E.P., Talikova E.V. Some features of therapy of modern comorbid tuberculosis. *Antibiotics and Chemotherapy* 2022; 67 (11–12): 46–50. DOI: 10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-46-50 (in Russian).

42. 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 2013; 58 (1–2): 13–18. / *Sukhanov D.S., Pavlova M.V., Yablonsky P.K., Vinogradova T.I.* Comparative efficacy of clinical use of reamberin, remaxol and ademetionine in patients with respiratory tuberculosis with drug-induced liver damage. *Antibiotics and Chemotherapy* 2013; 58 (1–2): 13–18 (in Russian).

43. *Сас Е.И., Гриневич В.Б.* Многокомпонентные инфузионные гепатопротекторы при лекарственном поражении печени. Медицинский совет 2019; (3): 84–88. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-3-84-88 / *Sas E.I., Grinevich V.B.* Multicomponent infusion hepatoprotectors in leukaemic liver disease. *Medical Council* 2019; (3): 84–88. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-3-84-88 (in Russian).

44. *Бондаренко Д.А., Смирнов Д.В., Симонова Н.В., Доровских В.А.* Опыт применения ремаксола при полихимиотерапии рака яичников. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2020; 9 (6): 39–44. DOI: 10.17116/onkolog2020906139 / *Bondarenko D.A., Smirnov D.V., Simonova N.V., Dorovskikh V.A.* Experience of using remaxol in polychemotherapy of ovarian cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology* 2020; 9 (6): 39–44. DOI: 10.17116/onkolog2020906139 (in Russian).

45. *Туманян С.В., Верещак М.А., Горошинская И.А. и др.* Функциональное состояние печени и профилактика синдрома эндогенной интоксикации у онкогинекологических больных, оперированных в условиях мультимодальной анестезии. Анестезиология и реаниматология 2022; 5: 46–52. DOI: 10.17116/anaesthesiology202205146 / *Tumanyan S.V., Vereshchak M.A., Goroshinskaya I.A. et al.* Functional state of the liver and prevention of endogenous intoxication syndrome in oncogynecological patients operated under multimodal anesthesia. *Anesthesiology and Reanimatology* 2022; 5: 46–52. DOI: 10.17116/anaesthesiology202205146 (in Russian).

46. *Конопацкова О.М., Аверьянова С.В.* Применение ремаксола при полихимиотерапии у больных раком молочной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена 2015; 4 (6): 35–37. / *Konopatskova O.M., Averyanova S.V.* Accompanying therapy polychemotherapy during breast cancer. Experience of remaxol. *P.A. Herzen Journal of Oncology* 2015; 4 (6): 35–37 (in Russian).

47. *Безбородова О.А., Немцова Е.Р., Венедиктова Ю.Б. и др.* Экспериментальное изучение ремаксола как препарата поддерживающей терапии при традиционной и высокодозной химиотерапии опухоли. Экспериментальная и клиническая фармакология 2013; 76 (5): 18–22. DOI: 10.30906/0869-2092-2013-76-5-18-22 / *Bezborodova O.A., Nemtsova E.R., Venediktova Yu.B. et al.* Experimental study of remaxol as a maintenance therapy drug in traditional and high-dose tumor chemotherapy. *Experimental and Clinical Pharmacology* 2013; 76 (5): 18–22. DOI: 10.30906/0869-2092-2013-76-5-18-22 (in Russian).

48. *Приходько В.А., Оковитый С.В.* Возможности применения морфолина тиазотата в качестве средства фармакотерапии состояний гепатокардиального континуума. Медицинский совет 2024; 18 (23): 94–103. DOI: 10.21518/ms2024-517 / *Prikbodko V.A., Okovity S.V.* Possibilities of using morpholinium thiazotate as a pharmacotherapy for hepatocardial continuum conditions. *Medical Council* 2024; 18 (23): 94–103. DOI: 10.21518/ms2024-517 (in Russian).

49. *Гречканев Г.О., Чурикова М.С.* Влияние препарата Тиотриазолин® на функциональную активность печени, перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему крови у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза, длительно получающих антибактериальную терапию. Поликлиника 2012; (4–1): 67–70. / *Grechkanev G.O., Churikova M.S.* Effect of the drug Thiotriazolin® on the functional activity of the liver, lipid peroxidation and the antioxidant system of the blood in patients with inflammatory diseases of the pelvic organs, receiving long-term antibacterial therapy. *Poliklinika* 2012; (4–1): 67–70 (in Russian).

50. Шовкун Л.А., Кампос Е.Д., Романцева Н.Э. Гепатопротекторные и антиоксидантные эффекты тиотриазолина при лечении больных туберкулезом легких. Журнал фундаментальной медицины и биологии 2013; (2): 72–78. / Shovkun L.A., Kampos E.D., Romantseva N.E. Hepatoprotective and antioxidant effects of thiotriazoline in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis. *Journal of Fundamental Medicine and Biology* 2013; (2): 72–78 (in Russian).

51. Кольцов А.В., Тыренко В.В. Кардиопротективное действие тиотриазолина у онкологических пациентов. Российский кардиологический журнал 2023; 28 (1): 5304. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5304 / Koltsov A.V., Tyrenko V.V. Cardioprotective effect of thiotriazoline in cancer patients. *Russian Journal of Cardiology* 2023; 28 (1): 5304. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5304 (in Russian).

52. Liu Y.H., Da R.F., Xu H.B., Jiang Y., Xie H.P. Therapeutic efficacy of polyene phosphatidylcholine in patients with anti-tuberculosis agents-induced liver injury. *J Prac Hepatol.* 2021; 24 (02): 228–231. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2021.02.020

53. Osipova D., Kokoreva K., Lazebnik L. Regression of liver steatosis following phosphatidylcholine administration: A review of molecular and metabolic pathways involved. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 797923. DOI: 10.3389/fphar.2022.797923

54. Lei X., Zhang J., Xu Q. et al. Exploring the efficacy and safety of polyene phosphatidylcholine for treatment of drug-induced liver injury using the Roussel Uclaf causality assessment method: a propensity score matching comparison. *Journal of International Medical Research* 2021; 49 (8): 3000605211039810. DOI: 10.1177/03000605211039810

55. Li C., Yang X., Quan Y., Wu A., Wang Y. Network meta-analysis of different liver protective drugs in the treatment of drug-induced liver injury. *Medicine (Baltimore)* 2023; 102 (50): e36538. DOI: 10.1097/MD.00000000000036538

56. Lei P., Cao L., Zhang H. et al. Polyene phosphatidylcholine enhances the therapeutic response of oxaliplatin in gastric cancer through Nrf2/HMOX1 mediated ferroptosis. *Transl Oncol.* 2024; 43: 101911. DOI: 10.1016/j.tranon.2024.101911

57. 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; 66 (2): 14–23. DOI: 10.17816/JOWD66214-23 / Palgova L.K., Borisova I.V., Zhestkova N.V., Tarasova M.A. Use of essential phospholipids in the treatment of drug-induced liver damage during pregnancy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2017; 66 (2): 14–23. DOI: 10.17816/JOWD66214-23 (in Russian).

58. Оковитый С.В., Райхельсон К.Л., Приходько В.А. Комбинированная гепатопротекторная фармакотерапия заболеваний печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2022; (7): 5–20. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-2023-7-5-20 / Okovity S.V., Raikbelson K.L., Prikhodko V.A. Combined hepatoprotective pharmacotherapy of liver diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology* 2022; (7): 5–20. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-2023-7-5-20 (in Russian).

59. Mao Y., Ma S., Liu C. et al. Technology committee on DILI prevention, management, Chinese Medical Biotechnology Association; study group on drug-induced liver disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Chinese guideline for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury: an update. *Hepatology International* 2024; 18 (2): 384–419. DOI: 10.1007/s12072-023-10633-7

60. Onishi S., Tajika M., Bando H. et al. Ursodeoxycholic acid and bezafibrate were useful for steroid-refractory, immune-related hepatitis: a case report. *J Med Case Rep.* 2020; 14 (1): 230. DOI: 10.1186/s13256-020-02541-3

61. Wu J., Xie L. X., Xiu J. Short-term efficacy of polyene phosphatidylcholine and bicyclol combination in treatment of gastric cancer patients with chemotherapy-induced liver injury. *J. Prac Hepatol.* 2020; 23 (5): 666–669. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2020.05.016

62. Björnsson E.S., Medina-Caliz I., Andrade R.J., Lucena M.I. Setting up criteria for drug-induced autoimmune-like hepatitis through a systematic analysis of published reports. *Hepatology*. 2022; 6 (8): 1895–1909. DOI: 10.1002/hep4.1959

63. Xie W., Wang Q., Gao Y., Pan C.Q. Vanishing bile duct syndrome with hyperlipidemia after ibuprofen therapy in an adult patient: a case report. *BMC Gastroenterology* 2018; 18: 142. DOI: 10.1186/s12876-018-0869-9

64. Кутенов Д.Е., Пасечник И.Н., Бояринцев В.В. Экстракорпоральные методы детоксикации у больных с печеночной недостаточностью: тридцать лет спустя. Кремлевская медицина. Клинический вестник 2024; 2: 110–116. / Kutepov D.E., Pasechnik I.N., Boyarintsev V.V. Extracorporeal methods of detoxification in patients with liver failure: thirty years later. *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin* 2024; 2: 110–116 (in Russian).

65. Tan E.X., Wang M.X., Pang J., Lee G.H. Plasma exchange in patients with acute and acute-on-chronic liver failure: A systematic review. *World J. Gastroenterol.* 2020; 26: 219–245. DOI: 10.3748/wjg.v26.i2.219

66. Riveiro-Barciela M., Muñoz-Couselo E., Fernandez-Sojo J., Diaz-Mejia N., Parra-López R., Buti M. Acute liver failure due to immune-mediated hepatitis successfully managed with plasma exchange: New settings call for new treatment strategies? *J Hepatol.* 2019; 70 (3): 564–566. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.020

67. Aydemir S., Ustundag Y., Bayraktaroglu T., Tekin I.O., Peksoy I., Unal A.U. Fulminant hepatic failure associated with propylthiouracil: a case report with treatment emphasis on the use of plasmapheresis. *J Clin Apher.* 2005; 20 (4): 235–8. DOI: 10.1002/jca.20063

68. Rong J., Xie Z., Chen E., Ma S., Zhang S., Zhao Y. Fructus psoraleae-induced severe liver injury and treatment with two artificial liver support systems: A case series study. *Ther. Apher. Dial.* 2020; 24: 324–332. DOI: 10.1111/1744-9987.13438

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов равноценен. Все авторы утвердили окончательный вариант текста статьи.

Поступила: 30.05.2025

Одобрена: 06.06.2025

Принята к публикации: 10.06.2025

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Гепатотропная терапия при лекарственных поражениях печени (совещание экспертов) / С.В. Оковитый, К.Л. Райхельсон, В.А. Ахмедов, Л.Г. Вологжанина, О.А. Гладков, В.Р. Гречишникова, Т.А. Деева, А.И. Долгушина, М.С. Жаркова, И.В. Козлова, Э.А. Кондрашина, М.В. Маевская, Н.В. Марченко, Е.В. Пазенко, И.Ю. Пирогова, В.А. Приходько, М.К. Прашнова, Л.В. Тарасова, И.Б. Хлынов, О.В. Хлынова // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 3. – С. 58–74. DOI: 10.17816/pmj42358-74

Please cite this article in English as: Okovityi S.V., Raikhelson K.L., Akhmedov V.A., Vologzanina L.G., Gladkov O.A., Grechishnikova V.R., Deeva T.A., Dolgushina A.I., Zharkova M.S., Kozlova I.V., Kondrashina E.A., Mayevskaya M.V., Marchenko N.V., Pazenko Ye.V., Pirogova I.Yu., Prihodko V.A., Prashnova M.K., Tarasova L.V., Khlynov I.B., Khlynova O.V. Hepatotrophic therapy for drug-induced liver injury (expert meeting). *Perm Medical Journal*, 2025, vol. 42, no. 3, pp. 58–74. DOI: 10.17816/pmj42358-74