

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-2-34-43>

Методы коррекции гепатотоксичности в клинической практике

В.А. Иванов, А.Т. Гаттарова, Д.Д. Сакаева*Клиника «БГМУ», ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450083 Уфа, ул. Шафиева, 2***Контакты:** Виталий Алексеевич Иванов ooplt.doc.ivanov@gmail.com

Гепатотоксичность – повреждение клеток печени (гепатоцитов), вызванное токсичными веществами, включая лекарственные препараты, химические соединения и другие ксенобиотики. Симптоматика варьирует от легкого дискомфорта до серьезных нарушений, таких как fulminantная печеночная недостаточность. В обзоре рассмотрены виды и механизмы развития гепатотоксичности, аспекты диагностики и методы гепатопротекции на фоне противоопухолевой лекарственной терапии.

Ключевые слова: гепатотоксичность, гепатопротектор, лекарственно-индуцированное поражение печени

Для цитирования: Иванов В.А., Гаттарова А.Т., Сакаева Д.Д. Методы коррекции гепатотоксичности в клинической практике. Поддерживающая терапия в онкологии 2025;2(2):34–43.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-2-34-43>

Methods of correction of hepatotoxicity in clinical practice

Vitaly A. Ivanov, Adele T. Gattarova, Dina D. Sakaeva*Clinic of the Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Shafieva St., Ufa 450083, Russia***Contacts:** Vitaly Alekseevich Ivanov ooplt.doc.ivanov@gmail.com

Hepatotoxicity is damage to liver cells (hepatocytes) caused by toxic substances, including drugs, chemical compounds and other xenobiotics. Symptoms range from mild discomfort to serious disorders such as fulminant liver failure.

The review examines the types and mechanisms of hepatotoxicity, diagnostic aspects and methods of hepatoprotection against the background of antitumor drug therapy.

Keywords: hepatotoxicity, hepatoprotector, drug-induced liver damage

For citation: Ivanov V.A., Gattarova A.T., Sakaeva D.D. Methods of correction of hepatotoxicity in clinical practice. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2025;2(2):34–43. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-2-34-43>

Введение

Гепатотоксичность (ГТ) — прямое повреждение клеток печени (гепатоцитов), блокада метаболических процессов в печени, вызванные чужеродными веществами (ксенобиотиками), или состояние, развившееся вследствие опухолевого поражения, иммуносупрессии, вирусных гепатитов, дефицита поступления питательных веществ. Частным случаем ГТ является лекарственно-индуцированное поражение печени (ЛИПП) — острое или хроническое повреждение гепатоцитов, вызванное лекарственными препаратами,

биологически активными добавками или растительными соединениями.

Печень — одна из самых крупных желез внешней секреции организма. Она обеспечивает большую часть катаболизма ксенобиотиков, попадающих в организм с пищей или из окружающей среды, благодаря своему ферментативному аппарату, анатомическому расположению и обильному кровоснабжению. Этот процесс, называемый детоксикацией, направлен на то, чтобы сделать эти ксенобиотики более гидрофильными, облегчить их выведение из организма. Однако эти особенности

печени делают ее мишенью для всякого рода токсичных соединений [1]. Действительно, несмотря на то что большинство реакций катаболизма приводят к образованию менее токсичных веществ, чем исходная молекула, эти изменения довольно часто вызывают образование более токсичных метаболитов.

Высокая чувствительность печеночной паренхимы к действию лекарств объясняется тем, что этот орган является первым на пути метаболизма ксенобиотиков.

В основе развития лекарственных повреждений печени лежат сложные процессы биохимических трансформаций и тканевых ответов организма. Различают 2 основных механизма повреждающего действия медикаментов: токсический, который, в свою очередь, делится на прямой и непрямой, и идиосинкразический.

Прямое поражение основано на образовании большого количества токсичных субстанций и высокореактивных молекул при участии ферментных систем, которые усиливают перекисное окисление липидов в мембранах, что, в свою очередь, сопровождается повышением их проницаемости, нарушением баланса клеточных ионов, снижением уровня аденозинтрифосфа, нарушением жизненно важных функций и, как следствие, развитием некроза клеток [2]. Данный механизм цитолиза клеток печени дозозависим и является причиной большинства острых и хронических лекарственных гепатитов.

Прямое токсическое действие на гепатоциты характерно лишь для небольшого числа лекарственных веществ. В большинстве случаев ГТ обусловлена влиянием метаболитов этих препаратов, которые образуются в результате их биотрансформации ферментными системами организма [3].

Токсический эффект реализуется через следующие механизмы:

- непосредственная индукция апоптоза;
- образование токсичных метаболитов в реакциях 1-й фазы (опосредовано цитохромами P450), приводящих к усилению перекисного окисления липидов в гепатоцитах, результатом чего является нарушение структур мембран клетки и как результат — некроз;
- митохондриальные дисфункции;
- нарушение кальциевого обмена в клетке, увеличение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , которое приводит к разрыву клеточной стенки и ее лизису.

Непрямой механизм ГТ связан с низкой селективностью лекарственных препаратов (например, цитостатиков). На фоне имеющегося повреждения гепатоцитов вследствие прямого токсического эффекта снижается активность монооксигеназ (особенно цитохрома P450), что приводит к нарушению процесса биотрансформации лекарственных средств. В результате в организме накапливаются токсичные метаболиты, которые оказывают дополнительное повреждающее

действие на гепатоциты. Таким образом, формируется патологический замкнутый цикл: первоначальное повреждение → снижение ферментативной активности → нарушение метаболизма → накопление токсичных метаболитов → усиление повреждения гепатоцитов → дальнейшее снижение ферментативной активности. Этот механизм обратной связи и представляет собой так называемый порочный круг патогенеза [4].

Идиосинкразический механизм — индивидуальная непереносимость лекарственного препарата, которая не зависит от дозы, не связана с фармакологическим действием препарата и может проявляться различными патологическими состояниями, такими как аллергические реакции, нарушения функции отдельных органов (например, печени) или систем организма.

Примеры лекарственных препаратов, ассоциированных с разными механизмами ГТ, представлены в табл. 1.

Вероятность лекарственного поражения печени также определяется следующими факторами:

- немодифицируемые факторы риска — возраст, пол, фоновые заболевания печени, сопутствующие хронические заболевания, беременность, количество принимаемых препаратов в целом, состояние митохондриальной окислительной системы цитохрома P450 и ее генетический аспект — наличие у пациентов мутантных генов «сверхактивных (быстрых)», «экстенсивных (активных)» и «медленных» метаболитаторов лекарственных препаратов [5];
- модифицируемые факторы, зависящие от препаратов, — суточная дозировка, длительность и кратность приема, метаболический профиль, липофильность, взаимодействие с другими лекарственными препаратами, одновременное употребление алкоголя, диета, курение и токсины.

Клинико-морфологические реакции ГТ по направленности действия подразделяют на следующие группы: цитотоксические (стеатоз, некроз), холестатические (задержка желчевыделения, желтухи) и смешанные.

Клинические признаки определяются морфологическим вариантом и тяжестью поражения. Самым типичным симптомом является дискомфорт, чувство тяжести в правом подреберье, также могут беспокоить тошнота и рвота, снижение аппетита, иногда наблюдается чередование запоров и диареи. Общие симптомы ГТ представлены слабостью, головной болью, повышением температуры тела, образованием сосудистых звездочек, появлением синяков. Системная токсичность лекарственных препаратов проявляется неврологическими симптомами.

По характеру течения ГТ может быть представлена острым или хроническим поражением печени, по тяжести поражения — варьировать от бессимптомного и незначительного повышения уровня печеночных ферментов по данным биохимического анализа крови до развития фульминантной печеночной недостаточности.

Таблица 1. Примеры лекарственных препаратов по каждому механизму токсического поражения печени

Table 1. Examples of medicinal drugs for each mechanism of toxic liver damage

Механизм Mechanism	Препарат Drug	Группа препарата Drug class
Непосредственная индукция апоптоза Direct induction of apoptosis	Парацетамол Paracetamol	Анилиды Anilids
	Доксорубин Doxorubicin	Цитостатики Cytostatic agents
	Такролимус Tacrolimus	Иммунодепрессанты Immunosuppressants
	Метотрексат Methotrexate	Цитостатики Cytostatic agents
	Амиодарон Amiodaron	Антиаритмические препараты Antiarrhythmic drugs
Образование токсичных метаболитов и перекисное окисление липидов Formation of toxic metabolites and lipid peroxidation	Изониазид Isoniazid	Противотуберкулезные средства Antituberculosis drugs
	Хлорпромазин Chlorpromazine	Нейролептики Neuroleptics
	Фенитоин Phenytoin	Антиконвульсанты Anticonvulsants
	Рифампицин Rifampicin	Антибиотики Antibiotics
	Варфарин Warfarin	Антикоагулянты Anticoagulants
Митохондриальные дисфункции Mitochondrial dysfunctions	Аторвастатин Atorvastatin	Гиполипидемические средства Lipid-lowering agents
	Зидовудин Zidovudine	Антиретровирусные средства Antiretroviral drugs
	Митотан Mitotane	Цитостатики Cytostatic agents
	Кеторолак Ketorolac	Нестероидные противовоспалительные средства Non-steroid anti-inflammatory drugs
	Тетрациклин Tetracycline	Антибиотики Antibiotics
Нарушение кальциевого обмена и накопление Ca^{2+} Calcium metabolism distortion and Ca^{2+} accumulation	Циклоспорин Cyclosporin	Иммунодепрессанты Immunosuppressants
	Амиодарон Amiodarone	Антиаритмические препараты Antiarrhythmic drugs
	Талидомид Thalidomide	Иммуномодуляторы Immunomodulators
	Флуоксетин Fluoxetine	Антидепрессанты Antidepressants
	Вальпроевая кислота Valproic acid	Антиконвульсанты Anticonvulsants

Диагностика

Лекарственно-индуцированное поражение печени — диагноз исключения. Перед постановкой диагноза необходимо изучить анамнез пациента, в том числе эпидемиологический, его наследственность, уточнить наличие сопутствующих патологий, вредных привычек, факт приема лекарственных препаратов, трав и биологически активных добавок, их переносимость и длительность приема. На этапе лабораторной диагностики

основными методами являются клинический и биохимический анализ крови для определения типа повреждения печени, общий анализ мочи, коагулограмма, оценка уровня α -фетопротеина, вычисление значения R — отношения уровня аланинаминотрансферазы к верхней границе нормы или уровня щелочной фосфатазы к верхней границе нормы для определения типа гепатотоксического повреждения: гепатоцеллюлярный ($R \geq 5$), смешанный ($2 < R < 5$) или холестатический ($R \leq 2$).

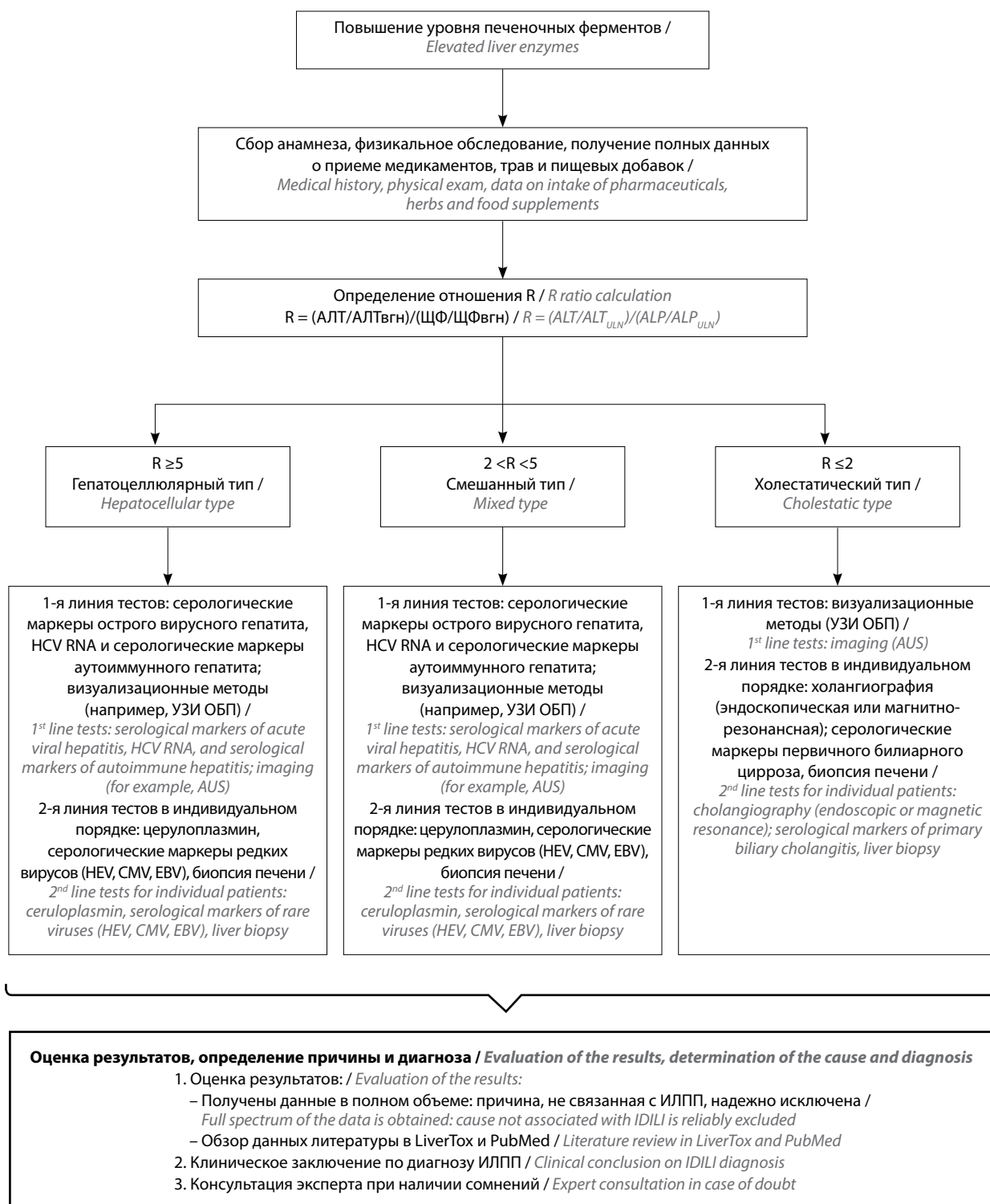


Рис. 1. Алгоритм обследования при подозрении на идиосинкразическое лекарственное поражение печени (ИЛПП) в соответствии с Рекомендациями Американской коллегии гастроэнтерологов. УЗИ ОБП — ультразвуковое исследование органов брюшной полости; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АЛТвгн — верхняя граница нормы АЛТ; ЩФ — щелочная фосфатаза; ЩФвгн — верхняя граница нормы ЩФ; HCV — вирус гепатита С; HEV — вирус гепатита E; CMV — цитомегаловирус; EBV — вирус Эпштейна–Барр

Fig. 1. Algorithm for investigation in cases of suspected idiosyncratic drug-induced liver injury (IDILI) according to the American College of Gastroenterology Guidelines. AUS — abdominal ultrasound; ALT — alanine aminotransferase; ALT_{ULN} — ALT upper limit of normal; ALP — alkaline phosphatase; ALP_{ULN} — ALP upper limit of normal; HCV — hepatitis C virus; HEV — hepatitis E virus; CMV — cytomegalovirus; EBV — Epstein–Barr virus

С целью дифференциальной диагностики Американской коллегией гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology, ACG) был разработан алгоритм обследования (рис. 1), позволяющий точно определить характер повреждения и установить связь с приемом лекарственного препарата [6].

В соответствии с данным алгоритмом следует исключить острый вирусный гепатит, т. е. определить специфические антитела вирусных гепатитов А, В и С (anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HCV, HCV RNA). Для исключения аутоиммунного гепатита требуется оценить серологические маркеры (ANA, AMA, SMA, anti-LKM, уровень IgG). Если в анамнезе есть факт посещения эндемичных по гепатиту Е регионов в последние 10 нед, следует дополнительно определить anti-HE IgM. В том случае, если классические вирусные гепатиты исключены, а имеется лимфоцитоз и лимфаденопатия, необходимо выполнить иммуносерологические тесты на наличие острой цитомегаловирусной инфекции и острой вирусной инфекции Эпштейна—Барр.

Среди инструментальных методов основным является ультразвуковое исследование органов брюшной полости, которое помогает при холестазах исключить

механическую желтуху. В ряде случаев на фоне приема лекарственных средств возможна манифестация не диагностированного ранее цирроза печени, признаки которого также можно определить с помощью ультразвукового исследования. При необходимости более детального изучения структур могут быть назначены компьютерная или магнитно-резонансная томография. Если необходима оценка состояния желчных протоков для проведения дифференциальной диагностики с первичным склерозирующим холангитом, выполняют магнитно-резонансную холангиографию или эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию.

Поиск причины гепатита включает диагностику стеатогепатита, острого алкогольного гепатита, дефицита α 1-антитрипсина, гемохроматоза, синдрома Бадда—Киари, первичного билиарного цирроза и болезни Вильсона—Коновалова. При подозрении на болезнь Вильсона необходимо провести комплексное обследование, включающее определение уровня церулоплазмينا в крови, содержания меди в суточной моче, осмотр глаз для выявления кольца Kayser—Флейшера и генетическое тестирование [7]. Биопсия печени не является обязательной, но при необходимости может быть проведена.

Таблица 2. Критерии тяжести гепатотоксичности Национального института рака США

Table 2. Criteria for the severity of hepatotoxicity National Cancer Institute (USA)

Показатель Parameter	Степень гепатотоксичности Hepatotoxicity grade			
	I	II	III	IV
Щелочная фосфатаза Alkaline phosphatase	<2,5 ВГН <2.5 ULN	2,5–5 ВГН 2.5–5 ULN	>5–20 ВГН >5–20 ULN	>20 ВГН >20 ULN
Общий билирубин Total bilirubin	<1,5 ВГН <1.5 ULN	1,5–3 ВГН 1.5–3 ULN	3–10 ВГН 3–10 ULN	>10 ВГН >10 ULN
ГГТ GGT	<2,5 ВГН <2.5 ULN	2,5–5 ВГН 2.5–5 ULN	5–20 ВГН 5–20 ULN	>20 ВГН >20 ULN
АСТ AST	<2,5 ВГН <2.5 ULN	2,5–5 ВГН 2.5–5 ULN	5–20 ВГН 5–20 ULN	>20 ВГН >20 ULN
АЛТ ALT	<2,5 ВГН <2.5 ULN	2,5–5 ВГН 2.5–5 ULN	5–20 ВГН 5–20 ULN	>20 ВГН >20 ULN
Печеночная недостаточность Liver failure	Нет No	Нет No	Астериксис (порхающий тремор) Asterixis (flapping tremor)	Тяжелая энцефалопатия, кома Severe encephalopathy, coma
Портальный кровоток Portal blood flow	Норма Normal	Снижен Decreased	Ретроградный кровоток, ВРВП/асцит Retrograde blood flow, EV/ascites	Состояние, требующее экстренного оперативного вмешательства Condition requiring emergency surgical intervention

Примечание. ВГН — верхняя граница нормы; ГГТ — гамма-глутамилтранспептидаза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ВРВП — варикозное расширение вен пищевода.

Note. ULN — upper limit of normal; GGT — gamma-glutamyl transferase; AST — aspartate aminotransferase; ALT — alanine aminotransferase; EV — esophageal varices.

Таблица 3. Критерии тяжести гепатотоксичности Группы по изучению лекарственно-индуцированных поражений печени Национального института здоровья США**Table 3.** Drug-induced Liver Injury Study Group severity grading scales

Степень Grade	Критерии диагностики Diagnostic criteria
Легкая Mild	Повышение активности АЛТ и/или ЩФ, при этом уровень общего билирубина <42 мкмоль/л и МНО <1,5 Elevated ALT and/or ALP activity with total bilirubin <42 µmole/L and INR <1.5
Умеренная Moderate	Повышение активности АЛТ и/или ЩФ, при этом уровень общего билирубина >42 мкмоль/л и МНО >1,5 Elevated ALT and/or ALP activity with total bilirubin >42 µmole/L and INR >1.5
Умеренно тяжелая Moderately severe	Повышение активности АЛТ, ЩФ, уровня общего билирубина или МНО, госпитализация в связи с ЛПП (продление существовавшей госпитализации из-за ЛПП) Elevated ALT, ALP activity, total bilirubin or INR, hospitalization due to DLI (prolongation of current hospitalization due to DLI)
Тяжелая Severe	Повышение активности АЛТ и/или ЩФ, уровень общего билирубина >42 мкмоль/л и наличие одного из следующего: печеночная недостаточность (МНО >1,5, асцит или энцефалопатия); отказ другого органа вследствие ЛПП (почек или легких) Elevated ALT and/or ALP activity with total bilirubin >42 µmole/L and one of the following: liver failure (INR >1.5, ascites or encephalopathy); failure of other organs due to DLI (kidneys or lungs)
Фатальная стадия или трансплантация Fatal or transplantation	Смерть или трансплантация печени Death or liver transplant

Примечание. ЩФ — щелочная фосфатаза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; МНО — международное нормализованное отношение; ЛПП — лекарственное поражение печени.

Note. ALP — alkaline phosphatase; ALT — alanine aminotransferase; INR — international normalized ratio; DLI — drug-induced liver injury.

В том случае, если все другие варианты ГТ были исключены, есть факт приема лекарственных препаратов и сохраняются клинико-лабораторные признаки поражения печени, может быть выставлен диагноз ЛИПП.

Для установления тяжести ГТ в практической деятельности используют ряд показателей: критерии Национального института рака США (National Cancer Institute, NCI) в модификации Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) (табл. 2). Для оценки тяжести ЛИПП и прогноза заболевания также могут применяться критерии тяжести ГТ Группы по изучению лекарственно-индуцированных поражений печени (Drug-Induced Liver Injury Network, DILIN) Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health, NIH) (табл. 3) [8], основанные на анализе показателей аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина и международного нормализованного отношения [9].

Методы коррекции гепатотоксичности

Говоря о применении гепатопротекторов в онкологической практике, прежде всего необходимо понимать, чем обусловлено повреждение печени, — лечени-

ем (цистостатиками, таргетными препаратами, иммунопрепаратами, вследствие облучения или хирургического вмешательства), непосредственным действием опухоли на ткани печени прямо или опосредованно или сопутствующими патологиями (гепатитом, в том числе вирусным, нарушениями работы сердечно-сосудистой системы, наличием конкрементов в желчном пузыре или протоках, наследственными заболеваниями и синдромами и т. д.).

Нарушение функции печени влияет на фармакокинетику и фармакодинамику многих противоопухолевых препаратов, что может отразиться на качестве, эффективности и безопасности проводимой терапии. Часто имеет место полипрагмазия вследствие мультиморбидности, когда пациент получает противоопухолевую лекарственную терапию на фоне приема препаратов для лечения сопутствующих патологий, которые могут быть индукторами или ингибиторами цитохрома P450, участвующего в метаболизме большинства химических соединений.

Для лечения ГТ прежде всего необходимо устранить повреждающий гепатоциты агент — отменить препарат, что может способствовать развитию рецидива опухолево-

го процесса, либо редуцировать дозу цитостатика, в результате чего терапевтический эффект ослабевает, а токсичность остается на уровне полной дозы препарата.

К сожалению, универсальных препаратов-антидотов в рамках противоопухолевой лекарственной терапии на данный момент не существует, а спектр препаратов, обладающих гепатопротекторными свойствами, невелик. Действие этих препаратов, как правило, направлено на поддержание и восстановление функций печени, однако их клиническая эффективность остается предметом обсуждения и требует более тщательного анализа.

В настоящее время для лечения ГТ применяют следующие лекарственные препараты.

S-аденозилметионин (SAME, AdoMet) — метаболически плейотропная молекула, которая участвует в поддержании структуры и функции гепатоцитов. Будучи донором метильных групп, он участвует в реакциях синтеза фосфолипидов клеточных мембран, тем самым способствуя восстановлению, регенерации печеночных клеток; как предшественник тиоловых соединений (цистеина, таурина) обеспечивает окислительно-восстановительный механизм клеточной детоксикации; реакции переметилирования и пересульфуривания с участием адеметионина обеспечивают продукцию антиоксиданта глутатиона [10]; после декарбоксилирования участвует в процессах аминопропилирования как предшественник полиаминов — путресцина, стимулятора регенерации клеток и пролиферации гепатоцитов. По данным проспективной многоцентровой программы p12-717, препарат эффективен для восстановления функциональных свойств гепатоцитов.

Согласно данным доступного клинического опыта, назначение S-аденозил-метионина в дозе 800 мг/сут парентерально в течение 2 нед с последующим переходом на пероральный прием в дозе 800–1600 мг/сут показало наибольшую эффективность в лечении лекарственного повреждения печени, индуцированного противоопухолевыми препаратами [9].

Бициклом по структуре — лигнан (органическое фенольное соединение, встречающееся в растениях, имеющее антиоксидантные свойства), обладает выраженным противовоспалительным и антиапоптотическим действием, демонстрирует высокую эффективность в лечении пациентов с лекарственным поражением печени, ассоциированным с полихимиотерапией. Согласно данным исследований, бициклом вне зависимости от этиологии повреждения приводит к уменьшению локального и системного воспаления, угнетая продукцию фактора некроза опухоли активными нейтрофилами, купферовскими клетками и макрофагами, а также способствует уменьшению интенсивности свободнорадикального повреждения гепатоцитов, достоверно снижая уровни аланинаминотрансферазы и аспартатамино-

трансферазы — основных маркеров повреждения ткани печени [11]. Доказано отсутствие влияния препарата на противоопухолевую эффективность цисплатина [12]. Препарат назначают перорально в дозе 25–50 мг 3 раза в сутки. Рекомендуемая длительность применения составляет 3 мес, при необходимости курс может быть продлен до 6 мес.

Ремаксол® (инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота) — инфузионный полиионный гепатотропный препарат — устраняет гипоксию гепатоцитов, запуская сукцинатоксидазное звено дыхательной цепи, тем самым предотвращая образование избыточных высокоактивных форм и соединений кислорода и, как следствие, свободнорадикальное окисление липидов. Непосредственно антигипоксический эффект обеспечивает янтарная кислота, поддерживая активность сукцинатоксидазного звена окисления и сохраняя пул восстановленного глутатиона. Никотинамид в составе препарата активирует НАД-зависимые ферментные системы. Благодаря этому происходит как активация синтетических процессов в гепатоцитах, так и поддержание их энергетического обеспечения [13]. Входящий в состав препарата метионин под влиянием метионаденозилтрансферазы превращается в S-аденозилметионин (SAM), о котором было сказано ранее.

За счет инозина достигается увеличение содержания общего пула пуриновых нуклеотидов, необходимых не только для ресинтеза макроэргов (аденозинтрифосфата и гуанозинтрифосфата), но и вторичных мессенджеров (циклического аденозинмонофосфата и циклического гуанозинмонофосфата), а также нуклеиновых кислот. Определенную роль может играть способность инозина несколько подавлять активность ксантиноксидазы, что приводит к снижению продукции высокоактивных форм и соединений кислорода, предупреждая оксидативное повреждение глутатионредуктазы и глутатион-S-трансферазы [14].

Как препарат, эффективность которого неоднократно доказана клинически и экспериментально, Ремаксол® рекомендован для профилактики и лечения гепатотоксических реакций в дозе 400–800 мл/сут внутривенно капельно в течение 3–12 дней при различных типах поражения печени [15].

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ): мембраностабилизирующее и гепатопротективное действие достигается путем непосредственного встраивания молекул препарата в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, замещения дефектов и восстановления барьерной функции мембран. Гепатопротекторное действие препарата основано на ингибировании процессов перекисного окисления липидов, которые рассматриваются как один из ведущих патогенетических механизмов поражений печени. При лекарственных гепатитах ЭФЛ применяются в качестве монотерапии

как на фоне отмены потенциально гепатотоксичного препарата, так и в случаях «терапии прикрытия». Результаты исследований показывают высокую терапевтическую эффективность ЭФЛ при ЛИПП [4].

Глицирризиновая кислота (ГК) — биологически активное соединение из корня солодки, обладающее противовоспалительным, антиоксидантным, иммуномодулирующим и антифибротическим действием. Она подавляет высвобождение провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α , интерлейкинов 6 и 1), ингибирует активность ядерного фактора NF- κ B и ингибирует митогенактивированную протеинкиназу, снижает продукцию оксидантов и стабилизирует мембраны гепатоцитов. ГК угнетает некроз и апоптоз за счет супрессии фактора некроза опухоли α и каспазы 3, а также предотвращает формирование фиброза путем подавления продукции коллагена клетками Ито. Иммуномодулирующий эффект заключается в стимуляции производства интерферона, интерлейкина 2 и уменьшении концентрации проинфламмогенных медиаторов [16]. Монотерапия ГК имеет доказательную базу в отношении лечения вирусных гепатитов В и С, неалкогольной жировой болезни печени, но чаще всего в научной литературе встречаются данные о коррекции ЛИПП комбинацией ГК + ЭФЛ ввиду большей эффективности такой комбинации за счет потенцирования препаратами друг друга. Например, продемонстрировано достоверное снижение развития ЛИПП на фоне сопроводительной терапии комбинацией ГК + ЭФЛ у пациенток, получающих химиотерапию по поводу рака молочной железы [17].

Глюкокортикостероиды: назначение кортикостероидов до 4 мг/кг/сут (по преднизолону) с целью иммуносупрессии считается оправданным при ГТ [18], вызванной применением ингибиторов иммунологических контрольных точек (CTLA-4 и PD-1/PD-L1), цитокинов (интерферона и интерлейкина 2, особенно при их использовании в высоких дозах).

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

Гепатопротекторной активностью обладают суммарные извлечения из **расторопши пятнистой**, а также их основной компонент **силимарин**. **Силибинин** являет-

ся одним из флаволигнановых изомеров, входящих в состав силимарина, и традиционно рассматривается как перспективный кандидат для лечения ГТ.

Не всегда оправдана монотерапия, зачастую применяют комбинации вышеперечисленных препаратов — фиксированные или как совместный прием по отдельности. Наиболее удачными комбинациями для лечения лекарственного поражения печени считают следующие:

- ГК + ЭФЛ (фосфоглив);
- ГК + ЭФЛ + УДХК;
- комбинированный препарат Ремаксол® [19].

Совместное использование фиксированной комбинации ГК и ЭФЛ с препаратом УДХК продемонстрировало эффективность при лекарственном поражении печени, особенно в случаях, связанных с применением паклитаксела, доцетаксела, оксалиплатина, трастузумаба, доксорубицина, циклофосфида и других противоопухолевых средств. Инициальная терапия, включающая ежедневное внутривенное введение ГК и ЭФЛ в течение 2 нед, с последующим переходом на поддерживающее лечение 3 раза в неделю на протяжении 6–9 мес с добавлением УДХК (250 мг перорально 3 раза в день), позволила снизить или предотвратить повреждение печени и продолжить лечение противоопухолевыми препаратами без перерыва [20].

Применение фиксированного комбинированного препарата Ремаксол® статистически и клинически значимо увеличило латентный период, предшествовавший развитию токсичности на фоне платиносодержащей химиотерапии у пациентов с распространенным колоректальным раком и раком желудка, что позволило сохранить терапевтический эффект [21], разовые и курсовые дозы химиопрепаратов при проведении адъювантной химиотерапии не подвергались редукции, не был нарушен тайминг.

Заключение

Таким образом, несмотря на наличие множества препаратов, относящихся к группе гепатопротекторов, их клиническая эффективность и область применения требуют дальнейшего изучения. Важно проводить качественные исследования с четкими критериями оценки, чтобы обеспечить надежные данные для клинической практики. В будущем целесообразно сосредоточиться на разработке стандартизованных методик и критериев оценки эффективности гепатопротекторов, что позволит более точно определить их место в лечении лекарственной ГТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Le Daré B., Ferron P.J., Gicquel T. [Once upon a time the hepatotoxicity... (In French)]. *Med Sci (Paris)* 2021;37(3): 235–41. DOI: 10.1051/medsci/2021009
2. Ниёзова Ш.Х. Современные возможности коррекции гепатотоксического синдрома при полихимиотерапии солидных опухолей (обзор литературы). *European Science* 2019;5(47):73–9. DOI: 10.24411/2410-2865-2019-10505
Niyozova Sh.H. Modern opportunities for correction of hepatotoxic syndrome for polychemotherapy of solid tumors (Literature review). *European Science* 2019;5(47):73–9. (In Russ.). DOI: 10.24411/2410-2865-2019-10505
3. Хомерики С.Г. Патогенетические механизмы и морфологические проявления лекарственных поражений печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2011;(6):11–21. Khomeriki S.G. Pathogenetic mechanisms and morphological manifestations of medical liver damage. *Experimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology* 2011;(6):11–21. (In Russ.).
4. Ватутин М.Т., Склянная Е.В., Эль-Хатиб М.А. и др. Гепатотоксичность противоопухолевых препаратов: современное состояние проблемы. *Российский онкологический журнал* 2016;21(6):325–33. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-6-325-333
Vatutin M.T., Sklyannaya E.V., El-Khatib M.A. et al. Hepatotoxicity of chemotherapeutic agents: current state of the problem. *Rossiiskiy onkologicheskii zhurnal = Russian Journal of Oncology* 2016;21(6): 325–33. (In Russ.). DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-6-325-333
5. Чаукина С.В. Клинико-фармакологические особенности метаболизма лекарственных средств под действием изофермента цитохрома P-450 CYP2D6. *Трудный пациент* 2007;5(14):31–3. Chaukina S.V. Clinical and pharmacological aspects of drug metabolism under the action of cytochrome P-450 CYP2D6 isoenzyme. *Trudniy patsient = Difficult Patient* 2007;5(14):31–3. (In Russ.).
6. Chalasani N.P., Maddur H., Russo M.W. et al.; 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):878–98. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001259
7. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Идиосинкразические лекарственные поражения печени: диагностика и лечение. *Медицинский совет* 2017;(5):100–7. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-5-100-107
Pimanov S.I., Makarenko E.V. Idiosyncratic drug-induced liver injury: diagnostic and treatment. *Meditinskiy sovet = Medical Council* 2017;(5):100–7. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2017-5-100-107
8. CIOMS Working Group. Drug-induced liver injury (DILI): current status and future directions for drug development and the post-market setting. Geneva: CIOMS, 2020.
9. Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Коррекция гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. *Злокачественные опухоли* 2023;13(3s2-2):69–82. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-69-82
Tkachenko P.E., Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V. Correction of hepatotoxicity induced by antitumor therapy. *Zlokachestvenniye opukholy = Malignant tumours* 2023;13(3s2-2):69–82. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-69-82
10. Каминская Ю.М. Возможности применения адеметионина в психиатрической и наркологической практике. *Медицинские новости* 2016;3:40–4. Kaminskaja Yu.M. The possible use of ademetionine in the practice of psychiatrists and narcologist. *Meditinskie Novosti = Medical News* 2016;3:40–4. (In Russ.).
11. Маевская М.В., Лушков В.Д., Гейвандова Н.И. и др. Бицикл в лечении пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. *Медицинский совет* 2020;(15):78–89. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-15-78-89
Mayevskaya M.V., Lunkov V.D., Geyvandova N.I. et al. Bicyclol in the treatment of patients with chronic diffuse liver diseases. *Meditinskiy sovet = Medical Council* 2020;(15):78–89. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-15-78-89
12. Yu Y.N., Chen H., Li Y. Effect of bicyclol on cisplatin-induced hepatotoxicity in the hepatocarcinoma 22 tumour-bearing mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009;104(4):300–5. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2008.00343.x
13. Ilchenko L.Yu., Okovityi S.V. Remaxol: mechanisms of action and application in real clinical practice. Part I. *Arch Int Med* 2016;2(28):16–21. DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-8-18
14. Конопацкова О.М., Аверьянова С.В. Сопроводительная терапия при проведении полихимиотерапии колоректального рака. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2016;5(1):42–6. DOI: 10.17116/onkolog20165142-46
Konopatskova O.M., Averyanova S.V. Adjunct therapy during combination chemotherapy for colorectal cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Hertsen = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2016;5(1):42–6. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20165142-46
15. Ткаченко П.Е., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Гепатотоксичность. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли* 2024;14(3s2):83–96. Доступно по: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2024/2024-2-05.pdf>
Tkachenko P.E., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Hepatotoxicity. RUSSCO practical guidelines, part 2. *Zlokachestvenniye opukholy = Malignant Tumours* 2024;14(3s2):83–96. (In Russ.). Available at: <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2024/2024-2-05.pdf>
16. Оковитый С.В., Райхельсон К.Л., Волнухин А.В., Кудлай Д.А. Гепатопротекторные свойства глицирризиновой кислоты. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2020;(12):96–108. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-96-108
Okovity S.V., Raikhelson K.L., Volnukhin A.V., Kudlai D.A. Hepatoprotective properties of glycyrrhizic acid. *Experimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology* 2020;184(12):96–108. (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-96-108
17. Ивашкин В.Т., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К. и др. Лекарственные поражения печени у онкологических пациентов. *Онкогематология* 2020;15(3):80–94. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-80-94
Ivashkin V.T., Raikhelson K.L., Palgova L.K. et al. Drug-induced liver injury in cancer patients. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2020;15(3):80–94. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-3-80-94
18. Новик А.В., Проценко С.А., Баллузек М. Ф. и др. Иммуноопосредованные нежелательные явления. *Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли* 2024;14(3s2):250–302. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-15
Novik A.V., Protsenko S.A., Balluzek M.F. et al. Immuno-mediated adverse events. Practical recommendations of RUSSCO, part 2. *Zlokachestvenniye opukholy = Malignant Tumours* 2024;14(3s2):250–302. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-15
19. Оковитый С.В., Райхельсон К.Л., Приходько В.А. Комбинированная гепатопротекторная фармакотерапия заболеваний печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2022;203(7):5–20. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-5-20
Okovityi S.V., Raikhelson K.L., Prikhodko V.A. Combined hepatoprotective pharmacotherapy for liver disease. *Experimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology* 2022;203(7):5–20. (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-5-20

20. Алиева А.А., Никитин И.Г., Архипов А.В. Сопроводительная терапия острого лекарственного повреждения печени на фоне химиотерапевтического лечения у пациенток с раком молочной железы. Лечебное дело 2018;2:74–85.
DOI: 10.2441/2071-5315-2018-12005
Alyeva A.A., Nikitin I.G., Arkhipov A.V. The treatment of acute chemotherapy-induced liver injury in women with breast cancer. Lechebnoye delo = Medical Business 2018;2:74–85. (In Russ.).
DOI: 10.2441/2071-5315-2018-12005

21. Дрогомирецкая Е.И., Трашков А.П., Коваленко А.Л. и др. Экспериментальный и клинический опыт применения Ремаксола как препарата сопровождения при противоопухолевом лечении. Эффективная фармакотерапия 2018;25:34–41.
Drogomiretskaya E.I., Trashkov A.P., Kovalenko A.L. et al. Experimental and clinical experience of Remaxol use as an escort drug for anticancer treatment. Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy 2018;25:34–41. (In Russ.).

Вклад авторов

В.А. Иванов, А.Т. Гаттарова: сбор и анализ данных литературы, написание текста статьи;

Д.Д. Сакаева: редактирование, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contributions

V. A. Ivanov, A. T. Gattarova: collection, analysis of literature, article writing;

D. D. Sakaeva: editing, verification and final approval of the article.

ORCID автора / ORCID of author

Д.Д. Сакаева / D. D. Sakaeva: <https://orcid.org/0000-0003-4341-6017>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.