

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**Токарева Наталья Сергеевна**

**КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛЕКАРСТВЕННО-  
ИНДУЦИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С НОВОЙ  
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

Заслуженный деятель науки РФ,  
академик РАН, доктор медицинских  
наук, профессор Петров Владимир  
Иванович

Волгоград, 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |    |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ.....  | 4  |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....  | 12 |
| 1.1. Этиопатогенез инфекции SARS-CoV-2 и пандемия COVID-19 .....   | 12 |
| 1.2. Патогенез и диагностика лекарственных поражений печени .....  | 17 |
| 1.3. Фармакотерапия COVID-19: фокус на безопасность. Новые препараты для<br>лечения COVID-19 и риск нежелательных реакций со стороны печени .....  | 22 |
| 1.4. Ведение пациентов с лекарственными поражениями печени .....   | 37 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....  | 42 |
| 2.1. Методика проведения АТС/DDD анализа потребления лекарственных<br>препаратов.....  | 43 |
| 2.2. Базы данных и поиск информации о гепатотоксичности лекарственных<br>препаратов. Критерии включения лекарственных препаратов в группу высокого<br>и возможного риска лекарственных поражений печени..... | 50 |
| 2.3. Влияние приёма потенциально гепатотоксичных препаратов на активность<br>аланиновой трансаминазы у больных COVID-19: исследование «случай-<br>контроль». Дизайн исследования .....                       | 52 |
| 2.4. Дизайн проведения когортного исследования безопасности ремдесивира у<br>пациентов с COVID-19 .....  | 56 |
| 2.5. Дизайн проведения когортного исследования потребления<br>гепатопротекторов у пациентов с возможным лекарственно-индуцированным<br>поражением печени.....  | 57 |
| 2.6. Статистическая обработка результатов .....  | 58 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО<br>ИССЛЕДОВАНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ ГЕПАТОТОКСИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ У<br>БОЛЬНЫХ COVID-19 .....  | 60 |

|   |     |
|---|-----|
| 3.1. Лекарственные препараты высокого и возможного риска лекарственных поражений печени, применяемые у больных COVID-19.....                              | 60  |
| 3.2. Результаты АТС/DDD анализа потребления лекарственных препаратов с высоким и возможным риском лекарственного поражения печени у больных COVID-19..... | 62  |
| ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА ПОТЕНЦИАЛЬНО ГЕПАТОТОКСИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА АКТИВНОСТЬ АЛАНИНОВОЙ ТРАНСАМИНАЗЫ У БОЛЬНЫХ COVID-19 .....                            | 71  |
| 4.1. Результаты исследования «случай-контроль» с использованием метода подбора пар.....   | 71  |
| 4.2. Описание серии случаев лекарственного поражения печени, соответствующего возможному по критериям шкалы RUCAM.....                                    | 81  |
| ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ РЕМДЕСИВИРА У БОЛЬНЫХ С COVID-19 .....   | 91  |
| ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВОЗМОЖНЫМ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ .....      | 98  |
| ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....   | 103 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....  | 114 |
| ВЫВОДЫ .....  | 116 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....  | 119 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....  | 120 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....  | 123 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ.....   | 143 |

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

В конце декабря 2019 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) была проинформирована о случаях развития пневмонии неясной этиологии в городе Ухань Китайской Народной Республики (Chung Y. S. et al., 2024). Выявленный патоген идентифицирован как новый штамм коронавируса и получил название 2019-nCoV, в настоящее время SARS-CoV-2/COVID-19. Инфекция быстро распространилась за пределы Китая. 11 марта 2020 г. вспышка инфекции COVID-19 была признана ВОЗ как пандемия (Бакаев В. В. и соавт., 2024).

Резко возросшее количество тяжёлых пациентов, нуждающихся в госпитализации, множественные летальные исходы, условия перегруженности лечебных учреждений потребовали быстрого реагирования и привлечения большого количества экономических, кадровых и материально-технических ресурсов. Во многом сложившаяся ситуация стала «вызовом» для системы здравоохранения (Аксенова Е. И. и соавт., 2021). Незученный инфекционный агент, отсутствие специфической терапии поставили перед учёными мира тяжёлую задачу: в краткие сроки разработать эффективные и безопасные схемы терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией<sup>1</sup>.

На основе клинического опыта ведения пациентов с предыдущими вспышками атипичной пневмонии SARS-CoV и MERS, с целью этиотропной терапии SARS-CoV-2 «off-label» стали применять ранее существующие на фармацевтическом рынке препараты, безопасность которых не рассматривалась при лечении COVID-19, и новые препараты, безопасность которых не изучена<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup>Клинические рекомендации «Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых» / Министерство Здравоохранения Российской Федерации. – 2022.

<sup>2</sup> Та же.

Одной из наиболее распространенных нежелательных реакций (НР) противовирусной и противовоспалительной терапии являются лекарственные поражения печени (ЛПП), частота встречаемости которых у пациентов с COVID-19 в настоящее время не известна, что требует проведения дополнительных мероприятий по изучению данной проблемы и разработке мер профилактики и повышения безопасности фармакотерапии (Cichoż-Lach H. et al., 2021; Темирбулатов И.И. и соавт, 2024).

### **Степень разработанности темы**

Лекарственная гепатотоксичность является одной из ведущих причин отзыва лекарственных препаратов на пострегистрационном этапе. Информация о поражении печени, вызванном лекарственными средствами, в большинстве случаев получена из отдельных сообщений, и количественная оценка риска отсутствует. Истинная распространённость ЛПП остаётся неизвестной, и в клинической практике данный диагноз формулируется редко, что может быть связано с нежеланием врачей документировать ятрогенные заболевания, неверной трактовкой весьма разнообразной симптоматики и сложностями с выявлением причинно-следственной связи между применением конкретного лекарственного средства и поражением печени. Внимание к проблеме ЛПП за последние годы увеличилось, что подтверждается ростом публикаций по данной теме (Остроумова О. Д. и соавт., 2021; Волынец Г. В. и соавт., 2024; Лазебник Л. Б. и соавт., 2024; Fakhri Ravari A. et al., 2024).

С начала пандемии SARS-COV-2 в процессе поиска эффективных способов лечения инфекции особое внимание уделяется вопросам безопасности новых противовирусных и генно-инженерных противовоспалительных биологических препаратов. Опубликованные исследования указывают, что поражения печени, в качестве причины которых, наряду с другими факторами риска, является применение лекарственных средств, наблюдаются у 37,2% — 76,3% госпитализированных больных COVID-19 (Xie H. et al., 2020; Fan Z. et al., 2020; Yadav D.K. et al., 2021; Pazgan-Simon M. et al., 2022). Teschke R. и соавт. выявили

996 опубликованных в 2020–2021 гг. описаний случаев предполагаемого ЛПП у пациентов с COVID-19, наиболее часто вызванных противовирусными препаратами (Teschke R, et al., 2022). По данным когортных и рандомизированных клинических исследований препаратов для лечения COVID-19 частота встречаемости поражений печени на фоне применения ремдесивира составляет 2-14% случаев, тоцилизумаба — 3,7-10,5%, сарилумаба — 30-32%, анакинры — 10-35,8%, левилимаба — 2,9-14,6%, олокизумаба — 11,2-23,2% (Крюков А. В. и соавт., 2022; Touafchia A. et al., 2021; Lescure F. X. et al., 2021). Изучение роли лекарств в развитии нарушений функции печени у больных COVID-19 позволит разработать рекомендации для дифференцированного выбора препаратов с учётом меньшего риска гепатотоксичности.

### **Цель исследования**

Провести комплексную оценку безопасности и оптимизировать фармакотерапию у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и ассоциированным лекарственным поражением печени.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать структуру потребления лекарственных препаратов с гепатотоксичным действием в условиях стационара у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

2. Оценить влияние проводимой фармакотерапии на изменение результатов лабораторных показателей, отражающих состояние функции и/или поражение печени, и оценить связь возникших изменений с приёмом лекарственных препаратов с целью оптимизации терапии новой коронавирусной инфекции COVID-19.

3. Изучить возможные случаи поражения печени, обусловленные приёмом лекарственных препаратов, у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

4. Изучить проводимую терапию возможных случаев лекарственных поражений печени у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

### **Научная новизна**

В представленной работе впервые выделены препараты с высоким и возможным риском развития лекарственного поражения печени, которые могут вызывать повреждение печени у пациентов, госпитализированных с COVID-19. Впервые изучен объём потребления препаратов с высоким и возможным риском развития лекарственного поражения печени, применяющихся в составе комплексной терапии при COVID-19 в инфекционных отделениях Волгоградской области, и выявлены факторы риска полипрагмазии и развития ЛПП.

В исследовании «случай-контроль» впервые выявлено влияние приёма препаратов высокого и возможного риска ЛПП на активность печёночных ферментов у больных, госпитализированных с COVID-19 в инфекционные отделения Волгоградской области. Впервые изучена динамика печёночных ферментов у пациентов, госпитализированных с COVID-19 и возможными случаями лекарственного поражения печени, на фоне отмены гепатотоксичного лекарственного средства и назначения гепатопротекторов, а также у пациентов, получающих новый противовирусный препарат ремдесивир.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Полученные в работе данные расширяют представления о риске развития нежелательных реакций на фоне проводимой лекарственной терапии у госпитализированных больных COVID-19. Доказана роль полипрагмазии в повышении активности печёночных ферментов и развитии нарушений функции печени у госпитализированных больных COVID-19, что позволит внедрить мероприятия по профилактике развития лекарственных поражений печени.

Результаты, полученные при выполнении данной работы, могут быть использованы организаторами здравоохранения, в практическом

здравоохранении, клиническими фармакологами, в дальнейших клинических исследованиях по оптимизации лекарственной терапии COVID-19.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Полученные результаты исследования риска развития лекарственных поражений печени внедрены в образовательный процесс по учебной дисциплине «Клиническая фармакология» для студентов, ординаторов и слушателей курсов постдипломного образования в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в клиническую деятельность ГБУЗ "Городская клиническая больница № 3" г. Волжского.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Полученные практические результаты согласуются с основными положениями и принципами доказательной медицины.

При проведении работы соблюдались правила проведения научных исследований. Использованы современные методы проведения фармакоэпидемиологических исследований, соответствующие международным стандартам: фармакоэпидемиологический (АТC/DDD) анализ потребления препаратов, исследование «случай-контроль» с использованием метода подбора пар «matched case-control study», ретроспективное когортное исследование.

Теоретической и методологической основой исследования послужили фармакоэпидемиологические исследования отечественных и зарубежных ученых по данной проблеме, публикации в периодических изданиях, клинические рекомендации Минздрава Российской Федерации по диагностике и лечению пациентов с новой коронавирусной инфекцией и клинические рекомендации «Лекарственные поражения печени у взрослых» (2022).

## **Положения, выносимые на защиту**

1. У больных, госпитализированных в инфекционные отделения Волгоградской области с COVID-19, выявлены наиболее часто применяемые лекарственные препараты высокого и возможного риска лекарственного поражения печени.

2. У больных, госпитализированных в инфекционные отделения Волгоградской области с COVID-19, выявлены высокий объём потребления и частота одновременного приёма нескольких лекарственных препаратов высокого и возможного риска лекарственного поражения печени (полипрагмазия), а так же случаи применения препаратов в дозах, превышающих определённые суточные дозы, указанные на сайте центра по методологии лекарственной статистики ВОЗ, что наиболее часто было отмечено для омепразола и левофлоксацина.

3. У больных, госпитализированных в инфекционные отделения Волгоградской области с COVID-19, выявлена достоверная положительная связь между одновременным приёмом нескольких препаратов ВР ЛПП и отдельных ЛС (ремдесивир, олокизумаб, левилимаб) и повышением активности аланиновой трансаминазы.

4. У больных, госпитализированных в инфекционные отделения Волгоградской области с COVID-19 и получающих ремдесивир, выявлены случаи повышения активности печёночных ферментов без развития тяжёлой печёночной недостаточности и положительное влияние отмены гепатотоксичных ЛС и назначения гепатопротекторов на активность печёночных проб.

## **Личный вклад**

Личный вклад автора является определяющим и составляет более 90%. Автор принимал непосредственное участие в реализации данного исследования на всех этапах от постановки проблемы, её научного анализа, постановки цели и задач, разработки методологических подходов, обработке, анализе и обобщении

полученных результатов. Все разделы диссертационной работы написаны лично автором.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным объёмом клинических данных и использованием адекватных, общепринятых методов и критериев статистической обработки данных. Использованные методы соответствуют целям и задачам диссертационного исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, логически вытекают из результатов исследований.

По тематике диссертационного исследования опубликовано 20 работ, из них 9 в изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией для опубликования основных материалов диссертационного исследования. Промежуточные результаты исследования представлены в виде докладов на 80-й, 81-й, 82-й Международных научно-практических конференциях молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (г. Волгоград, 2022-2024 гг.); научно-практической конференции с международным участием «Превентивная медицина как основа качественного и здорового долголетия» (г. Оренбург, 2023 г.); IV Межрегиональной научно-практической конференции «Июльские росы» (г. Волгоград, 2023 г.); на ежегодной IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «От клинических рекомендаций к клиническим алгоритмам» (г. Волгоград, 2024 г.).

### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 144 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, четырёх глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций,

списка сокращений, приложений, списка литературы, включающего 156 источников. Работа проиллюстрирована 12 таблицами и 10 рисунками.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Этиопатогенез инфекции SARS-CoV-2 и пандемия COVID-19

В конце 2019 г. в г. Ухань, Китайской Народной Республики, возникла вспышка новой коронавирусной инфекции, которая быстро распространилась за её пределы (Jiao J. et al., 2022). В течение нескольких месяцев заболевание охватило более 210 стран, и стало причиной высокой смертности населения.<sup>3</sup> Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) обозначила инфекцию как пандемию, и в феврале 2020 г. совместно с международным комитетом по таксономии вирусов присвоило новой мутации официальное название SARS-CoV-2/COVID-19.

Первые научные публикации, посвящённые коронавирусам, датируются 1968 г. (Almeida J.D. et al., 1968). До 2002 г. коронавирусная инфекция рассматривалась как условно безопасная, сопровождалась развитием лёгких форм поражения верхних отделов дыхательных путей (Кононенко А. А. и соавт., 2021). В период 2002–2004 гг. распространение штамма рода Betacoronavirus SARS-CoV впервые привело к развитию эпидемии атипичной пневмонии с тяжёлым острым респираторным синдромом и летальными исходами. Умерло 919 из 8422 заболевших (11%) (Saceleanu V. et al., 2022). В 2012 г. вспышка коронавирусной инфекции была зарегистрирована в Саудовской Аравии. Заболевание также характеризовалось острым воспалением дыхательных путей и развитием пневмонии тяжёлого течения. По данным ВОЗ с 2012 г. поражение коронавирусом, возбудителем ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) в мире составило 2613 случаев заражения, из которых 36% (941/2613) закончились смертью пациента<sup>4</sup>.

<sup>3</sup> COVID-19 Coronavirus Pandemic. Worldometer. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries>

<sup>4</sup> MERS outbreaks | MERS-CoV | Health topics / WHO EMRO. URL: <https://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html>

По данным эпидемиологических исследований, коронавирусы в структуре патогенов острых респираторных заболеваний до 2019 г. составляли 15–29% и вызывали нетяжёлые случаи острого ринита и бронхита (Akshay P. S. et al., 2023).

По состоянию на 13 октября 2024 г., в мире насчитывалось более 776 млн случаев заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, из них более 7 млн с летальным исходом. На территории Российской Федерации заболеваемость составила около 24,5 млн случаев, из них с летальным исходом 403 тыс.<sup>5</sup>

Инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, рассматривается как системное заболевание (Rabaan A. A. et al., 2023). Нуклеопротеин возбудителя COVID-19 выявлен в разных локусах, наиболее часто альвеолярных клетках 2 типа, эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта, эндотелии сосудов, сердечной мышце, печени, почках и других органах.

Патогенез заболевания до конца не ясен, однако большинство исследователей выделяют следующие основные фазы развития заболевания: вирусная инвазия и репликация, нарушение регуляции иммунного ответа, полиорганное повреждение и выздоровление (Li C. et al., 2021). Большинство исследований указывают на ключевую роль нарушения регуляции или избыточный иммунный ответ на SARS-CoV-2 в развитии системных иммуноопосредованных последствий (Wong L. Y. R. et al., 2022).

При высвобождении реплицированного патогена из клетки-хозяина происходит непосредственное разрушение последней. Высвободившиеся вирусные частицы стимулируют патологическую активацию врожденного и приобретенного иммунного ответа, продукцию большого количества провоспалительных факторов (цитокинов, хемокинов и др.), развитие синдрома гиперреактивности макрофагов, гемофагоцитарный синдром и «цитокиновый шторм», которые в свою очередь приводят к острому респираторному дистресс-синдрому и полиорганной недостаточности (Hsu R. J. et al., 2022). Одновременно с иммунным полиорганным повреждением прогрессирует эндотелиальная дисфункция, сопровождающаяся тромбообразованием, стазом и нарастающей

---

<sup>5</sup> COVID-19 cases / WHO COVID-19 dashboard. URL: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c>

гипоксией (Won T. et al., 2022). По данным исследований наиболее уязвимы в условиях инфекции SARS-CoV-2 лёгкие, желудочно-кишечный тракт, печень, почки и миокард (Кравцова О. Н. и соавт., 2021). Среди внелёгочных проявлений коронавирусной инфекции поражение печени является довольно распространенным явлением (Li P. et al., 2022). У многих пациентов уже в первые недели заболевания отмечается повышение активности печёночных ферментов, снижение плотности паренхимы печени по результатам компьютерной томографии и признаки стеатоза (гиперэхогенность паренхимы печени, гепатомегалия), которые не были выявлены при проведении ультразвуковой диагностики ранее при поступлении в больницу (Телеш М.А. и соавт., 2022).

Аутопсия и исследования гистологических образцов продемонстрировали повреждение печени разной степени тяжести, проявляющиеся как микро- и макровезикулярный стеатоз, воспалительная лимфоцитарная инфильтрация в долях печени и печёночном тракте, синусоидальная дилатация, что может свидетельствовать о прямом вирусном поражении или о лекарственном повреждении печени (Pesti A. et al., 2023). В исследованиях встречаются сообщения о набухании гепатоцитов и гепатоцеллюлярном некрозе, картина острого гепатита, холестаза и фиброза (Chu H. et al., 2021; Zhao C.L. et al., 2021).

Механизмы поражения печени при COVID-19 до конца не изучены. Прослеживается многофакторность повреждения. Определённая роль отводится прямому цитотоксическому действию, вызванному репликацией вируса в гепатоцитах, и вторичным факторам — системной воспалительной реакции, гипоксии, полиорганной недостаточности (Li P. et al., 2022).

По данным просвечивающей электронной микроскопии вирусные частицы SARS-CoV-2 были выявлены в цитоплазме гепатоцитов, также определялись: выраженная дисфункция клеточных мембран, набухание митохондрий и расширение эндоплазматического ретикулума (Rodriguez-Espada A. et al., 2024). Эти изменения могут указывать на гепатоцеллюлярное поражение, вызванное непосредственно вирусом SARS-CoV-2.

При проведении оценки распределения альвеолярных клеток 2 типа в тканях печени на основании метода секвенирования РНК, выявлена их более высокая экспрессия на холангиоцитах (59,7%) и в меньшей степени в гепатоцитах (2,6%) (Antar S. A. et al., 2024). Повышенные уровни гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) являются чувствительными индикаторами повреждения холангиоцитов. Однако, в исследованиях у пациентов с COVID-19 наиболее часто отмечается именно повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и общего билирубина (Nardo A. D. et al., 2021). Таким образом, это позволяет предположить, что нарушения функции печени, сопровождающиеся повышением активности печёночных ферментов, в условиях системного воспаления, не столько связаны с повреждением гепатоцитов вирусом, сколько с дисфункцией холангиоцитов и другими возможными причинами, в том числе гепатотоксичным действием лекарственных препаратов.

Воспалительный «цитокиновый шторм», вызванный чрезмерным иммунным ответом на SARS-CoV-2, также может быть одним из ключевых факторов повреждения печени (Choaib A. et al., 2023). В когортном исследовании Zhan K. и соавт. описано повышение уровня ИЛ-6 и ИЛ-10 и снижение «CD4+Т-клеток», которые расценивались как независимые факторы риска, связанные с тяжёлым повреждением печени (Zhan K. et al, 2021). Effenberger M. и соавт. в своём исследовании сообщают, что поражение печени может быть связано с системной воспалительной реакцией на инфекцию SARS-CoV-2 (Effenberger M. et al., 2021). Повышенный уровень ферритина в исследовании Phipps M. M. и соавт. также ассоциировался с более высокой частотой повреждения печени. В качестве возможной причины этого авторы предполагают возможное действие ферритина как воспалительного цитокина, который, подобно ИЛ-6, участвует в остром повреждении печени (Phipps M. M. et al., 2020).

Отличительной особенностью инфекции SARS-CoV-2 является влияние на сосудистый эндотелий, микроангиопатия, тромбоз и неоангиогенез (Bonaventura A. et al., 2021). В исследовании Varga Z. и соавт. показано наличие структур

вирусных включений в эндотелиальных клетках и диффузное воспаление эндотелия (Varga Z. et al., 2020). В условиях системного воспаления компенсаторное снижение висцерального кровотока приводит к снижению печёночного кровотока и гепатоцеллюлярной гипоксии. Высокая метаболическая активность и сложное сосудистое обеспечение печени делают её особенно уязвимой к нарушениям кровообращения, а длительная гипоксия и реперфузионное повреждение могут привести к печёночной недостаточности (Суркова Е. Ю. и соавт., 2021). Было установлено, что ишемия является независимым предиктором и играет важную роль в патогенезе тяжёлого повреждения печени (Chew M. et al., 2021). Повреждение митохондрий и значительное повышение уровня активных форм кислорода, продуктов их перекисного окисления могут также привести к повреждению печени, усиливая высвобождение провоспалительных цитокинов (Кручинина М. В. и соавт., 2023). Характерным признаком ишемического повреждения печени является центрлобулярный некроз, который обычно проявляется в виде острого повышения уровня печёночных трансаминаз (Li P. et al., 2022).

Неоспоримо и влияние сопутствующей патологии на печень. У ряда пациентов встречается алиментарное ожирение, хронические, в том числе вирусные гепатиты и циррозы, сахарный диабет, артериальная гипертензия. Доля пациентов с COVID-19, госпитализированных с уже установленным нарушением функции печени, составляла от 37,2 % до 76,3 %, а доля пациентов с поражением печени от 21,5 % до 45,7 % (Li P. et al., 2022). Нередко у таких пациентов отмечались более высокий уровень активности печёночных ферментов при поступлении в стационар. У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и COVID-19 вероятность нарушения функции печени и прогрессирование заболевания в период госпитализации была выше, чем у лиц без стеатогепатоза (Ji D. et al., 2020).

В литературе часто встречаются упоминания о развитии лекарственно-индуцированных поражений печени у больных COVID-19 на фоне применения

специфической противовирусной и патогенетической терапии (Zampino R. et al., 2020; Lory P. et al., 2023).

Поражение печени может развиваться незаметно в виде бессимптомного повышения активности функциональных печёночных проб, и может проявляться клинически уже в стадии развития осложнений и тяжёлой печёночной недостаточности. Поэтому очень важно своевременное выявление, лечение и коррекция факторов риска печёночного повреждения.

COVID-19 часто сопровождается полиорганным поражением и высокой смертностью пациентов. В патогенезе важную роль играет системная воспалительная реакция, приводящая к поражению внутренних органов, включая печень. Поражение печени у пациентов с COVID-19 может протекать с развитием острой печёночной недостаточности, что в ряде случаев может потребовать трансплантацию печени. Фармакотерапия нередко является причиной нарушения функции печени особенно у пациентов с коморбидным статусом и приёмом более 5 лекарственных препаратов. В период эпидемии коронавирусной инфекции проблема ЛПП осложнилась применением новых лекарственных препаратов с недостаточно изученной безопасностью. Ввиду высокой распространенности ЛПП на всех этапах оказания медицинской помощи важно иметь настороженность в отношении потенциальной гепатотоксичности при подборе схем терапии, учитывать индивидуальные особенности пациента, наличие хронического заболевания печени и тяжесть основного заболевания.

## **1.2. Патогенез и диагностика лекарственных поражений печени**

Лекарственное поражение печени (ЛПП) — это повреждение, связанное с приёмом лекарственного препарата, биологически активной добавки, средств растительного происхождения, развивающееся в среднем в срок от 5 дней до 3 месяцев.<sup>6</sup> ЛПП диагностируются при наличии признаков дисфункции печени с

---

<sup>6</sup> Та же, с.4.

аномальной активностью печёночных трансаминаз, при условии разумного и тщательного исключения альтернативных причин (Ahmed-Khan M. A. et al., 2023).

По данным ВОЗ лекарственная гепатотоксичность является одним из наиболее частых побочных эффектов лекарственной терапии, основной причиной острой печёночной недостаточности и трансплантации печени в Европе и Северной Америке (Larsen F. S. et al., 2025). В связи с особенностями основного заболевания, ранее существующими хроническими процессами в печени, частой полипрагмазией, отсутствием единых стандартов диагностики ЛПП, низкой доступностью диагностики редких полиморфизмов генов, кодирующих ферменты, метаболизирующие лекарственные средства, и иммунный ответ, довольно трудно оценить истинную частоту встречаемости ЛПП. По одним данным она в среднем составляет 1–19 случаев на 100 тыс. населения, по другим — 3–6%<sup>7</sup> всех случаев применения лекарственных препаратов (Saleh A. K. et al., 2025).

Выделяют несколько основных механизмов развития лекарственного поражения печени. Первый связан с прямым цитотоксическим эффектом, нарушением реакций первой и второй фаз биотрансформации с образованием активных промежуточных метаболитов, нарушением их конъюгации и образования нетоксичных гидрофильных соединений. Как следствие, происходит активация иммуновоспалительной реакции, апоптоз клетки и центрлобулярный некроз (Garcia-Cortes M. et al., 2020). Другой механизм, который может влиять на гепатоциты, связан со снижением активности цитохрома P450 и его изоферментов, участвующих в биотрансформации лекарственных препаратов. Обычно такое поражение связано с активацией медиаторов воспаления, особенно ИЛ-6, в результате синдрома «цитокинового шторма» при инфекции SARS-CoV-2, угнетающей активность некоторых цитохромов печени. Кроме того, в условиях применения нескольких лекарственных препаратов, метаболизирующихся одним цитохромом, увеличивается риск межлекарственного взаимодействия с

---

<sup>7</sup> Та же, с.4.

нарушением метаболизма этих препаратов и, как следствие, повреждения печени (Takahashi T. et al., 2020).

В исследовании Jiang S. и соавт., посвящённом поражению печени при COVID-19, продемонстрировано увеличение риска повреждения печени при одновременном применении лопинавира + ритонавира с умифеновиром, связанное с ингибированием СУР3А. Ритонавир является мощным ингибитором СУР3А и при одновременном приёме лопинавира + ритонавира с умифеновиром метаболизм последнего замедляется, что приводит к его накоплению в плазме крови и возможному повреждению печени с повышением активности печёночных трансаминаз (Jiang S. et al., 2020).

Ещё один механизм повреждения печени, вызванного лекарственными средствами, связан с ингибированием транспортеров, что приводит к межлекарственным взаимодействиям. Гликопротеин Р, органические анионные транспортеры, белок, связанный с множественной лекарственной резистентностью и др., являются транспортными переносчиками многих групп препаратов, в том числе противовирусных, антибиотиков и статинов. Одним из побочных эффектов статинов, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, часто назначаемых у пациентов с COVID-19 и сопутствующей патологией, является гепатотоксичность. При назначении статинов с лекарственными препаратами, ингибиторами переносчиков, вероятность токсического эффекта первых возрастет (Deng F. et al., 2021).

Другой механизм повреждения печени, вызванного лекарственными средствами, более сложный, представлен идиосинкратической гепатотоксичностью (Hoofnagle J.H. et al., 2019; Andrade R.J., 2019). Идиосинкратические реакции являются непредсказуемыми, остаются недостаточно изученными, не зависят от дозы лекарственного препарата и могут иметь более отсроченные сроки развития.

Идиосинкратическая гепатотоксичность может проявляться как гепатоцеллюлярное, холестатическое или смешанное повреждение. Определение типа повреждения основано на расчёте R-коэффициента — соотношения

активности АЛТ к активности ЩФ, при этом оба значения выражены как кратные верхней границе нормы. Гепатоцеллюлярное повреждение определяется как  $R \geq 5$ , холестатическое повреждение —  $R < 2$  и смешанное повреждение —  $R 2-5$ .<sup>8</sup>

Понимание истинной причины повреждения печени в разных клинических ситуациях — это трудоёмкий процесс, подразумевающий тщательный сбор фармакологического анамнеза пациента; выявление инструментальных и лабораторных признаков поражения печени, контроль их динамики; сопоставление хронологии изменений с приёмом и отменой подозрительного лекарственного препарата и осведомлённость о потенциале его гепатотоксичности (Hoofnagle J.H. et al., 2019). Диагностика ЛПП особенно сложна, поскольку она в значительной степени основана на исключении других причин и факторов риска. Не существует специфических диагностических маркеров ЛПП. Объективность оценки возможна благодаря разработанным диагностическим алгоритмам.

В 1992 г. под руководством Совета международных организаций по медицинским наукам (Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)), была разработана шкала Roussel Uclaf для оценки причинно-следственных связей (Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM)). Актуализированная в 2016 г. шкала CIOMS/RUCAM, рекомендованная Минздравом России, позволяет провести стандартизированную оценку причинно-следственной связи между НР (гепатотоксичность) и приёмом ЛС. Она включает в себя две основные части для отдельной оценки гепатоцеллюлярных и холестатических (в том числе смешанных) признаков ЛПП. Признаки оцениваются в баллах, суммируются, что позволяет оценить гепатотоксичность как маловероятную (1–2), возможную (3–5), вероятную (6–8) и высоко вероятную ( $\geq 9$ ). Главным преимуществом шкалы RUCAM является небольшое количество вопросов, требующих субъективного ответа. Шкала может применяться как для ранее известных ЛС, так и новых (Teschke R. et al., 2021).

---

<sup>8</sup> Та же, с.4.

В 1997 г. коллективом авторов Maria V.A. и Victorino R.M. разработана более упрощенная система расчёта баллов, которая опускает некоторые характеристики предыдущей шкалы. В обновлённую версию шкалы вошли такие вопросы, как временная взаимосвязь между приёмом ЛС и появлением клинических симптомов, исключение альтернативных причин, наличие внепечёночных проявлений, преднамеренное или случайное повторное воздействие препарата и предыдущие сообщения в литературе (Maria V. A. et al., 1997).

Тяжесть ЛПП определяется структурой наличия следующих признаков: повышением активности функциональных проб печени; наличием клинических симптомов; необходимостью оперативного лечения и трансплантации печени (таблица 1).

Таблица 1 — Классификация ЛПП по степеням тяжести (Aithal G. P. и соавт., 2011)

| Степень тяжести                          | Признаки   |
|--|--|
| Лёгкая                                   | Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина <2ВГН   |
| Умеренная                                | Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина $\geq$ 2ВГН, клинические симптомы (слабость, тошнота, рвота, боль в правом подреберье, зуд, кожная сыпь, желтуха)                         |
| Тяжёлая                                  | Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина $\geq$ 2ВГН и одно из нижеследующего: МНО $\geq$ 1,5; асцит или энцефалопатия; недостаточность второго органа после печени вследствие ЛПП |
| Требующая трансплантации или смертельная | Трансплантация печени или смерть   |

ЛПП являются важной проблемой, своевременная диагностика и терапия которых может позволить предотвратить развитие случаев тяжёлой печёночной недостаточности. Лекарственные препараты играют существенную роль в поражениях печени при коронавирусной инфекции. Важно уделить особое

внимание изучению проблем безопасности препаратов, используемых для лечения COVID-19.

### **1.3. Фармакотерапия COVID-19: фокус на безопасность. Новые препараты для лечения COVID-19 и риск нежелательных реакций со стороны печени**

Основными направлениями лечения COVID-19 являются проведение противовирусной, патогенетической противовоспалительной, симптоматической терапии.

#### **Противовирусная терапия**

На основе анализа публикаций о клиническом опыте ведения пациентов с предыдущими вспышками атипичной пневмонии SARS-CoV и MERS, первоначально, с целью этиотропной терапии SARS-CoV-2 «off-label» стали применять ранее существующие на фармацевтическом рынке препараты: лопинавир + ритонавир, рибавирин, хлорохин, гидроксихлорохин, азитромицин, ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир), ингибитор гемагглютинаина/ингибитор фузии (умифеновир), блокаторы M2-каналов вируса (римантадин), препараты интерферонов (альфа 2b, бета-1b и гамма), индукторы интерферона, как в монотерапии, так и в комбинации<sup>9</sup>.

Позже для специфической терапии стали применять новые противовирусные препараты — фавипиравир, ремдесивир, молнупиравир, синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК), нирматрелвир + ритонавир, моноклональные антитела к S-протеину — касиривимаб + имдевимаб, бамланивимаб + этесевимаб, сотровимаб, регданвимаб, иммуноглобулин человека против COVID-19<sup>10</sup>.

Среди противовирусных ЛС, использующихся при лечении новой коронавирусной инфекции, данные о гепатотоксичности в литературе описаны

<sup>9</sup> Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 4 (27.03.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации.

<sup>10</sup> Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 18 (26.10.2023). Министерство здравоохранения Российской Федерации.

для гидроксихлорохина, лопинавира + ритонавира, фавипиравира и ремдесивира (Sodeifian F. et al., 2021; Lory P. et al., 2023).

В ряде исследований повышение активности печёночных ферментов при COVID-19 было ассоциировано с тяжестью состояния пациентов. Такие пациенты чаще госпитализировались в отделения интенсивной терапии и требовали назначения более 3 лекарственных препаратов, в том числе и ЛС с подтверждённой ранее гепатотоксичностью (Wang Y. et al., 2020; Jothimani D. et al., 2020; Jiang S. et al., 2020). Важно отметить, что в этих исследованиях также показана обратимость и уменьшение значений активности трансаминаз на фоне отмены подозреваемого лекарственного препарата.

Одним из первых, вошедших во временные методические рекомендации для лечения и постконтактной профилактики COVID-19<sup>11</sup>, показав свою предположительную активность в отношении вируса SARS-CoV-2 *in vitro*, стал применяться противомалярийный препарат, производное 4-аминохинолина, **гидроксихлорохин**, который также используется в качестве противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии в ревматологической практике (Wang M. et al., 2020; Yao X. et al., 2020; Chen Z. et al., 2020; Schrezenmeier E. et al., 2020).

Многолетний опыт применения и анализ профиля безопасности в клинических наблюдениях у пациентов с системной красной волчанкой и ревматоидным артритом показали возможную гепатотоксичность препарата. Результаты аналитического ретроспективного исследования с использованием базы данных фармаконадзора Испании продемонстрировали статистически значимое увеличение частоты встречаемости НР у пациентов, принимающих гидроксихлорохин, в том числе тяжёлых нарушений функции печени и гемолитических реакций в период пандемии COVID-19 в сравнении с предшествующим периодом, когда препарат использовался в ревматологической практике. Всего исследователями было проанализировано 635 случаев НР на гидроксихлорохин. В 269 случаях препарат назначался для лечения у пациентов

---

<sup>11</sup> Та же, с.22.

без COVID-19 с артропатиями, системной красной волчанкой и прочими ревматологическими заболеваниями, в 366 случаях показанием послужил COVID-19. В период пандемии было отмечено изменение профиля безопасности препарата и увеличение частоты встречаемости гепатобилиарных нарушений, не характерных для предшествующего периода. Авторы исследования связывают эти изменения с тем, что у пациентов с коронавирусной инфекцией чаще назначалось одновременно несколько лекарственных препаратов с гепатотоксическим действием (в среднем 3,6 ЛС), что может указывать на увеличение риска развития поражения печени вследствие межлекарственного взаимодействия (Sainz-Gil M. et al., 2024).

Гидроксихлорохин может оказывать ингибирующее действие на изофермент цитохрома P450 CYP2D6. Известно, что все препараты, метаболизируемые этим изоферментом, могут оказывать ингибирующее действие на метаболизм друг друга и тем самым приводить к фармакокинетическому взаимодействию. Также, гидроксихлорохин является ингибитором гликопротеина P и может нарушать процессы всасывания и выведения препаратов-субстратов и их метаболитов, что в перспективе может приводить либо к ослаблению терапевтического действия лекарств в результате нарушения абсорбции, либо к токсическим эффектам, связанным с их накоплением (Velasco-González V. et al., 2020).

В 2020 г. пациенты со среднетяжёлым и тяжёлым течением COVID-19 часто получали комбинированную терапию гидроксихлорохином в сочетании с азитромицином, лопинавиром + ритонавиром, цефтриаксоном и тоцилизумабом. У таких пациентов чаще отмечалось повышение уровня печёночных ферментов в сравнении с группой контроля. У пациентов, получающих монотерапию гидроксихлорохином, данный побочный эффект также отмечался чаще, чем в группе сравнения (Rodriguez-Morales A. J. et al., 2020; Sainz-Gil M. et al., 2024).

В многоцентровом рандомизированном открытом контролируемом исследовании 665 пациентов повышение активности печёночных трансаминаз наблюдалось чаще при применении гидроксихлорохина в комбинации с

азитромицином (26 пациентов; 10,9%) и монотерапии (17 пациентов; 8,5 %), чем в контрольной группе (Cavalcanti A.B. et al., 2020).

Falcão M.V. и соавт. описали случай десятикратного увеличения активности печёночных трансаминаз — АЛТ до 357 Ед/л и АСТ до 469 Ед/л при исходных значениях активности АЛТ 33 Ед/л и АСТ 46 Ед/л у 29-летней пациентки с тяжёлым COVID-19 на вторые сутки терапии гидроксихлорохином в дозе 400 мг два раза в день. После отмены препарата в течение 5 дней показатели трансаминаз снизились до нормальных значений (Falcão M. V. et al., 2020).

Позже многочисленные исследования не показали достоверных преимуществ применения гидроксихлорохина у пациентов с COVID-19, и он был исключен из схем лечения новой инфекции.

Ещё один препарат, входивший в отечественные методические рекомендации с 2019 г. по сентябрь 2020 г. — **лопинавир + ритонавир** — комбинированное противовирусное средство для лечения ВИЧ инфекции. Механизм действия компонентов препарата связан с ингибированием ВИЧ-протеаз и образованием незрелого и неспособного к инфицированию вируса. Так же, как и для гидроксихлорохина, в исследованиях *in vitro* была подтверждена способность лопинавира + ритонавира подавлять активность протеазы коронавируса, в связи с чем в 2015 году он нашёл своё применение в качестве терапии инфекции, вызванной MERS-CoV. На основе компьютерного моделирования предполагалось, что лопинавир + ритонавир может воздействовать и на основную протеазу SARS-CoV-2 (эндопептидаза С30, неструктурный протеин Nsp5)<sup>12</sup>.

Оценка профиля безопасности лопинавира + ритонавира показала увеличение частоты встречаемости НР в период COVID-19. Ретроспективное обсервационное исследование анализа базы данных фармаконадзора Франции выявило значительное увеличение частоты встречаемости гепатобилиарных нарушений у пациентов, получающих лопинавир + ритонавир, на долю которых пришлось 42% всех сообщаемых случаев НР (Lory P. et al., 2023). Наиболее часто

---

<sup>12</sup> Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 5 (08.04.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации.

встречались гепатоцеллюлярное повреждение, холестаза, гипербилирубинемия и повышение активности печёночных трансаминаз. Механизм развития этих изменений до конца не изучен, однако определённая роль отводится способности ритонавира ингибировать цитохром P450 CYP3A4, и образованию промежуточного токсического метаболита лопинавира + ритонавира и других веществ, метаболизируемых CYP3A4<sup>13</sup>.

В ретроспективном одноцентровом исследовании в 30% (45/148) проанализированных случаев COVID-19 отмечалось повышение активности трансаминаз, из них у 58% (26/45) пациентов при поступлении был назначен лопинавир + ритонавир (Fan Z. et al., 2020).

По данным системы отчётности о нежелательных явлениях Агентства по контролю за продуктами питания и лекарствами Министерства здравоохранения и социальных служб США (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FAERS) в период за 2020 г. среди 19782 пациентов с COVID-19 3425 (17,3%) подходили под критерии лекарственного поражения печени. У 313 из 845 пациентов (37%), вошедших в исследование и получавших терапию лопинавиром + ритонавиром, выявили лекарственно-индуцированное поражение печени, из них 90 пациентов (10,6%) соответствовали критериям тяжёлого поражения печени. Шанс возникновения ЛПП у пациентов, получавших лопинавир + ритонавир, в сравнении с пациентами, получавшими другую терапию, по данным исследования был выше в 3 раза (ОШ 2,99; 95% ДИ 2,59–3,46) (Tang H. et al., 2021).

По данным многоцентрового обсервационного исследования, проведённого Jiang S. и соавт., частота встречаемости поражения печени, связанного с комбинированной терапией лопинавиром + ритонавиром и умифеновиром, была в 3,6 раза выше (95% ДИ: 1,44–9,52) в сравнении с пациентами без данной терапии. Также, увеличение риска повреждения печени на 12% было ассоциировано с назначением 6 и более лекарственных препаратов (Jiang S. et al., 2020).

---

<sup>13</sup> LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Ritonavir. [Updated 2017 Sept 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548301/>

Cai и соавт. сообщают о 318 пациентах (76%) с COVID-19 и с изменением активности печёночных ферментов в период госпитализации. У пациентов с исходно повышенными показателями трансаминаз и стеатогепатитом вероятность прогрессирования поражения печени до тяжёлой печёночной недостаточности была выше. Авторы отмечают особую роль лопинавира + ритонавира, как наиболее важного фактора риска, после воздействия которого вероятность повреждения печени по результатам исследования увеличивалась в 4 раза (Cai Q. et al., 2020).

Назначение лопинавира + ритонавира связано с умеренным и тяжёлым повышением активности печёночных трансаминаз (Deng L. et al., 2020; Chen X. et al., 2020; Zhu. Z. et al., 2020).

Лопинавир + ритонавир впоследствии был исключен из временных методических рекомендаций Минздрава РФ, так как не показал эффективности. Однако два следующих препарата — ремдесивир и фавипиравир входят в схемы терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией и активно применяются в России и в настоящее время.

**Фавипиравир** — противовирусный препарат, пролекарство, метаболизируется в клетках до рибозилтрифосфата фавипиравира и избирательно ингибирует РНК-зависимую РНК полимеразу, участвующую в репликации вируса. Первоначально препарат разработан и зарегистрирован в качестве этиологической терапии гриппа А и В, но в последнее время также используемый в России при инфекции SARS-CoV-2.

В исследованиях, посвящённых безопасности применения фавипиравира, встречаются данные о риске развития острого гепатита лекарственного генеза. Повышение активности печёночных трансаминаз — часто встречающийся побочный эффект при использовании фавипиравира (Kiselev Y. Y. et al., 2020).

Фавипиравир и его метаболиты способны вызывать окислительное и гистопатологическое повреждение тканей печени и усиливать апоптотическую гибель клеток. В доклиническом исследовании при сравнении гистопатологических изменений на фоне воссозданных процессов

ишемии/реперфузии в группах крыс, получающих и не получающих фавипиравир, в группе фавипиравира было отмечено достоверное усугубление ишемическо-реперфузионного повреждения печени и более высокие показатели активности печёночных трансаминаз (TAS H. G. et al., 2024).

Yamazaki S. и соавт. сообщают о случае повышения активности гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) в 7 раз и уровня билирубина, активности АЛТ, АСТ и ЛДГ в 2 раза на фоне применения фавипиравира. В связи с тем, что схема терапии COVID-19 также включала и другие лекарственные препараты с возможным гепатотоксичным действием, проводилась оценка причинно-следственной связи с использованием методик CIMOS/RUCAM и составила 6 баллов. Поражение было расценено исследователями как острое холестатическое, связанное с приёмом высокой нагрузочной дозы фавипиравира. По данным предрегистрационных исследований, при применении фавипиравира у пациентов с уже имеющейся в анамнезе печёночной недостаточностью, концентрация препарата в плазме крови увеличивалась в 1,5 раза и площадь под кривой «концентрация — время» (AUC) в 1,7–1,8 раза, что говорит о вероятном прямом токсическом повреждении<sup>14</sup>. Сочетание хронической алкогольной интоксикации, одновременного приёма нескольких гепатотоксичных лекарственных препаратов, более высокие исходные дозы фавипиравира могут усугубить уже имеющееся поражения печени (Yamazaki S. et al., 2021).

Kumar P. и соавт. в своём исследовании описывают 2 случая холестатического и 1 случай гепатоцеллюлярного повреждения печени, связанные с приёмом фавипиравира (RUCAM, 7 баллов). У всех пациентов на фоне терапии отмечалось значимое нарастание активности печёночных трансаминаз (АЛТ до 352 Ед/л; АСТ до 456 Ед/л; ЩФ до 804 Ед/л) (Kumar P. et al., 2021).

Нуклеотидмонофосфорамидатное пролекарство **ремдесивир** метаболизируется в клетках организма с образованием фармакологически активного метаболита нуклеозидтрифосфата. Препарат является первым противовирусным средством, одобренным Управлением по контролю качества

---

<sup>14</sup>Государственный реестр лекарственных средств. [State Register of Medicines]. Режим доступа: <https://grls.minzdrav.gov.ru/default.aspx>

пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA (США)) для лечения пациентов с SARS-CoV-2. Начиная с 15 версии методических рекомендаций Минздрава РФ, ремдесивир рекомендован для применения у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением COVID-19. При изучении профиля безопасности ремдесивира были выявлены случаи ЛПП. Исследования на здоровых добровольцах и исследования серий случаев выявили повышение активности печёночных трансаминаз лёгкой и средней степени тяжести, обратимое после отмены лекарственного препарата (Carothers C. et al., 2020; Zampino R. et al., 2020).

Механизм развития повреждения печени, вызванного ремдесивиром, остается до конца неизвестным. Предполагается, что повреждение может быть связано с прямым токсичным действием препарата или межлекарственным взаимодействием на уровне изофермента CYP 3A4, а также переносчиков OATP-1 и гликопротеина P<sup>15</sup>.

В начале применение ремдесивира описывали отдельные случаи повышения активности печёночных ферментов.

Ahmed-Khan M. A. и соавт. описан случай острой печёночной недостаточности с увеличением активности печёночных трансаминаз выше 5 ВГН, печёночной энцефалопатией и повышением МНО > 1,5 у мультиморбидной 69-летней пациентки с подтверждённой инфекцией SARS-CoV-2, с сопутствующими заболеваниями (фибрилляцией предсердий, сахарным диабетом, хронической болезнью почек, сердечной недостаточностью, синдром апноэ сна, хронической обструктивной болезнью лёгких, гипертонической болезнью, дислипидемией), получавшей в качестве этиотропной терапии ремдесивир в стандартной дозе (1 сутки — 200 мг, затем по 100 мг ежедневно до выписки). Рассчитанное значение R показало, что поражение носило смешанный гепатоцеллюлярно-холестатический характер. В результате тщательного обследования альтернативные причины острой печёночной недостаточности были

---

<sup>15</sup> LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Remdesivir. [Updated 2022 Feb 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564049/>

исключены, а поражение печени расценено как связанное с применением ремдесивира (Ahmed-Khan M. A. et al., 2023).

В исследовании Dubert M. и соавт. у двух пациентов было выявлено повышение активности АЛТ до 195 и 116 Ед/л на фоне применения ремдесивира, в связи с чем препарат был отменён на 4 и 8 день терапии, соответственно. После отмены препарата отмечалось быстрое возвращение активности АЛТ до нормальных значений (Dubert M. et al., 2020).

Lee С. и соавт. сообщают о 10 проанализированных случаях повреждения печени у пациентов, получающих ремдесивир. Одним из наиболее часто встречаемых побочных эффектов терапии было повышение уровня печёночных трансаминаз. У одного пациента препарат был отменён в связи с явлениями диспепсии и повышением печёночных ферментов, хотя эти изменения лечащим врачом не расценивались как тяжёлые (Lee С. et al., 2020).

Leegwater E. и соавт. рассказывают о случае лекарственного поражения печени у 64-летнего пациента с COVID-19 тяжёлого течения, у которого на 5 сутки терапии ремдесивиром отмечено повышения активности АЛТ до 1305 Ед/л и АСТ до 1461 Ед/л. В связи с этим ремдесивир был отменён, после чего значение печёночных трансаминаз быстро достигло нормальных значений. Токсичность ремдесивира обоснована предшествующим опытом применения препарата, временем развития гепатотоксичности и скоростью её разрешения, отсутствием объективных альтернативных причин. Авторы предполагают, что механизм развития токсичности ремдесивира связан с ингибированием активности гликопротеина Р назначением сопутствующей терапии и накоплением препарата в печени (Leegwater E. et al., 2021).

Ретроспективный анализ электронных медицинских карт 103 пациентов, госпитализированных с подтверждённым диагнозом COVID-19, получающих 5-ти дневный курс лечения ремдесивиром, выявил повышение активности печёночных трансаминаз лёгкой и средней тяжести. В группе пациентов с исходно нормальной активностью АЛТ повышение последней выше верхней границы нормы наблюдалось в 35% (9/54) случаев, у 3 пациентов это повышение

превысило 3 ВГН и у 1 пациента — 5 ВГН с максимальным значением — 210 Ед/л. В группе пациентов с исходно повышенной активностью АЛТ в 22% (9/41) случаев наблюдалось дальнейшее повышение выше 1,5 ВГН. Анализ динамики активности АСТ в группе пациентов с исходно нормальным значением АСТ показал повышение последней выше 1 ВГН у 39% (13/33) пациентов, выше 3 и 5 ВГН у 1 пациента. В группе с исходно повышенной активностью АСТ у 5 пациентов отмечалось повышение активности в 1,5 раза и максимально составило 147 Ед/л (Van Laar S. A. et al., 2021).

В открытом многоцентровом рандомизированном исследовании третьей фазы у 402 госпитализированных пациентов с подтверждённой инфекцией SARS-CoV-2, была проведена оценка оптимального курса внутривенного введения ремдесивира. Пациенты были поделены на группы 5 и 10-ти дневной терапии ремдесивиром. Наиболее распространённым побочным эффектом в этих группах, о котором сообщалось, было повышение активности печёночных трансаминаз. Повышение активности АЛТ и АСТ зафиксировано у 11(6%) и 10 (5%) пациентов с 5-ти дневным курсом и 15(8%) и 13(7%) с 10-ти дневным курсом, соответственно. При этом повышение активности АЛТ выше 3 ВГН отмечалось у 8(4%) пациентов с 5-ти дневным курсом и 11(6%) с 10-ти дневным курсом. 2,5 % и 3,6 % пациентов в 5 и 10-ти дневной группах, соответственно, требовалась отмена лечения из-за повышения уровня трансаминаз (Goldman J. D. et al., 2020).

В исследовании опыта применения 5 и 10-ти дневных курсов ремдесивира у 53 пациентов с COVID-19 НР развились у 60% (32/53) пациентов. Одним из основных побочных эффектов было повышение активности печёночных трансаминаз 72% (12/32). Два пациента выбыли из исследования в связи с повышением активности печёночных трансаминаз (Grein J. et al., 2020).

В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании у 102 (66 %) из 155 пациентов в группе ремдесивира и у 50 (64 %) из 78 в контрольной группе были зарегистрированы нежелательные явления. Наиболее часто встречались: гипоальбуминемия у 13% (20/155), гипербилирубинемия у 10% (15/155), повышение активности АСТ у 5% (7/155) пациентов в группе

ремдесивира. Повышение АЛТ стало причиной прекращения приёма препарата у 2 (1 %) пациентов, билирубина у 1 (1 %) пациента (Wang Y. et al., 2020).

Наибольшие опасения в отношении гепатотоксичности следует уделять противовирусной терапии, особенно препаратам фавипираву, ремдесивиру, так как данные об их гепатотоксичности были получены ещё на предрегистрационном этапе и это стало одной из причин, почему препараты не нашли своё применение в качестве терапии при гриппе.

### **Противовоспалительная терапия**

Помимо этиотропной терапии, огромное значение для борьбы с COVID-19 тяжёлого и крайне тяжёлого течения отводится проведению патогенетической и симптоматической терапии. В ряде исследований встречаются данные о гепатотоксичном действии препаратов для патогенетической терапии: противовоспалительных генно-инженерных биологических препаратов, глюкокортикостероидов.

### ***Противовоспалительные генно-инженерные биологические препараты.***

В патогенезе COVID-19 особое место отводится чрезмерной активации иммунной системы и выработке высоких уровней провоспалительных факторов (Chaudhry D. et al., 2020). При тяжёлом течении заболевания наблюдались повышенные уровни цитокинов, особенно ИЛ-6 (Mehta P. et al., 2020). Высокий уровень ИЛ-6 связан с неблагоприятным прогнозом заболевания. У пациентов с COVID-19 с повышенным уровнем ИЛ-6 и признаками гипервоспаления чаще наблюдалось более тяжёлое течение (Kim J. S. et al., 2021). В связи с этим определённое место в патогенетической терапии отводится применению противовоспалительных генно-инженерных биологических препаратов — ингибиторов ИЛ-1, ИЛ-6. Ингибиторы ИЛ-6 для лечения пациентов с COVID-19 средней и тяжёлой степени тяжести были одобрены FDA в июне 2021 г. (Gao Q. et al., 2022). Препараты моноклональных антител (МАТ) позволяют сократить сроки искусственной вентиляции лёгких и снизить риски фатальных событий у пациентов с тяжёлым течением заболевания, в сравнении с другими методами лечения (Xu X. et al., 2020). Наиболее часто применяемыми во время пандемии стали препараты: МАТ

к ИЛ-1 — анакинра (Кинерет), МАТ к рецептору ИЛ-6 — тоцилизумаб (Актемра), сарилумаб (Кевзара), отечественные препараты МАТ к рецептору ИЛ-6 — левилимаб (Илсира) и МАТ к ИЛ-6 — олокизумаб (Артлегия).

В результате анализа системы отчётности о нежелательных явлениях FAERS за период с 1 квартала 2004 г. по 4 квартал 2019 г. выявлены сообщения о 2433 нежелательных событиях в результате введения тоцилизумаба, среди которых в 99 случаях развилось поражение печени. Повреждение печени возникало в среднем через 15 дней от начала заболевания как непредсказуемое событие. Исследователи отмечают увеличение рисков ЛПП на фоне тяжёлого течения инфекции (Gatti M. et al., 2021).

Несмотря на то, что гепатотоксичность является хорошо известным побочным эффектом применения тоцилизумаба, тяжёлые ЛПП на его фоне являются очень редким осложнением<sup>16</sup>.

Muhović D. и соавт. описали случай значительного повышения уровня активности печёночных трансаминаз (АЛТ до 1076 МЕ/л, АСТ до 1541 МЕ/л) у пациента с COVID-19, находящегося на лечение в отделении интенсивной терапии, сразу после введения тоцилизумаба. Оценка причинно-следственной связи проводилась с использованием методик CIOMS/RUCAM и набрала 8 баллов за вероятную взаимосвязь с приёмом тоцилизумаба. Отмечено, что после отмены препарата на 10 сутки активность трансаминаз и воспалительных маркеров пришла в норму. В исследовании также описано, что пациент в период госпитализации получал и другие препараты с гепатотоксичным действием: хлорохин в течение 12 дней (отменён за 6 дней до повреждения печени); лопинавир + ритонавир в течение 15 дней (отменён за 3 дня до повреждения печени); на протяжении всего срока лечения пациент получал метилпреднизолон, цефтриаксон и азитромицин. В связи с описанным у пациента лекарственным анамнезом авторы пришли к выводу, что применение тоцилизумаба может привести к серьёзному повреждению печени при назначении в комбинации с другими потенциально гепатотоксичными препаратами (Muhović D. et al., 2020).

---

<sup>16</sup> LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Tocilizumab. [Updated 2021 May 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548243/>

При анализе данных отчётов по безопасности системы FAERS за период с мая 2020 г. по декабрь 2021 г., было выявлено 192 случая, соответствующего лекарственному поражению печени в результате применения тоцилизумаба и 83 случая ЛПП в результате применения сарилумаба. Нежелательные реакции, связанные с печенью, развивались чаще у мужчин, чем у женщин (46,4% против 13% соответственно). Возраст пациентов был старше 65 лет. Среднее время начала ЛПП для тоцилизумаба составило 1 день, для сарилумаба — 3,5 дня. 67% всех ЛПП, связанных с тоцилизумабом, развились в первые четыре дня от начала терапии, и 83,13% ЛПП, связанных с сарилумабом, — в первые шесть дней. ЛПП были чаще ассоциированы с применением сарилумаба (ОШ=12,94; 95%ДИ 9,6–17,44) в сравнении с тоцилизумабом (ОШ = 1,33; 95%ДИ 1,14–1,55) (Gao Q. et al., 2022).

В исследовании эффективности и безопасности сарилумаба среди НР, которые развивались у более 5% пациентов, встречались сообщения о повышении активности печёночных трансаминаз (Sivapalasingam S. et al., 2022). Также в исследованиях было отмечено, что повышение активности функциональных проб печени были выше при дозе сарилумаба более 150 мг в сутки (Kastrati K. et al., 2022).

В исследовании эффективности и безопасности левелимаба сообщалось о повышении активности АЛТ у 32,1% (33/103) и АСТ у 19,5% (20/103) пациентов, получающих ЛС, и встречалось чаще, чем в контрольной группе (Lomakin N. V. et al., 2021).

Ещё одна группа, использующаяся в качестве противовоспалительной терапии, представлена ингибиторами янус-киназ (JAK). Препараты нового класса, действие которых в том числе связано с блокированием ферментов и нарушением внутриклеточных сигнальных путей, оказывающих влияние на ряд цитокинов, также нашли широкое применение при лечении пациентов с коронавирусной инфекцией. Вопросы безопасности применения ингибиторов JAK в отношении их влияния на функцию печени изучены недостаточно. В литературе описаны случаи преходящего повышения печёночных трансаминаз на фоне применения

тофацитиниба и барицитиниба, которые не нашли подтверждения в других исследованиях. Однако согласно отчётам безопасности, препараты рассматриваются как потенциально гепатотоксичные, и их применение требует оценки факторов риска и контроля над лабораторными показателями пациентов<sup>17</sup>.

**Глюкокортикостероиды.** Применение глюкокортикостероидов (ГКС) может также быть причиной гепатотоксичности. В исследовании Tiwari P. и соавт. повышение активности печёночных трансаминаз и нарушение функции печени авторы связывают с длительным приёмом высоких доз ГКС и развитием окислительного стресса (Tiwari P. Et al., 2024). Однако, при назначении стандартных доз ГКС не было выявлено достоверных изменений функции печени. Более того, при наличии определённых показаний, данная группа ЛС может использоваться в качестве патогенетической терапии печёночной недостаточности (Ye C. et al., 2022; Wang P. et al., 2024).

### **Сопутствующая терапия**

Помимо этиотропной и патогенетической терапии коронавирусной инфекции, пациенты в ряде случаев нуждаются в проведении симптоматической (нестероидные противовоспалительные препараты, антипиретики), антибактериальной терапии, а также поддерживающем лечении хронических заболеваний и назначении статинов, ингибиторов протоновой помпы, антиаритмиков, антигипертензивных, противоэпилептических препаратов, потенциальная гепатотоксичность которых выявлена в предрегистрационных исследованиях.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одной из наиболее часто используемых групп препаратов, которая может оказывать токсическое воздействие на печень. В качестве симптоматической терапии при COVID-19 применялись такие препараты как: диклофенак, ибупрофен, аспирин и антипиретик — парацетамол. По данным отчётов по безопасности повышение активности печёночных трансаминаз в основном наблюдалось у пациентов, нуждающихся в длительном приёме препарата и назначении высоких доз. Случаи

---

<sup>17</sup> LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Baricitinib. [Updated 2022 August 30]. Available from: 2012-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548012/>

тяжёлого поражения печени встречались редко и были ассоциированы с наличием хронического заболевания печени, синдрома Стивенса-Джонсона, одновременным приёмом других гепатотоксичных препаратов<sup>18</sup>.

Гепатотоксичность парацетамола доказана ещё в доковидном прошлом и связана с образованием метаболита N-ацетил-p-бензохинонимина и митохондриальным окислительным стрессом. Наиболее часто данный побочный эффект описан так же, как следствие приёма высоких доз ЛС и передозировки (Ramachandran A. et al, 2020; Fisher E. S. et al., 2019).

По данным американской сети по изучению лекарственно-индуцированных поражений печени (Drug Induced Liver Injury Network, (DILIN)), ещё одной из наиболее распространённых групп препаратов, вызывающих ЛПП, являются антибиотики, на долю которых приходится 45,4% всех ЛПП (Yang K. et al., 2022). Высокая частота развития поражения печени в основном связана с приёмом амоксициллина + клавулановой кислоты, пиперациллина + тазобактама, цефалоспоринов, ванкомицина, изониазида и нитрофурантоина<sup>19</sup> (Park J. H. et al., 2021). Гепатотоксичность, вызванная антибиотиками, обычно имеет бессимптомное течение и носит транзиторный характер. Тем не менее, в редких случаях наблюдалось развитие тяжёлой печёночной недостаточности, необходимость трансплантации печени и смерть пациентов (Sipos M. et al., 2021). Наиболее часто назначаемой группой в качестве лечения бактериальных осложнений при COVID-19 были цефалоспорины, в монотерапии и в комбинации, и респираторные фторхинолоны (Vaughn V. M. et al., 2021).

Применение цефалоспоринов и фторхинолонов по данным исследований в большинстве случаев ассоциировано с умеренным транзиторным повышением активности печёночных трансаминаз. Тяжёлое поражение печени на фоне приёма препаратов этих групп встречается редко и часто связано с наличием других факторов риска тяжёлого течения (Barman M. et al., 2022). Нарушение функции печени лёгкой тяжести обычно проходит самостоятельно и не требует назначения

---

<sup>18</sup> Та же, с.28.

<sup>19</sup> Та же, с.4.

дополнительных препаратов. Однако в исследованиях описаны и несколько случаев острой печёночной недостаточности, связанных с приёмом парентеральных цефалоспоринов и фторхинолонов, и протекающих с длительной желтухой, холестазом и синдромом обструкции желчных протоков и требующих проведения активной терапии (Yang K. et al., 2022; Ma J. et al., 2024).

Необходимость проведения комплексной терапии у пациентов с COVID-19 и назначения препаратов разных групп с потенциальной гепатотоксичностью, требует принятия строгих мер во избежание развития тяжёлых осложнений фармакотерапии. Безопасность применения новых противовирусных, генно-инженерных биологических, новых противовоспалительных препаратов в рамках лечения коронавирусной инфекции остается актуальным вопросом в связи с рядом сообщений о нежелательных эффектах в том числе и тяжёлого течения, что требует проведения дополнительных клинических исследований.

#### **1.4. Ведение пациентов с лекарственными поражениями печени**

В последнее время в мире отмечается рост числа сообщений о НР, развивающихся в результате применения фармакотерапии и биологически активных добавок (БАД), среди которых важной проблемой являются ЛПП. Частота встречаемости данной НР во многом зависит от доступности для населения безрецептурной продажи ЛС аптеками, агрессивной рекламы ЛС в средствах массовой информации, одновременного приёма нескольких ЛС и БАД, в том числе с уже известной гепатотоксичностью, и в отсутствии показаний к их назначению. По данным литературы, встречаемость повреждений печени, вызванных ЛС, различна и возрастает с увеличением количества принимаемых пациентом препаратов (Björnsson E. S., 2024).

Для эффективного лечения ЛПП большое значение имеет своевременная диагностика. Основные чувствительные лабораторные маркеры поражения печени, описанные в исследованиях, это повышение активности АЛТ, АСТ, общего билирубина, щелочной фосфатазы, МНО, гипопротеинемия и появление

специфических клинических симптомов: желтуха, асцит, печёночная энцефалопатия, геморрагический синдром. Нормализация активности печёночных трансаминаз после прекращения приёма препарата является важным критерием при оценке причинно-следственной связи и в диагностике ЛПП (Teschke R., et al., 2022).

У пациентов с уже известным хроническим заболеванием печени необходимо внимательно подходить к выбору препарата с потенциальной гепатотоксичностью, его дозы, оценивать риск межлекарственного взаимодействия. При появлении признаков печёночного повреждения важна вовремя проведённая коррекция терапии и отмена ЛС, вызвавшего поражение печени.

В практике с целью лечения ЛПП на территории Российской Федерации часто используются урсодезоксихолевая кислота, адеметионин и эссенциальные фосфолипиды. Также в клинические рекомендации Минздрава РФ включены ацетилцистеин (N- ацетил-L-цистеин (NAL)), применяемый при ЛПП вызванном парацетамолом, L-карнитин при ЛПП связанным с вальпроевой кислотой, расторопши пятнистой плодов экстракт при ЛПП на фоне приёма антипсихотических и противотуберкулезных препаратов, глюкокортикостероиды, как препараты выбора при подозрении на аутоиммунный тип ЛПП, комбинированный препарат Ремаксол, применяемый в онкологической практике, таурин и лаеннек при ЛПП вызванных, противотуберкулезными ЛС<sup>20</sup>.

В последнее время эффективность **ацетилцистеина** отмечена в исследованиях поражения печени, не связанных с парацетамолом. Выживаемость была выше у пациентов с острой печёночной недостаточностью, получающих NAL в сравнении с пациентами контрольной группы (ОШ=1,77, 95%ДИ 1,3–2,41). У пациентов после трансплантации печени также отмечены более благоприятные исходы в группе NAL (Walayat S. et al.,2021).

В исследовании получены данные об эффективности **обетихоловой кислоты** при холестатическом поражении печени и неалкогольном

---

<sup>20</sup> Та же, с.4.

стеатогепатите (НАСГ), которая показала хорошие результаты при лечении фиброза печени (Vitiello A. et al., 2021). По результатам рандомизированных клинических исследований, обетихоловая кислота улучшила течение фиброза на фоне НАСГ (ОШ=1,95 95%ДИ 1,47–2,59;  $p < 0,001$ ). При приёме обетихоловой кислоты в дозе 10 мг вероятность улучшения составила 1,61 (95%ДИ 1,03–2,51;  $p = 0,03$ ) (Kulkarni A. V. et al., 2021). Обетихоловая кислота — полусинтетическая желчная кислота, производная хенодезоксихолевой кислоты, селективный агонист ядерного фарнезоидного X-рецептора (FXR), экспрессирующегося в высоких концентрациях в печени и кишечнике. FXR считается ключевым регулятором работы желчевыводящих путей, а также воспалительных, фиброзных и метаболических процессов.

Лечение повреждения печени в результате COVID-19 в значительной степени эмпирическое и в основном поддерживающее. При лёгком течении в большинстве случаев повышение печёночных трансаминаз носит транзиторный характер и не требует назначения дополнительной терапии. У пациентов с тяжёлым течением COVID-19 отмечается более тяжёлое поражение печени. Для таких случаев ряд исследователей рекомендуют назначение гепатопротекторных, желчегонных и противовоспалительных препаратов (Zhao S. W. et al., 2023; Cai Y. et al., 2021). Также, следует избегать фармакологического взаимодействия с препаратами, применяемыми против COVID-19.

**Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)** занимает важное место в лечении целого ряда заболеваний печени. Успешно применяется при первичном билиарном холангите, стеатогепатозе, желчнокаменной болезни, внутрипечёночном холестазе беременных и т.д. (Маевская М. В., 2023). УДХК уменьшает количество гидрофобных желчных кислот в гепатобилиарной системе, тем самым снижая риск гепатотоксичности. Кроме того, предполагается, что УДХК обладает иммуномодулирующими и антиапоптотическими свойствами, что делает его потенциальным дополнительным средством лечения острой или хронической реакции «трансплантат против хозяина» печени (Patel V. S. et al., 2024).

**Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ)** ещё одна группа препаратов, которые позиционируются как гепатопротекторы. Фосфолипиды являются основными элементами структуры клеточной оболочки и митохондрий. Предполагается, что экзогенные молекулы фосфолипидов могут встраиваться в повреждённые участки клеточных мембран гепатоцитов и способствовать их регенерации, замедляя формирование соединительной ткани в печени. Также ЭФЛ оказывают благоприятное действие на углеводный и липидный обмен. В исследованиях описаны случаи успешного применения препарата ЭФЛ у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом. Было отмечено, что применение ЭФЛ способствовало статистически значимому снижению показателей трансаминаз, а также улучшению ультразвуковой картины. Но в связи с тем, что при отмене препарата в большинстве случаев наблюдался рецидив лабораторно-инструментальных проявлений заболевания, препарат был рекомендован в качестве дополнительно лечения (Мехтиев С. Н., 2023). Описательное ретроспективное исследование больных туберкулезом с ЛПП и хроническим вирусным гепатитом показало, что применение ЭФЛ в сравнении с адеметионином при увеличении активности АЛТ, более эффективно снижало частоту повторных случаев повышения трансаминаз, позволяло добиться более длительной стабилизации биохимических показателей и минимизировало необходимость прерывания противотуберкулезной терапии. (Голикова А. М., 2024).

В Перечень жизненно необходимых и важных лекарственных препаратов, утвержденный Правительством Российской Федерации, входит комбинированный препарат фосфолипиды + глициризиновая кислота, в то время как глициризиновая кислота в монотерапии не нашла активного применения. В исследовании Chen H. и соавт. помимо гепатопротекторных свойств глициризиновой кислоты, была продемонстрирована противовирусная активность её производных в отношении SARS-CoV-2 (Chen H. et al., 2020; Cai Y. et al, 2021).

**Адеметионин** (S-аденозил-L-метионин (SAdMe)) представляет собой природное вещество, производное L-метионина и аденозинтрифосфорной

кислоты, синтезируемое в печени. Адеметионин участвует в трёх наиболее важных метаболических процессах: трансметилировании, транссульфурировании и аминопропилировании. В этих реакциях он выступает либо как донор метильной группы, либо как индуктор ферментов. (Силивончик, Н. Н. и соавт., 2022). Препарат применяется при лечении острых и хронических заболеваний печени, протекающих с синдромом внутривенного и внепечёночного холестаза, алкогольной болезни печени и в онкологической практике, в том числе при ЛПП, вызванных полихимиотерапией (Приходько В. А. и соавт., 2024). При хронических заболеваниях печени синтез эндогенного адеметионина снижается, а его недостаток способствует клеточной пролиферации, что оказывает отрицательные эффекты. В исследованиях, показано, что введенный адеметионин быстро метаболизируется, восстанавливает гомеостаз в печени, как главный донор метила, восстанавливает запасы глутатиона в гепатоцитах и ослабляет её повреждение в результате действия токсинов. Также, адеметионин способствует уменьшению выраженности воспаления путём ингибирования фактора некроза опухоли и регуляции выработки интерлейкинов (Огнёрубов Н. А., 2024). Плейотропность молекулы адеметионина обеспечивает не только холестатические эффекты, но и оказывает антинейротоксическое и антидепрессивное действие, в связи с чем активно используется у пациентов с ЛПП на фоне применения иммунодепрессантов при псориазе и антипсихотиков при депрессивных расстройствах (Райхельсон К. Л. И соавт., 2024; Baden K. E. R. et al., 2024).

Несмотря на популярность УДХК, эссенциальных фосфолипидов и адеметионина в России, доказательная база эффективности этих препаратов при ЛПП в мире отсутствует, что требует проведения дополнительных исследований.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Диссертационное исследование выполнено на базе кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии ФГБОУ ВО Волгоградского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий кафедрой — заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д. м. н., профессор В.И. Петров) в соответствии с перспективным планом научно-исследовательских работ.

Проведение исследования одобрено на заседании Комиссии по экспертизе диссертационных исследований Регионального Независимого Этического Комитета (протокол №2021/085 от 24.12.2021 г.). Утвержденный протокол исследования не содержал замечаний, изменений и дополнений. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики GCP (Guideline for good clinical practice E6 (R2), 2016), этическими принципами Хельсинской Декларации и Правилами проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации (ОСТ 42-511-99).

Данные о пациенте, полученные в ходе исследования, расценивались как конфиденциальная информация и не разглашались третьим лицам. Персональные данные пациента были защищены при помощи специального идентификационного номера, что позволяло обеспечить анонимность.

Исследование было проведено в три этапа.

**Первый этап** — одномоментное ретроспективное описательное фармакоэпидемиологическое исследование.

**Второй этап** — исследование «случай-контроль» применения гепатотоксичных препаратов у пациентов с COVID-19.

**Третий этап** — описание серии случаев возможных лекарственных поражений печени, когортные исследования безопасности применения ремдесивира и эффективности применения гепатопротекторов у пациентов с COVID-19.

## 2.1. Методика проведения АТC/DDD анализа потребления лекарственных препаратов

На первом этапе на основании отчётно-учётной документации по выдаче лекарственных препаратов в инфекционные отделения стационара Волгоградской области в 2020, 2021 и 2022 гг. было выполнено ретроспективное одномоментное фармакоэпидемиологическое исследование. Целью стало изучение годового объёма и структуры потребления лекарственных препаратов с высоким риском (ЛС ВР ЛПП) и возможным риском развития ЛПП (ЛС ЛПП) у пациентов, госпитализированных в стационар Волгоградской области, перепрофилированный для лечения COVID-19, и провести выборочный анализ листов назначений для разработки мероприятий, направленных на профилактику развития ЛПП.

Для оценки объёма и структуры потребления ЛС в инфекционных отделениях стационара Волгоградской области, был проведён АТC/DDD-анализ.

Методология АТC/DDD, разработанная ВОЗ, служит инструментом мониторинга потребления определённых групп ЛС на разных уровнях (ЛПУ, регионы, страны) и позволяет проводить длительные исследования потребления ЛС с целью повышения качества их применения, позволяет решить ряд медицинских, экономических и социальных проблем возникающих в результате нерационального применения ЛС. Методология опирается на классификационную систему АТC (Anatomic Therapeutic Chemical Classification System) и специально разработанную единицу измерений DDD (Defined Daily Dose).

В расчётах использовали средние поддерживающие суточные дозы ЛС (DDD, defined daily dose), применяемые по основному показанию у взрослых с массой тела 70 кг, указанные на сайте центра по методологии лекарственной статистики ВОЗ<sup>21</sup> и стандартные дозы (СД), рекомендованные при лёгком и

---

<sup>21</sup> Центр методологии лекарственной статистики ВОЗ (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) [Электронный ресурс]. - Режим доступа: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

среднетяжёлом течении COVID-19<sup>22</sup>. DDD является единицей измерения объёма потребления и не обязательно должна соответствовать назначаемой дозе.

В исследовании проводился расчёт показателей DDD/100 койко-дней, СД/100 пролеченных пациентов за 2020, 2021 и 2022 гг.

Был осуществлён перерасчёт всех применяемых лекарственных форм ЛС в количество единиц ЛС, соответствующих размерности DDD, указанному на сайте ВОЗ (г, мг, МЕ и др.) и расчёт суммарного потребления DDD ЛС за год (NDDD ЛС). Число установленных суточных доз (NDDD ЛС) рассчитывали как соотношение количества ЛС к DDD.

Показатель DDD/100 койко-дней пациентов определяли по отношению потребляемых NDDD за год, умноженному на 100, к суммарному койко-дню за год. В расчётах первый и последний койко-день принимали за один койко-день.

Такие препараты, как солевые растворы, растворы глюкозы, препараты для местного применения и другие препараты, не имеющие полного кода АТС, не имели DDD и не включались в анализ.

За период с 2020-2022 гг. у пациентов, госпитализированных с COVID-19, применялось 154 ЛС согласно международным непатентованным наименованиям (МНН) (в 2020 г. – 117 МНН, в 2021 г. – 131 МНН, в 2022 г. – 96 МНН) (таблица 2).

---

<sup>22</sup> Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 16 и 17 (18.08.2022 и 14.12.2022). Министерство здравоохранения Российской Федерации.

Таблица 2. Структура назначений лекарственных препаратов у пациентов госпитализированных с COVID-19 в 2020–2022 гг.

| Анатомическая группа                                       | Количество МНН 2020 | Количество МНН 2021 | Количество МНН 2022 |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|
| ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЙ ТРАКТ И ОБМЕН ВЕЩЕСТВ (А)                  | 12                  | 13                  | 13                  |
| КРОВЬ И КРОВЕТВОРНЫЕ ОРГАНЫ (В)                            | 18                  | 24                  | 17                  |
| СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА (С)                            | 19                  | 23                  | 20                  |
| ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ (D)                            | 4                   | 6                   | 3                   |
| МОЧЕПОЛОВАЯ СИСТЕМА И ПОЛОВЫЕ ГОРМОНЫ (G)                  | -                   | 3                   | 2                   |
| СИСТЕМНЫЕ ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ (H)                       | 4                   | 4                   | 3                   |
| ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ (J) | 24                  | 19                  | 14                  |
| ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ И ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА (L)        | 7                   | 9                   | 5                   |
| ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА (M)                            | 5                   | 5                   | 4                   |
| НЕРВНАЯ СИСТЕМА (N)  | 18                  | 16                  | 11                  |
| ПРОТИВОПАЗИТАРНЫЕ СРЕДСТВА, ИНСЕКТИЦИДЫ И РЕПЕЛЛЕНТЫ (P)   | -                   | 1                   | 1                   |
| ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА (R)                                    | 5                   | 8                   | 4                   |
| РАЗЛИЧНЫЕ (V)  | 1                   | -                   | -                   |
| ВСЕГО  | 117                 | 131                 | 96                  |

Для 101/154 МНН ЛС на сайте ВОЗ были указаны определённые суточные дозы (defined daily dose – DDD) и рассчитаны показатели DDD/100 койко-дней (таблица 3).

Таблица 3. Определённые суточные дозы (DDD) лекарственных препаратов, применяемых для лечения пациентов, госпитализированных с COVID-19 в инфекционные отделения Волгоградской области в 2020–2022 гг.

| №  | МНН                                  | Код АТС | DDD   | Единицы измерения | Путь введения            |
|----|--------------------------------------|---------|-------|-------------------|--------------------------|
| 1  | азитромицин                          | J01FA10 | 0,3   | г                 | оральный                 |
|    |                                      |         | 0,5   | г                 | парентеральный           |
| 2  | алтеплаза                            | B01AD02 | 0,1   | г                 | парентеральный           |
| 3  | амброксол                            | R05CB06 | 0,12  | г                 | оральный                 |
| 4  | амикацин                             | J01GB06 | 1     | г                 | парентеральный           |
| 5  | аминокапроновая кислота              | B02AA01 | 16    | г                 | оральный, парентеральный |
| 6  | аминофиллин                          | R03DA05 | 0,6   | г                 | оральный, парентеральный |
| 7  | амиодарон                            | C01BD01 | 0,2   | г                 | оральный, парентеральный |
| 8  | амлодипин                            | C08CA01 | 5     | мг                | оральный                 |
| 9  | амоксциллин+<br>клавулановая кислота | J01CR02 | 1,5   | г                 | оральный                 |
|    |                                      |         | 3     | г                 | парентеральный           |
| 10 | апротинин                            | B02AB01 | 500   | ТЕ*               | парентеральный           |
| 11 | аскорбиновая кислота                 | A11GA01 | 0,2   | г                 | оральный, парентеральный |
| 12 | аторвастатин                         | C10AA05 | 20    | мг                | оральный                 |
| 13 | атропин                              | A03BA01 | 1,5   | мг                | оральный, парентеральный |
| 14 | ацетилсалициловая кислота            | B01AC06 | 1     | таб.              | оральный                 |
| 15 | ацетилцистеин                        | R05CB01 | 1,6   | г                 | раствор для ингаляции    |
|    |                                      |         | 0,5   | г                 | оральный                 |
| 16 | барицитиниб                          | L04AF02 | 3     | мг                | оральный                 |
| 17 | беттагистин                          | N07CA01 | 24    | мг                | оральный                 |
| 18 | бисопролол                           | C07AB07 | 10    | мг                | оральный                 |
| 19 | будесонид                            | R03BA02 | 0,8   | мг                | аэрозоль для ингаляции   |
|    |                                      |         | 1,5   | мг                | раствор для ингаляции    |
| 20 | ванкомицин                           | J01XA01 | 2     | г                 | парентеральный           |
| 21 | гентамицин                           | J01GB03 | 0,24  | мг                | парентеральный           |
| 22 | гепарин                              | B01AB01 | 10    | ТЕ                | парентеральный           |
| 23 | гидроксихлорохин                     | P01BA02 | 0,516 | г                 | оральный                 |
| 24 | дексаметазон                         | H02AB02 | 1,5   | мг                | оральный, парентеральный |
| 25 | диазепам                             | N05BA01 | 10    | мг                | оральный, парентеральный |
| 26 | дигоксин                             | C01AA05 | 0,25  | мг                | оральный, парентеральный |
| 27 | дидрогестерон                        | G03DB01 | 10    | мг                | оральный                 |
| 28 | дифенгидрамин                        | D04AA32 | 0,2   | г                 | оральный, парентеральный |
| 29 | допамин                              | C01CA04 | 0,5   | г                 | парентеральный           |

## Продолжение таблицы 3.

| №  | МНН                                     | Код АТС | DDD  | Единицы измерения | Путь введения             |
|----|---|---------|------|-------------------|---------------------------|
| 29 | допамин                                 | C01CA04 | 0,5  | г                 | парентеральный            |
| 30 | дроперидол                              | N05AD08 | 2,5  | мг                | парентеральный            |
| 31 | дротаверин                              | A03AD02 | 0,1  | г                 | оральный, парентеральный  |
| 32 | изосорбида динитрат                     | C01DA08 | 60   | мг                | оральный                  |
|    |   |         | 20   | мг                | аэрозоль сублингвальный   |
| 33 | имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты | J05AX21 | 90   | мг                | оральный                  |
| 34 | индапамид                               | C03BA11 | 2,5  | мг                | оральный                  |
| 35 | инсулины                                | A10A    | 40   | ЕД                | парентеральный            |
| 36 | интерферон альфа-2b                     | L03AB05 | 2    | МЕ                | парентеральный            |
| 37 | интерферон бета-1b                      | L03AB08 | 4    | МЕ                | парентеральный            |
| 38 | ипратропия бромид                       | R03BB01 | 0,12 | мг                | аэрозоль для ингаляции    |
|    |   |         | 0,3  | мг                | раствор для ингаляции     |
| 39 | кетопрофен                              | M01AE03 | 0,15 | г                 | оральный, парентеральный  |
| 40 | кеторолак                               | M01AB15 | 30   | мг                | оральный, парентеральный  |
| 41 | клопидогрел                             | B01AC04 | 75   | мг                | оральный                  |
| 42 | левофлоксацин                           | J01MA12 | 0,5  | г                 | оральный, парентеральный  |
| 43 | лизиноприл                              | C09AA03 | 10   | мг                | оральный                  |
| 44 | линезолид                               | J01XX08 | 1,2  | г                 | оральный, парентеральный  |
| 45 | лозартан                                | C09CA01 | 50   | мг                | оральный                  |
| 46 | лоперамид                               | A07DA03 | 10   | мг                | оральный                  |
| 47 | лопинавир+ритонавир                     | J05AR10 | 0,8  | г                 | оральный                  |
| 48 | меропенем                               | J01DH02 | 3    | г                 | парентеральный            |
| 49 | метилпреднизолон                        | H02AB04 | 7,5  | мг                | оральный                  |
|    |   |         | 20   | мг                | парентеральный            |
| 50 | метоклопрамид                           | A03FA01 | 30   | мг                | оральный, парентеральный  |
| 51 | метопролол                              | C07AB02 | 0,15 | г                 | оральный, парентеральный  |
| 52 | метронидазол                            | J01XD01 | 1,5  | г                 | парентеральный            |
| 53 | мизопростол                             | G02AD06 | 0,2  | мг                | оральный, вагинальный     |
| 54 | мифепристон                             | G03XB01 | 0,2  | г                 | оральный                  |
| 55 | моксонидин                              | C02AC05 | 0,3  | мг                | оральный                  |
| 56 | морфин                                  | N02AA01 | 0,1  | г                 | оральный                  |
|    |   |         | 30   | мг                | парентеральный            |
| 57 | надропарин кальция                      | B01AB06 | 2,85 | ТЕ                | парентеральный            |
| 58 | неостигмин                              | N07AA01 | 60   | мг                | оральный                  |
|    |   |         | 2    | мг                | парентеральный            |
| 59 | нитроглицерин                           | C01DA02 | 5    | мг                | оральный, трансдермальный |
|    |   |         | 2,5  | мг                | сублингвальный            |

## Продолжение таблицы 3.

| №  | МНН                   | Код АТС | DDD  | Единицы измерения | Путь введения            |
|----|-----------------------|---------|------|-------------------|--------------------------|
| 60 | нифедипин             | C08CA05 | 30   | мг                | оральный, парентеральный |
| 61 | норэпинефрин          | C01CA03 | 6    | мг                | парентеральный           |
| 62 | октреотид             | H01CB02 | 0,7  | мг                | парентеральный           |
| 63 | омепразол             | A02BC01 | 20   | мг                | оральный, парентеральный |
| 64 | парацетамол           | N02BE01 | 3    | г                 | оральный, парентеральный |
| 65 | пентоксифиллин        | C04AD03 | 1    | г                 | оральный                 |
|    |                       |         | 0,3  | г                 | парентеральный           |
| 66 | периндоприл           | C09AA04 | 4    | мг                | оральный                 |
| 67 | пиридоксин            | A11HA02 | 0,16 | г                 | оральный, парентеральный |
| 68 | преднизолон           | H02AB06 | 10   | мг                | оральный, парентеральный |
| 69 | ремдесивир            | J05AB16 | 0,12 | г                 | парентеральный           |
| 70 | рибавирин             | J05AP01 | 1    | г                 | оральный                 |
| 71 | ривароксабан          | B01AF01 | 20   | мг                | оральный                 |
| 72 | сарилумаб             | L04AC14 | 14,3 | мг                | парентеральный           |
| 73 | секукинумаб           | L04AC10 | 10   | мг                | парентеральный           |
| 74 | спиронолактон         | C03DA01 | 37,5 | мг                | оральный                 |
| 75 | тиамина хлорид        | A11DA01 | 50   | мг                | оральный, парентеральный |
| 76 | тигекцилин            | J01AA12 | 0,1  | г                 | парентеральный           |
| 77 | тикагрелол            | B01AC24 | 0,18 | г                 | оральный                 |
| 78 | торасемид             | C03CA04 | 15   | мг                | оральный, парентеральный |
| 79 | тоцилизумаб           | L04AC07 | 20   | мг                | парентеральный           |
| 80 | трамадол              | N02AX02 | 0,3  | г                 | оральный, парентеральный |
| 81 | транексамовая кислота | B02AA02 | 2    | г                 | оральный, парентеральный |
| 82 | умифеновир            | J05AX13 | 0,8  | г                 | оральный                 |
| 83 | фавипиравир           | J05AX27 | 1,6  | г                 | оральный                 |
| 84 | фенилэфрин            | C01CA06 | 4    | мг                | парентеральный           |
| 85 | флуконазол            | J02AC01 | 0,2  | г                 | оральный, парентеральный |
| 86 | фолиевая кислота      | B03BB01 | 0,4  | мг                | оральный                 |
|    |                       |         | 10   | мг                | парентеральный           |
| 87 | фондапаринукс         | B01AX05 | 2,5  | мг                | парентеральный           |
| 88 | фуросемид             | C03CA01 | 40   | мг                | оральный, парентеральный |
| 89 | хлорамфеникол         | J01BA01 | 3    | г                 | оральный, парентеральный |
| 90 | хлоропирамин          | R06AC03 | 0,15 | г                 | оральный                 |
|    |                       |         | 20   | мг                | парентеральный           |

## Продолжение таблицы 3.

| №   | МНН                    | Код АТС | DDD | Единицы измерения | Путь введения            |
|-----|------------------------|---------|-----|-------------------|--------------------------|
| 91  | хлорпромазин           | N05AA01 | 0,3 | г                 | оральный                 |
|     |                        |         | 0,1 | г                 | парентеральный           |
| 92  | цефепим                | J01DE01 | 4   | г                 | парентеральный           |
| 93  | цефоперазон+сульбактам | J01DD62 | 4   | г                 | парентеральный           |
| 94  | цефотаксим             | J01DD01 | 4   | г                 | парентеральный           |
| 95  | цефтазидим             | J01DD02 | 4   | г                 | парентеральный           |
| 96  | цефтриаксон            | J01DD04 | 2   | г                 | парентеральный           |
| 97  | ципрофлоксацин         | J01MA02 | 1   | г                 | оральный                 |
|     |                        |         | 0,8 | г                 | парентеральный           |
| 98  | эналаприл              | C09AA02 | 10  | мг                | оральный, парентеральный |
| 99  | эноксапарин            | B01AB05 | 2   | ТЕ                | парентеральный           |
| 100 | эпинефрин              | C01CA24 | 0,5 | мг                | парентеральный           |
| 101 | эртапенем              | J01DH03 | 1   | г                 | парентеральный           |

*\*ТЕ – тысяча единиц*

Для некоторых препаратов расчёт показателя DDD/100 койко-дней был невозможен: 1) информация об отечественных препаратах олокизумаб и левилимаб отсутствовала на сайте сотрудничающего центра по методологии лекарственной статистики ВОЗ; 2) DDD для тоцилизумаба и сарилумаба рассчитаны для пациентов с ревматоидным артритом; 3) DDD для циклофосфида невозможно определить из-за особенностей дозирования этого препарата<sup>23</sup>. Противовоспалительные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) вводились однократно с возможным повторным введением при неэффективности, поэтому для них было принято решение рассчитывать количество стандартных доз (СД, рекомендуемая доза для однократного применения у пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19) на 100 пролеченных пациентов (таблица 4). Показатель СД/100 пациентов определяли по отношению потребляемых НСД за год, умноженному на 100, к количеству пролеченных пациентов за год.

<sup>23</sup> Та же, с.44.

Таблица 4. Стандартные дозы противовоспалительных генно-инженерных биологических препаратов, рекомендованные для лечения COVID-19 при среднетяжёлом течении

| № | МНН          | СД  | Единицы измерения | Путь введения |
|---|--------------|-----|-------------------|---------------|
| 1 | левилимаб    | 324 | мг                | внутривенно   |
| 2 | олокизумаб   | 64  | мг                | внутривенно   |
| 3 | сарилумаб    | 200 | мг                | внутривенно   |
| 4 | тоцилизумаб* | 320 | мг                | внутривенно   |

*\*Для пациентов с массой тела 80 кг*

## **2.2. Базы данных и поиск информации о гепатотоксичности лекарственных препаратов. Критерии включения лекарственных препаратов в группу высокого и возможного риска лекарственных поражений печени**

Поиск информации о гепатотоксичности лекарственных препаратов проводился для всех ЛС, применяемых в стационаре, как для терапии COVID-19, так и для лечения осложнений и сопутствующих заболеваний. С этой целью использовали такие информационные ресурсы как Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения России<sup>24</sup>, база данных США по изучению лекарственно-индуцированных поражений печени LiverTox<sup>25</sup>, глобальная база данных ВОЗ о нежелательных реакциях на лекарственные средства и вакцины VigiBase<sup>26</sup>.

Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) содержит информацию о перечне лекарственных препаратов, прошедших государственную регистрацию, перечне фармацевтических субстанций, входящих в состав лекарственных препаратов; позволяет получить структурированную информацию (наименование ЛС, держатель регистрационного удостоверения, особенности фармакодинамики, фармакокинетики, дозы, показания, противопоказания, побочные эффекты и т. д.) о каждом из них.

<sup>24</sup> Та же, с.28.

<sup>25</sup> LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>

<sup>26</sup> Глобальная база данных ВОЗ. VigiBase URL: <https://vigiaccess.org/>

База данных LiverTox разработана Национальным институтом диабета, болезней пищеварительной системы и почек (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)), и представляет собой всесторонний архив, предоставляющий практическую информацию о диагностике, причинах, частоте, особенностях и лечении повреждений печени, связанных с приёмом лекарственных средств в том числе растительных и пищевых добавок, с указанием ссылок на актуальные исследования.

VigiBase — крупнейшая в мире база данных о нежелательных эффектах лекарственных препаратов, в неё входит более 40 миллионов отчётов о безопасности, полученных при подозрении на побочный эффект в рамках программы Международного мониторинга безопасности лекарственных средств ВОЗ.

Среди всех потенциально гепатотоксичных препаратов выделяли ЛС с высоким риском развития ЛПП (ЛС ВР ЛПП) и лекарственные средства возможного риска ЛПП.

Критериями включения лекарственного препарата в группу высокого риска лекарственных повреждений печени были:

- наличие информации о клинически выраженных поражениях печени, связанных с приёмом указанного препарата, по данным базы LiverTox и в Российских клинических рекомендациях по ЛПП;

- повышение активности печёночных ферментов у  $\geq 0,1\%$  пациентов по данным отчётов о безопасности лекарственных средств и инструкций по медицинскому применению ЛС.

Критериями включения лекарственного препарата в группу возможного риска ЛПП были:

- наличие информации о лёгких и умеренных поражениях печени, связанных с приёмом указанного препарата, по данным базы LiverTox и в Российских клинических рекомендациях по ЛПП;

- повышение активности печёночных ферментов у 0,01–0,1% пациентов по данным отчётов о безопасности лекарственных средств и инструкций по медицинскому применению ЛС.

### **2.3. Влияние приёма потенциально гепатотоксичных препаратов на активность аланиновой трансаминазы у больных COVID-19: исследование «случай-контроль». Дизайн исследования**

С целью оценить вероятность взаимосвязи между применением потенциально гепатотоксичных ЛС и повышением активности печёночных трансаминаз у пациентов, находящихся на стационарном лечении с COVID-19, на втором этапе было проведено наблюдательное аналитическое ретроспективное исследование «случай-контроль» с использованием метода подбора пар. Для этого проводился отбор медицинских карт пациентов, находящихся на лечении в инфекционных отделениях Волгоградской области не менее 5 суток в сентябре 2020 г. (252 медицинские карты), марте, сентябре 2021 г. (432 медицинские карты), марте, сентябре и ноябре 2022 г. (612 медицинские карты), у которых имелись данные об активности АЛТ исходно и на 5-е или последующие сутки пребывания в стационаре.

*Критерии включения:*

- возраст старше 18 лет;
- информированное согласие на использование и публикацию персональной медицинской информации в научных целях, подписанное в день госпитализации;
- подтверждённый диагноз COVID-19;
- нахождение на стационарном лечении не менее 5 суток.

*Критерии невключения:*

- исходная активность АЛТ выше 2 ВГН;
- исходная активность АСТ выше 2 ВГН;
- общий билирубин при поступлении выше 1 ВГН;

- диагноз хронического заболевания печени (вирусный гепатит, цирроз, новообразование печени, синдром Жильбера) по данным медицинских карт.

*Критерии исключения:*

- отсутствие данных об активности АЛТ на 5-е и/или последующие сутки пребывания пациента в стационаре.

Среди пациентов с исходной активностью АЛТ < 1 ВГН проводили поиск пациентов с повышением активности АЛТ  $\geq 2$  и 3 ВГН на 5-е или последующие сутки от начала фармакотерапии («случай») и пациентов, у которых активность АЛТ не превышала 2 ВГН на протяжении всей госпитализации («контроль»).

Повышение активности АЛТ > 1 ВГН (верхних границ норм, 42 Ед/л для мужчин и 30 Ед/л для женщин<sup>27</sup>) при поступлении в стационар наблюдалось у 670/1296 (51,7%),  $\geq 2$  ВГН — у 145/1296 (11,2%) пациентов COVID-19.

Среди пациентов с исходной активностью АЛТ < 2 ВГН проводили поиск пациентов с повышением активности АЛТ  $\geq 3$  и 5 ВГН на 5-е или последующие сутки от начала фармакотерапии и пациентов («случай»), у которых активность АЛТ не превышала 2 ВГН («контроль»).

Для каждого «случая» подбирали пару из группы «контроль», совпадающую со случаем по полу, возрасту ( $\pm 2$  года), степени тяжести COVID-19, которую определяли по степени поражения лёгких (нет/0-1/3-4 степени по данным компьютерной томографии (КТ) или рентгенографии (РГ) лёгких) и исходу (выздоровел/умер). При наличии нескольких «случаев» и «контролей», совпадающих по всем трём параметрам, пары подбирались случайным образом.

В подобранных парах для расчёта отношения шансов (ОШ) ЛПП проводился подсчет:

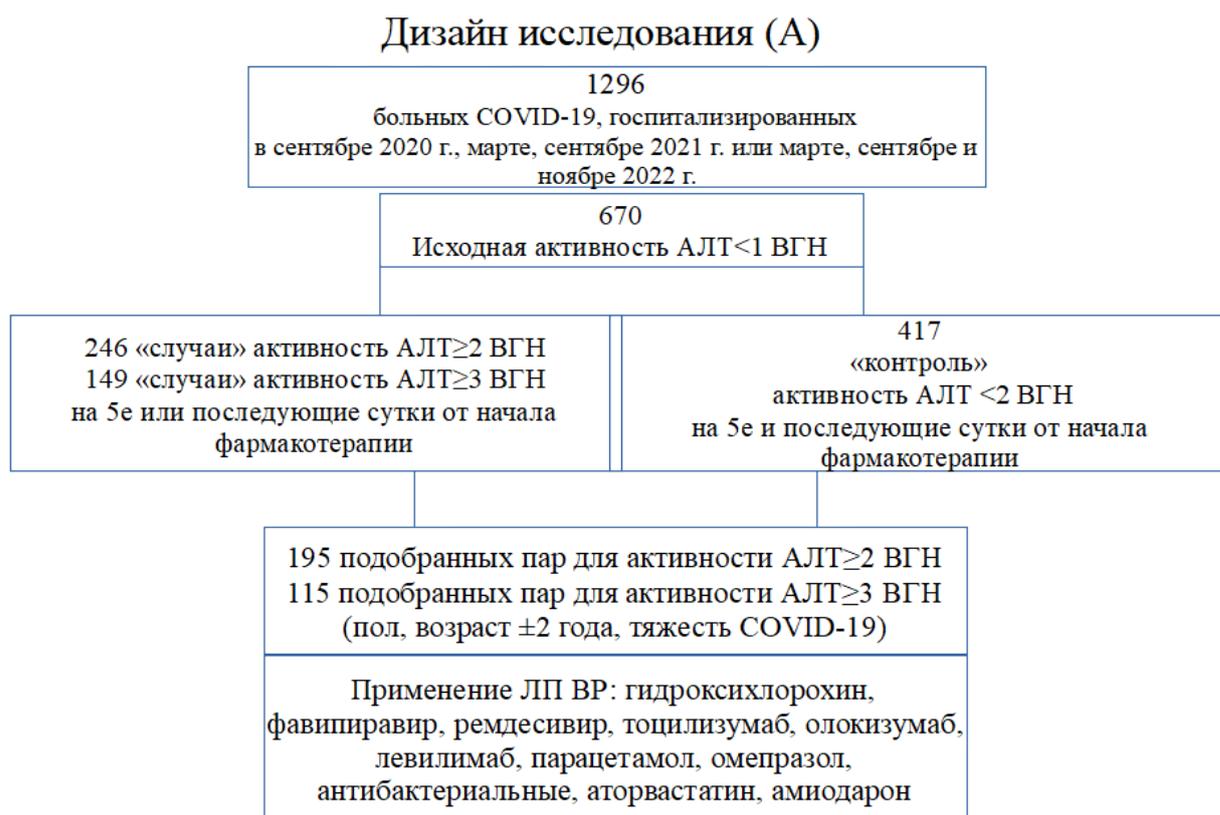
- количества пар, в которых присутствовали оба фактора риска «+ +»;
- количество пар, в которых отсутствовали оба фактора риска «- -»;
- количество пар в которых фактор риска присутствовал только в группе «случая», но не было в группе «контроля» «+ -»;

<sup>27</sup> Valenti, L. Definition of Healthy Ranges for Alanine Aminotransferase Levels: A 2021 Update. / Valenti, L, Pelusi S, Bianco C, [et al.] //Hepatology communications. – 2021. Vol. 5. – №. 11. – P. 1824-1832. <https://doi.org/10.1002/hep4.1794>

• количество пар, у которых фактор риска отсутствовал в группе «случай», но присутствовал в группе «контроля» «- +».

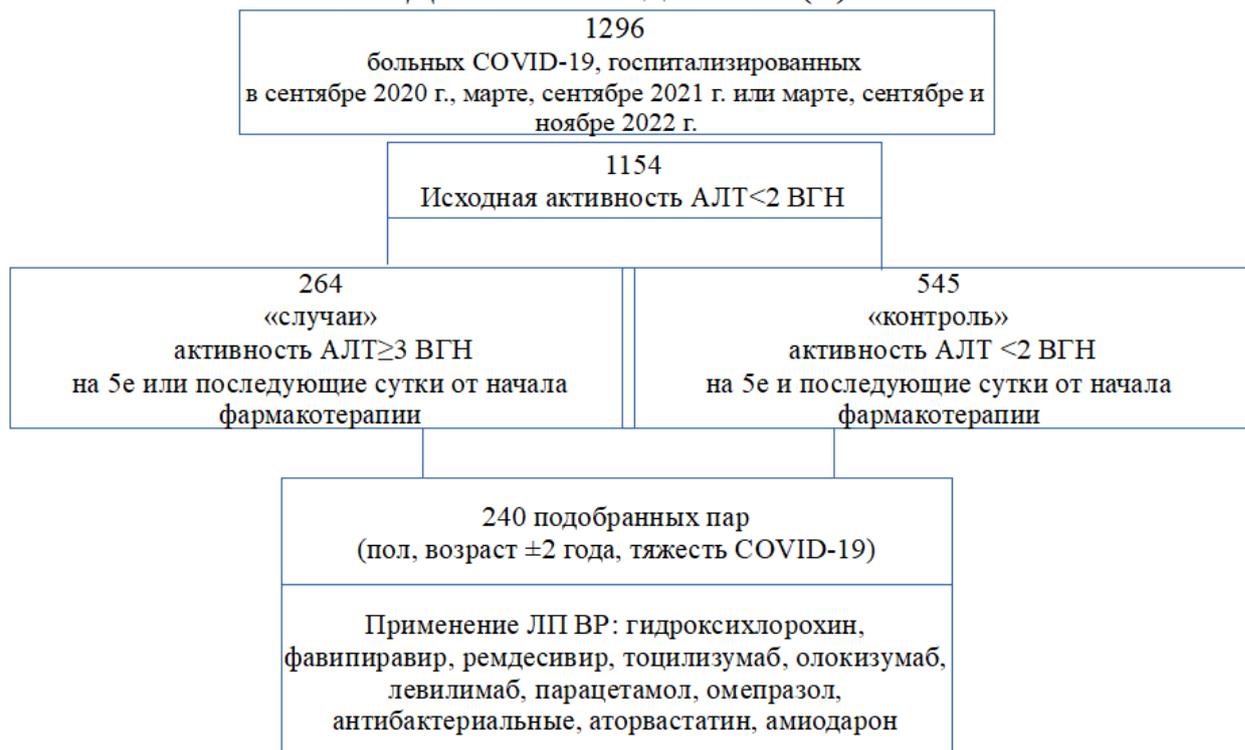
В качестве фактора риска мы считали одновременное назначение 3-х, 4-х и 5-ти лекарственных препаратов ВР ЛПП, комбинированное назначение ЛС ВР ЛПП и возможного ЛПП, и рассматривали приём некоторых препаратов в каждом конкретном случае. Во всех случаях пациенты получали 1–2 ЛС ВР ЛПП, поэтому оценка значимости связи проводилась для пациентов, получающих 3 и более ЛС ВР ЛПП и возможного ЛПП. А для пациентов, получающих более 7 ЛС ВР ЛПП и возможного ЛПП из-за низкой частоты встречаемости, проведение оценки значимости тоже не имело смысла (рисунок 1 и 2).

Для пациентов с повышением активности АЛТ  $\geq 5$  ВГН рассчитывали баллы по обновлённой шкале RUCAM (Приложение №1).



*Рисунок 1 – Дизайн исследования для пациентов с исходной активностью АЛТ < 1 ВГН разделяли на «случай» (повышение активности АЛТ  $\geq 2$  и 3 ВГН на 5-е или последующие сутки от начала фармакотерапии) и «контроль» (активность АЛТ < 2 ВГН на протяжении всей госпитализации).*

## Дизайн исследования (Б)



*Рисунок 2 – Дизайн исследования для пациентов с исходной активностью АЛТ < 2 ВГН разделяли на «случаи» (повышение активности  $\geq 3$  ВГН на 5-е или последующие сутки от начала фармакотерапии) и «контроль» (активность АЛТ < 2 ВГН на протяжении всей госпитализации).*

## 2.4. Дизайн проведения когортного исследования безопасности ремдесивира у пациентов с COVID-19

На третьем этапе было проведено открытое нерандомизированное одномоментное исследование историй болезни пациентов с диагнозом «U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован», находившихся на лечении в инфекционном стационаре Волгоградской области в марте 2022 г.

### *Критерии включения:*

- наличие подтверждённого диагноза заболевания со специфическими симптомами;
- наличие подписанного информированного согласия на обработку персональных данных в научных целях;
- назначение ремдесивира лечащим врачом при поступлении в стационар.

### *Критерии невключения:*

- отсутствие отметки о введении ремдесивира в листе назначений.

Всего в марте 2022 г. в инфекционном стационаре Волгоградской области находилось на лечении 279 пациентов с COVID-19, из них при поступлении в стационар ремдесивир в дозе 200 мг в 1-й день, в последующем 100 мг в сутки, был назначен 234 (83,9%) пациентам с подтверждённой инфекцией COVID-19. В течение 10-ти дней ремдесивир получали 34 пациента из 234 (14,5%), также 32 пациента (13,7%) получали ремдесивир в течение 5-ти дней. Безопасность терапии ремдесивиром оценивали на основании жалоб и динамики лабораторных показателей как для всех пациентов, которым был назначен ремдесивир, так и для тех, кто получил курс терапии ремдесивиром в течение 5-10 суток.

## 2.5. Дизайн проведения когортного исследования потребления гепатопротекторов у пациентов с возможным лекарственно-индуцированным поражением печени

На третьем этапе также было проведено ретроспективное когортное исследование потребления гепатопротекторов у пациентов, находящихся на стационарном лечении с COVID-19, с возможным лекарственным поражением печени.

### *Критерии включения:*

- диагноз «U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован»;
- наличие подписанного информированного согласия на обработку персональных данных в научных целях;
- назначение одного или нескольких потенциально гепатотоксических ЛС при поступлении в стационар;
- повышение активности АЛТ  $> 50$  ЕД/л;
- наличие в истории болезни как минимум двух повторных измерений АЛТ в динамике;
- назначение одного или нескольких препаратов из группы гепатопротекторов (урсодезоксихолевая кислота, адеметионин, эссенциальные фосфолипиды в монотерапии и комбинации) за время пребывания в стационаре.

### *Критерии невключения:*

- диагноз хронического заболевания печени (вирусный гепатит, цирроз, новообразование печени, синдром Жильбера) по данным медицинских карт.

### *Критерии исключения:*

- отсутствие данных об активности АЛТ на 5-е и/или последующие сутки пребывания пациента в стационаре.

## 2.6. Статистическая обработка результатов

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программ SPSS Statistic, Excel 2019 и Epi Info<sup>TM28</sup>.

Обработка результатов исследования проводилась методами параметрической и непараметрической статистики. Анализ соответствия вида распределения данных в выборке закону нормального распределения проводили с помощью критерия Колмогорова–Смирнова при уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

В случае, если распределение признака принималось приближенно нормальным, результаты представлялись в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее,  $\sigma$  – среднее квадратическое отклонение, для анализа использовался параметрический критерий ( $t$  – критерий Стьюдента).

При характере распределения результатов отличающемся от нормального, анализ проводился с помощью методов непараметрической статистики. Для сопоставления качественных характеристик использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона и для исследования «случай-контроль» методом подобранных пар критерий Мак-Немара. Причинно-следственную связь между повышением активности АЛТ и приёмом ЛС определяли на основании отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала, расчёт которых проводился с использованием программы «Epi info<sup>TM</sup>» (рисунок 3).

---

<sup>28</sup> Статистическое программное обеспечение для эпидемиологии, разработанное Центрами по контролю и профилактике заболеваний США  
URL:<https://www.cdc.gov/epiinfo/index.html>



*Рисунок 3 – Расчёт критерия Мак-Немара и отношения шансов в программе «Epi Info™».*

В тех случаях, когда частота назначений была крайне низкая, либо высокая, например для омепразола, при количестве дискордантных пар («+ -» и «- +») менее 20, отношение шансов рассчитать не представлялось возможным, в этих случаях расчёт не проводился.

### ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ ГЕПАТОТОКСИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНЫХ COVID-19

#### 3.1. Лекарственные препараты высокого и возможного риска лекарственных поражений печени, применяемые у больных COVID-19

За период с 2020-2022 г. у пациентов, госпитализированных с COVID-19, применялось 154 ЛС согласно международным непатентованным наименованиям (МНН). В 2020 г. – 117 МНН, в 2021г. – 131 МНН, в 2022 г. – 96 МНН. Для 69 из 154 МНН ЛС (44,8%) была найдена информация о возможных нежелательных реакциях со стороны печени. К препаратам высокого и возможного риска ЛПП, потребление которых превышало 1 DDD/100 койко-дней или 1 СД/100 пациентов хотя бы в одном из изучаемых периодов, были отнесены 29 МНН, включая комбинированные препараты (амоксициллин + клавулановая кислота, лопинавир + ритонавир, цефоперазон + сульбактам) (таблица 5).

Таблица 5. Лекарственные препараты с высоким и возможным риском ЛПП, применявшиеся в инфекционном стационаре Волгоградской области в 2020–2022гг.

|                          | МНН                     | Категория LiverTox* | Частота повышения активности трансаминаз по данным |                          | Доля сообщений о НР со стороны печени в VigiBase**** |
|--------------------------|-------------------------|---------------------|--|--------------------------|--|
|                          |                         |                     | ГЛРС**   | Национальной базы США*** |  |
| <b>Противовирусные</b>   |                         |                     |  |                          |  |
| 1                        | интерферон бета         | A                   | 1-10%  | Больше 10%               | 1,4%   |
| 2                        | лопинавир+ритонавир     | D                   | 1-10%  | ≥10%                     | 5,9%   |
| 3                        | ремдесивир              | D                   | ≥10%   | ≥10%                     | 5,2%   |
| 4                        | фавипиравир             | -                   | 1-10%  | -                        | 5,0%   |
| <b>Антибактериальные</b> |                         |                     |  |                          |  |
| 5                        | азитромицин             | A                   | 0,1-1%   | 1-10%                    | 2,4%   |
| 6                        | амоксициллин+клавуланат | A                   | 0,1-1%   | -                        | 4,8%   |

Продолжение таблицы 5.

|                                   | МНН                          | Категория<br>LiverTox* | Частота повышения<br>активности трансаминаз<br>по данным |                             | Доля<br>сообщений о НР<br>со стороны<br>печени в<br>VigiBase**** |
|-----------------------------------|------------------------------|------------------------|--|-----------------------------|--|
|                                   |                              |                        | ГЛРС**   | Национальной<br>базы США*** |  |
| <b>Антибактериальные</b>          |                              |                        |  |                             |  |
| 7                                 | левофлоксацин                | A                      | 1-10%  | 1-10%                       | 1,9%   |
| 8                                 | меропенем                    | D                      | 0,1-1%   | 1-10%                       | 5,5%   |
| 9                                 | метронидазол                 | C                      | -  | 0,01-0,1%                   | 1,3%   |
| 10                                | цефоперазон+сульбактам       | A                      | ≥10%   | -                           | 2,1%   |
| 11                                | цефтриаксон                  | B                      | 1-10%  | 1-10%                       | 1,8%   |
| <b>Противогрибковые</b>           |                              |                        |  |                             |  |
| 12                                | флуконазол                   | B                      | 1-10%  | 10% и более                 | 8,4%   |
| <b>Иммуносупрессоры</b>           |                              |                        |  |                             |  |
| 13                                | барицитиниб                  | E                      | 1-10%  | 10% и более                 | 1,3%   |
| 14                                | левилимаб                    | -                      | 1-10%  | -                           | -  |
| 15                                | олокизумаб                   | -                      | ≥10%   | -                           | 18,2%  |
| 16                                | сарилумаб                    | E                      | 1-10%  | 10% и более                 | 0,9%   |
| 17                                | тоцилизумаб                  | C                      | 1-10%  | 10% и более                 | 2,2%   |
| 18                                | циклофосфамид                | B                      | 0,01-0,1%  | 1-10%                       | 3,1%   |
| <b>НПВС и антипиретики</b>        |                              |                        |  |                             |  |
| 19                                | ацетилсалициловая<br>кислота | A                      | 0,1-1%   | -                           | 1,1%   |
| 20                                | кетопрофен                   | C                      | 0,01-0,1%  | 0,01-0,1%                   | 1,9%   |
| 21                                | кеторолак                    | E                      | 0,01-0,1%  | 1-10%                       | 1,0%   |
| 22                                | парацетамол                  | A [HD]                 | <0,01%   | 1-10%                       | 7,5%   |
| <b>Сердечно-сосудистые</b>        |                              |                        |  |                             |  |
| 23                                | амиодарон                    | A                      | <0,01  | 1-10%                       | 7,2%   |
| 24                                | аторвастатин                 | A                      | 0,1-1%   | 1-10%                       | 8,4%   |
| 25                                | лизиноприл                   | B                      | <0,01%   | 1-10%                       | 1,1%   |
| 26                                | метопролол                   | D                      | 0,01-0,1%  | 0,01-0,1%                   | 1,3%   |
| 27                                | периндоприл                  | E                      | <0,01%   | 1-10%                       | 0,9%   |
| 28                                | эналаприл                    | B                      | 0,01-0,1%  | -                           | 0,8%   |
| <b>Ингибиторы протонной помпы</b> |                              |                        |  |                             |  |
| 29                                | омепразол                    | B                      | 0,1-1%   | 0,1-1%                      | 2,0%   |

\* Категория по классификации LiverTox <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/#IX-K>

*A — точно установленная причина клинически выраженного поражения печени*

*A[HD] — хорошо известная причина повреждения печени, но тяжёлые случаи возникают только при приёме высоких доз*

*B — весьма вероятная причина клинически выраженного поражения печени*

*C — вероятная причина клинически выраженного повреждения печени*

*D — возможная причина клинически выраженного поражения печени*

*E — недоказанная, но предполагаемая причина клинически выраженного повреждения печени*

\*\* Государственный реестр лекарственных средств <https://grls.minzdrav.gov.ru/default.aspx>

\*\*\* Национальной базы США <https://www.drugs.com/professionals.html>

\*\*\*\* Глобальная база данных ВОЗ <https://vigiaccess.org/>

### **3.2. Результаты АТС/DDD анализа потребления лекарственных препаратов с высоким и возможным риском лекарственного поражения печени у больных COVID-19**

Всего в 2020 г. в инфекционном стационаре Волгоградской области было пролечено 3750 пациентов (45315 койко-дней), в 2021 г. — 5130 (58439 койко-дней), в 2022 г. — 1016 (9614 койко-дней). Суммарный объем потребления препаратов высокого и возможного риска ЛПП в 2020 г. составил 342,3 DDD/100 койко-дней, для ГИБП и циклофосфамида — 3,5 СД/100 пациентов, в 2021 г. — 425,3 DDD/100 койко-дней и 16,9 СД/100 пациентов, в 2022 г. — 402,3 DDD/100 койко-дней и 29,7 СД/100 пациентов.

Среди ЛС ВР ЛПП особое место занимали препараты, на фоне приёма которых, частота развития нарушений функции печени по данным отчётов о безопасности составляет более 10%. К ним относились ремдесивир, интерферон бета, цефоперазон + сульбактам, флуконазол, олокизумаб, сарилумаб. Суммарное потребление этих препаратов в 2020 г. составило 7,9 DDD/100 койко-дней и 1,1 СД/100 пациентов, в 2021 г. — 9,4 DDD/100 койко-дней и 3,9 СД/100 пациентов, и к 2022 г. выросло до 10 DDD/100 койко-дней и 12,9 СД/100 пациентов.

В группу ЛС ВР ЛПП с частотой развития нарушений функции печени от 1 до 10% в 2020-2022 гг. вошли: цефтриаксон, левофлоксацин, кеторолак, меропенем, периндоприл, лопинавир + ритонавир, парацетамол, аторвастатин, тоцилизумаб, амиодарон, фавипиравир, цефепим, барицитиниб, левилимаб, котримаксазол, тигециклин, хлорпромазин, цефтазидим, октреотид, эртапенем, циклофосфамид. Суммарный объем потребления этих препаратов в 2020 г. составил 103,28 DDD/100 койко-дней и 2,4 СД/100 пациентов, в 2021 г. — 173,52 DDD/100 койко-дней и 7,4 СД/100 пациентов, в 2022 г. — 130,59 DDD/100 койко-дней и 16,8 СД/100 пациентов.

Среди ЛС ВР ЛПП с частотой развития нарушений печени от 0,1 до 1% в 2020-2022 гг. назначались омепразол, азитромицин, ацетилсалициловая кислота, лизиноприл, амоксициллин + клавулановая кислота, линезолид, цефотаксим,

нифедипин, ципрофлоксацин, трамадол, гентамицин, морфин. Суммарный объём потребления этих препаратов в 2020 г. составил 216,7 DDD/100 койко-дней, в 2021 г. — 220,3 DDD/100 койко-дней, в 2022 г. — 243,7 DDD/100 койко-дней (рисунок 4).

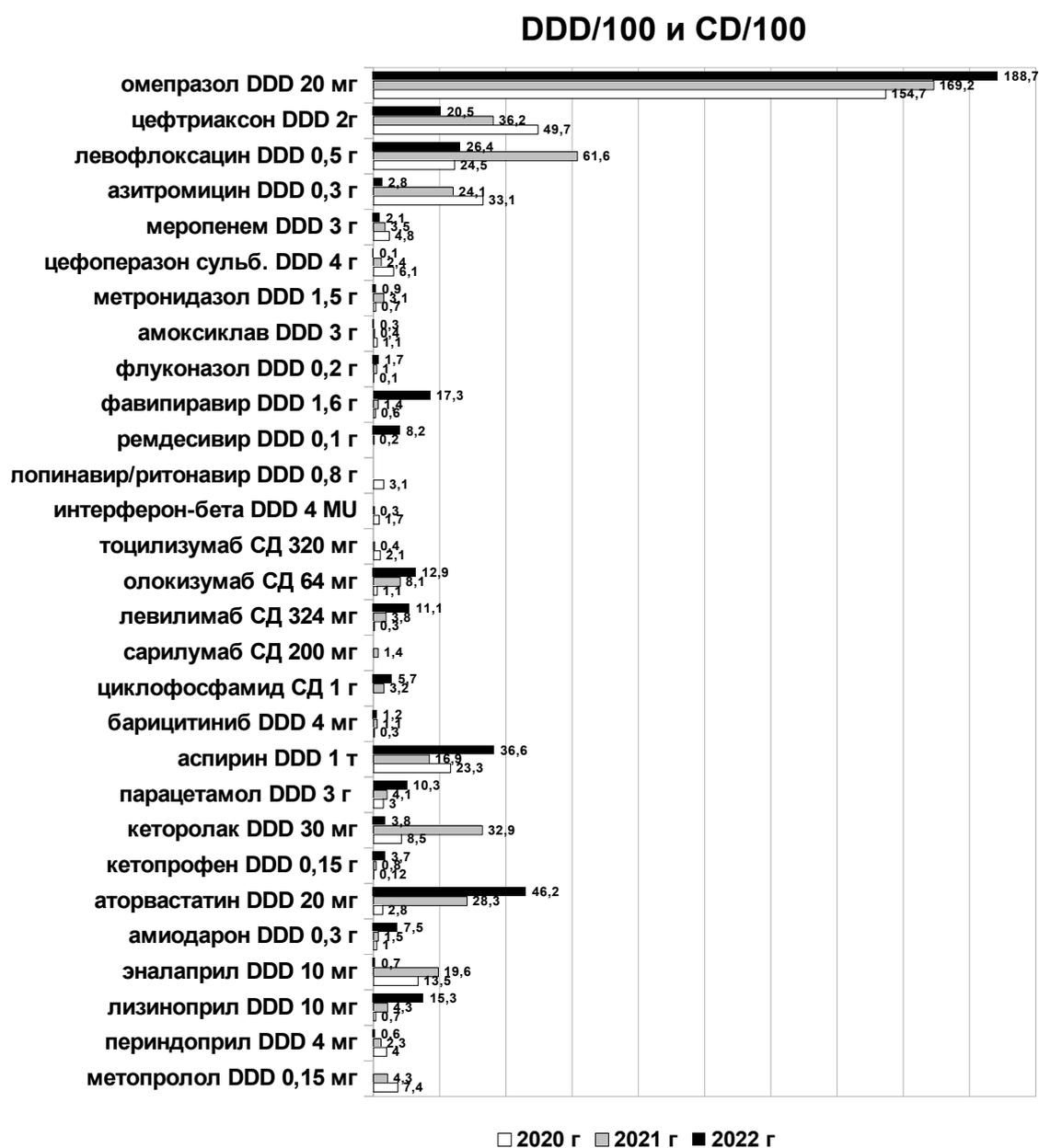


Рисунок 4 – Объём потребления (количество установленных суточных доз (DDD) на 100 койко-дней) количество средних курсовых доз (СД) на 100 пациентов наиболее часто используемых при COVID-19 лекарственных препаратов ( $\geq 1$  DDD/100 койко-дней или 1 СД/100 пациентов) с высоким риском развития лекарственного поражения печени, в инфекционном стационаре Волгоградской области в 2020–2022 гг.

Выборочный анализ 1250/9896 (12,6%) медицинских карт и листов назначений пациентов с COVID-19 показал, что количество одновременно назначенных препаратов высокого и возможного риска ЛПП одному пациенту в среднем составило  $3,2 \pm 1,3$  (максимальное количество ЛС – 9), 19,8% пациентов (247/1250) получали одновременно 5 и более препаратов высокого и возможного риска ЛПП.

По данным медицинских карт этих пациентов, максимальные значения активности АЛТ в период госпитализации, как правило, были выше у пациентов, которые получали большее количество препаратов с высоким и возможным риском ЛПП (таблица 6). Однако анализ был проведён без учёта степени тяжести COVID-19, влияющего на количество назначенных ЛС, возраста, сопутствующей патологии, длительности госпитализации и кратности измерения активности АЛТ.

Таблица 6. Взаимосвязь количества назначенных препаратов с высоким и возможным риском развития лекарственного поражения печени и результатов оценки активности аланиновой трансаминазы у пациентов с COVID-19 (по данным анализа медицинских карт пациентов инфекционного стационара Волгоградской области за период 2020–2022 гг.)

| Кол-во назначенных препаратов ЛПП | Количество пациентов, чел. (%) | Максимальная активность АЛТ в период госпитализации, Ед/л* | Количество пациентов с высокой активностью АЛТ, чел. (%) * |            | Максимальное значение АЛТ, Ед/л |
|-----------------------------------|--------------------------------|--|--|------------|---------------------------------|
|                                   |                                |  | >2 ВГН   | >5 ВГН     |                                 |
| 0                                 | 13 (1,0)                       | 45,0±10,6  | 3 (23,1)   | 0          | 115                             |
| 1                                 | 115 (9,2)                      | 59,6±6,6   | 30 (26,1)  | 11 (9,6)   | 439                             |
| 2                                 | 318 (25,4)                     | 77,8±5,7   | 107 (33,6)   | 36 (11,3)  | 1118                            |
| 3                                 | 335 (26,8)                     | 67,9±3,9   | 113 (33,7)   | 24 (7,2)   | 664                             |
| 4                                 | 222 (17,8)                     | 97,1±8,4   | 99 (44,6)  | 33 (14,9)  | 1178                            |
| 5                                 | 141 (11,3)                     | 85,4±10,5  | 56 (39,7)  | 13 (9,2)   | 1247                            |
| 6                                 | 62 (5,0)                       | 68,4±7,0   | 22 (35,5)  | 5 (8,1)    | 251                             |
| 7                                 | 28 (2,2)                       | 167,9±47,2   | 15 (53,6)  | 7 (25,0)   | 1076                            |
| 8                                 | 10 (0,8)                       | 87,1±13,9  | 8 (80,0)   | 0          | 144                             |
| 9                                 | 6 (0,5)                        | 80,2±21,9  | 3 (50,0)   | 0          | 150                             |
| Всего                             | 1250 (100,0)                   | 79,0±2,9   | 456 (36,5)   | 129 (10,3) | 1247                            |

Примечание. ЛПП – высокого и возможного риска поражения печени; АЛТ — аланиновая трансаминаза, ВГН — верхняя граница нормы \* Данные представлены в формате среднее арифметическое ± ошибка среднего арифметического ( $M \pm m$ ).

Среди всех препаратов ВР ЛПП, назначавшихся пациентам с COVID-19, в том числе для терапии сопутствующих заболеваний, наиболее часто используемым ЛС был **омепразол**, его потребление в 2022 г. в 1,9 раз превысило 100 DDD/100 койко-дней. Рекомендуемая стандартная доза омепразола в инструкции по медицинскому применению препарата<sup>29</sup> для большинства показаний и DDD, указанная на сайте ВОЗ<sup>30</sup>, составляет 20 мг/сутки. Омепразол получали 1112 (89%) пациентов, большинство из них (864 человек) — в дозе 20 мг 2 раза/сутки (перорально 862, парентерально 2), 52 (4,7%) пациента — в дозе 40 мг 2 раза/сутки (парентерально) и только 196 (17,6%) в дозе 20 мг/сутки (перорально).

**Антибактериальные препараты** были назначены 526 (42,1%) пациентам с COVID-19, при этом в большинстве случаев применялась комбинированная антибиотикотерапия и/или проводилась смена антибиотикотерапии.

Среди антибиотиков самым часто назначаемым препаратом являлся **цефтриаксон** (категория В по классификации LiverTox), его получали 417 (33%) пациентов. По данным листов назначений, цефтриаксон применялся в дозе 2 г/сутки, что соответствовало DDD<sup>31</sup>. В 2020 г. для цефтриаксона показатели DDD/100 койко-дней составили 49,7, в 2021 г. — 36,2, в 2022 г. — 20,5, что свидетельствует о сокращении потребления цефтриаксона у данной категории пациентов.

Вторым по частоте применения среди антибактериальных препаратов был **левофлоксацин** (категория А по классификации LiverTox), он был назначен в 204 (16%) случаях в дозе 500 мг 2 раза/сутки (DDD 500 мг/сутки<sup>32</sup>). В связи с тем, что назначенная доза левофлоксацина в 2 раза превышала DDD, мы получили высокие показатели DDD/100 койко-дней, максимум был отмечен в 2021 г. — 61,6 DDD/100 койко-дней.

Потребление **азитромицина** (категория А по классификации базы данных LiverTox) в 2022 г. составило 2,8 DDD/100 койко-дней и снизилось более чем в 10

<sup>29</sup> Та же, с 28.

<sup>30</sup> URL:[https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=A02BC01](https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=A02BC01)

<sup>31</sup> URL:[https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=J01DD04](https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=J01DD04)

<sup>32</sup> URL: [https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=J01MA12](https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=J01MA12)

раз по сравнению с 2020 г. — 33,1 DDD/100 койко-дней. Во всех случаях азитромицин назначался в дозе 0,5 г/сутки при DDD для перорального применения 0,3 г/сутки<sup>33</sup>.

В 2022 г. снизилось по сравнению с 2020 г. потребление таких антибактериальных ЛС, как амоксициллин + клавулановая кислота, цефоперазон + сульбактам, меропенем. В большинстве листов назначений дозы этих ЛС соответствовали DDD<sup>34</sup>.

Потребление препарата **амоксициллин + клавулановая кислота** (категория А по классификации LiverTox) у пациентов COVID-19 было низким и только в 2020 г. превысило 1 DDD/100 койко-дней — препарат получали 0,9% (11/1250) пациентов.

Другой антибиотик группы цефалоспоринов **цефоперазон + сульбактам** (цефоперазон отнесен к категории D, сульбактам — к категории E по классификации LiverTox) применялся в 7% случаев (87/1250).

**Меропенем** получали 2,6% (33/1250) пациентов, в 2020, 2021 и 2022 г. — 4,8, 2,5 и 2,1 DDD/100 койко-дней соответственно.

**Метронидазол** (отнесен к категории C по классификации LiverTox) был назначен в 1,1% случаев (14/1250), его наибольшее потребление зарегистрировано в 2021 г. (3,1 DDD/100 койко-дней).

Несмотря на отмеченное сокращение назначения антибактериальных ЛС в стационаре, потребление противогрибкового препарата **флуконазол** выросло к 2022 г.: препарат получали 4,2% пациентов (52/1250, 0,1, 1,0, и 1,7 DDD/100 койко-дней в 2020, 2021 и 2022 гг. соответственно).

**Противовирусные препараты** составляют этиотропную терапию COVID-19. Перечень рекомендуемых препаратов этиотропной терапии менялся по мере накопления данных об эффективности существующих и разработке новых препаратов. Среди противовирусных ЛС с ВР ЛПП в 2020 г. для лечения COVID-19 применялся антиретровирусный препарат **лопинавир** +

<sup>33</sup> URL: [https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=J01FA10](https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=J01FA10)

<sup>34</sup> URL: [https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=J01DH02](https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=J01DH02); [https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=J01DD12](https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=J01DD12); [https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=J01CA04](https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=J01CA04); <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548517/>

**ритонавир**<sup>35</sup>(лопинавир — категория D, ритонавир — категория C по классификации LiverTox).

**Интерферон бета-1b** в составе комбинированной противовирусной терапии входил в ранние версии клинических рекомендаций<sup>36</sup> и применялся только в начале пандемии COVID-19.

Среди препаратов этиотропной терапии, рекомендованных в настоящее время для применения в Российской Федерации<sup>37</sup>, в стационаре по данным листов назначений применялось два — **фавипиравир и ремдесивир**. Фавипиравир впервые стали применять при лечении COVID-19 в конце 2020 г. (0,6 DDD/100 койко-дней) и к 2022 г. его потребление выросло до 17,3 DDD/100 койко-дней (всего препарат получали 23% (287/1250) пациентов). DDD фавипиравира составляет 1,6 г<sup>38</sup>, что соответствует поддерживающей дозе при COVID-19 у пациента с массой тела 75 кг и более. Потребление ремдесивира также значительно выросло в 2022 г. по сравнению с 2021 г. — 8,2 и 0,2 DDD/100 койко-дней соответственно (его получали 17,7% (221/1250) пациентов). Ремдесивир назначался всем пациентам в дозе 200 мг в первые сутки, затем по 100 мг/сутки до 10-ти суток(DDD ремдесивира 0,1 г<sup>39</sup>).

В проведённом исследовании максимальная за период госпитализации активность АЛТ у пациентов, получавших фавипиравир, составила  $74,7 \pm 7,2$  ЕД/л; у 28,6% (82/287) пациентов, получавших фавипиравир, активность АЛТ была выше 2 ВГН, а у 8,4% (24/287) — выше 5 ВГН при максимальной 1247 ЕД/л.

Потребление **ГИБП** в стационаре в 2022 г., по данным листов назначений, выросло почти в 7 раз по сравнению с 2020 г. (24,02 и 3,53 СД/100 пациентов соответственно). Большинство ГИБП вводят однократно, при необходимости возможно повторное применение. ГИБП были назначены в 26,3% (329/1250) случаев, из них 14 пациентов получали по 2 ГИБП. Максимальная активность

<sup>35</sup> Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версии 5. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020.

<sup>36</sup> Та же, с.69.

<sup>37</sup> Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 17 (14.12.2022). Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2022.

<sup>38</sup> URL:[https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=J05AX27](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J05AX27)

<sup>39</sup> URL:[https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=J05AB16](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J05AB16)

АЛТ за период госпитализации у пациентов, получающих ГИБП, по данным нашего исследования, составила  $106,9 \pm 5,5$  ЕД/л. У 59,3% (195/329) пациентов, получавших ГИБП, активность АЛТ была выше 2 ВГН и у 16,7% (55/329) — выше 5 ВГН (максимальная — 887 ЕД/л). Такие высокие показатели активности АЛТ у пациентов, получающих ГИБП, могут быть связаны с более тяжёлым течением COVID-19.

**Тоцилизумаб** применялся в 2020 и 2021 г. (2,1 и 4,0 СД/100 пациентов соответственно), а сарилумаб — только в 2021 г. (1,4 СД/100 пациентов).

Отечественные ГИБП **олокизумаб** и **левилимаб** были зарегистрированы в Российской Федерации в начале пандемии COVID-19 — в мае и июне 2020 г.<sup>40</sup>. По данным листов назначений их потребление выросло с 1,1 и 0,3 СД/100 пациентов в 2020 г. до 12,9 и 11,1 СД/100 пациентов в 2022 г. соответственно.

При отсутствии эффекта от введения ГИБП или при недоступности ГИБП в качестве альтернативной терапии системного воспаления или «цитокинового шторма» применялся цитостатик циклофосфамид. В качестве стандартной дозы циклофосфамида использовали рассчитанную по данным листов назначений среднюю курсовую дозу (СД) — 1 г. В проведённом исследовании потребление циклофосфамида в 2021 г. составило 3,2 СД/100 пациентов, в 2022 г. — 5,7 СД/100 пациентов (0,7% (9/1250) медицинских карт). У 78% пациентов (7/9) активность АЛТ была на уровне  $149,0 \pm 38,9$  ЕД/л, то есть >2 ВГН; у 56% (5/9) пациентов >5 ВГН (максимально 419 ЕД/л).

**Барицитиниб**, ингибитор янус-киназ, ещё один препарат, снижающий воспалительный ответ у пациентов с COVID-19, назначался небольшому количеству пациентов (1,4% (18/1250) медицинских карт) в дозах, соответствующих DDD<sup>41</sup> (0,3, 1,1 и 1,2 DDD/100 койко-дней в 2020, 2021 и 2022 годах соответственно).

---

<sup>40</sup> Та же, с.28.

<sup>41</sup> URL: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L04AA37](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L04AA37)

Суммарное потребление НПВП (ацетилсалициловая кислота, кеторолак, кетопрофен) и антипиретика/анальгетика парацетамола в 2020, 2021 и 2022 гг. составило 34,9, 54,7 и 54,4 DDD/100 койко-дней соответственно.

Частота применения **ацетилсалициловой кислоты** в проведённом исследовании была довольно низкой (3,9% (49/1250) проанализированных медицинских карт), что не соответствовало высокому уровню потребления препарата по данным выдачи в отделения: 23,3, 16,9 и 36,6 DDD/100 койко-мест в 2020, 2021 и 2022 гг. соответственно при том, что DDD для ацетилсалициловой кислоты как антиагреганта — 1 таблетка независимо от дозы<sup>42</sup>.

**Кетопрофен** (категория С по классификации LiverTox) и кеторолак (категория Е по классификации LiverTox) назначались в качестве жаропонижающих средств и анальгетиков в 3,4% (42/1250) и 3,0% (38/1250) случаях соответственно, но их объём потребления по данным АТС/DDD анализа был выше (0,12, 0,8 и 3,7 DDD/100 койко-дней для кетопрофена, 3,8, 32,9 и 8,5 DDD/100 койко-дней для кеторолака в 2020, 2021 и 2022 гг. соответственно).

**Парацетамол** (ацетаминофен) назначался в дозе 500 мг или 1000 мг 3 раза/сутки (с пометкой в листе назначения «при повышении температуры») в 36,4% (455/1250) случаев в дозах, соответствующих DDD — 3 г<sup>43</sup>. Потребление препарата составило 3,0, 4,1 и 10,3 DDD/100 койко-дней в 2020, 2021 и 2022 гг. соответственно.

Среди сердечно-сосудистых средств, применявшихся у пациентов с COVID-19, препаратами с наиболее изученной гепатотоксичностью являются **амиодарон** и **аторвастатин** (отнесены к категории А по классификации LiverTox). По данным проведённого исследования потребление этих препаратов существенно выросло в 2022 г. (амиодарон 7,5 и аторвастатин 46,2 DDD/100 койко-дней в 2022 г., 1,5 и 28,3 DDD/100 койко-дней в 2021 г. и 1,0 и 2,8 DDD/100 койко-дней в 2020 г. соответственно).

<sup>42</sup> URL: [https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=B01AC06](https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=B01AC06)

<sup>43</sup> URL: [https://www.whooc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=N02BE01](https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=N02BE01)

Проведённый анализ выявил высокую частоту назначений препаратов с высоким и возможным риском ЛПП при COVID-19, объём потребления таких ЛС превышал 300 DDD/100 койко-дней в 2020 г. и 400 DDD/100 койко-дней в 2021 и 2022 годах. В 19,8% проанализированных медицинских карт обнаружена информация об одновременном назначении 5 и более препаратов ВР ЛПП. Часть этих препаратов включена в разделы по этиотропной и патогенетической терапии в российские рекомендации по профилактике, диагностике и лечению COVID-19, применение других ЛС направлено на лечение осложнений и сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19.

## ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ПРИЕМА ПОТЕНЦИАЛЬНО ГЕПАТОТОКСИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА АКТИВНОСТЬ АЛАНИНОВОЙ ТРАНСАМИНАЗЫ У БОЛЬНЫХ COVID-19

### 4.1. Результаты исследования «случай-контроль» с использованием метода подбора пар

При проведении исследования «случай-контроль» методом подбора, в зависимости от исходного уровня и динамики активности АЛТ, было сформировано от 93 до 240 пар пациентов, идентичных по полу, возрасту и степени тяжести COVID-19. Степень поражения лёгких и исход заболевания были обязательными критериями для подбора пары, в результате чего последующий анализ не выявил статистической разницы между сформированными группами таких параметров, как уровень С-реактивного белка, креатинина, лейкоцитов, параметров коагулограммы. Клинико-демографическая характеристика подобранных пациентов представлена в таблице 7.

Таблица 7. Характеристика подобранных пар пациентов в исследовании «случай-контроль»

|  | Исходная активность АЛТ <1ВГН |                          |        |                            |                          |        |
|--|-------------------------------|--------------------------|--------|----------------------------|--------------------------|--------|
|  | «случай»<br>АЛТ ≥ 2ВГН        | «контроль»<br>АЛТ < 2ВГН | p      | «случай»<br>АЛТ ≥ 3ВГН     | «контроль»<br>АЛТ < 2ВГН | p      |
|  | n=195                         |                          |        | n=115                      |                          |        |
| Мужчины/Женщины (%)                                | 70/125<br>(35,9/64,1)         |                          |        | 42/73<br>(34,5/63,5)       |                          |        |
| Средний возраст, лет,<br>M±σ                       | 65,8±9,9                      | 65,8±9,9                 | 0,9907 | 64,7±9,6                   | 64,7±9,6                 | 1,000  |
| Койко-день, M±σ                                    | 14,9±5,2                      | 13,2±4,9                 | 0,0187 | 14,8±4,7                   | 12,9±4,2                 | 0,0125 |
| Процент поражения<br>лёгких, M±σ                   | 37,6±18,5                     | 38,3±16,9                | 0,7491 | 37,1±18,3                  | 37,8±17,3                | 0,8257 |
| Поражение лёгких<br>нет/КТ(РГ)1-2/КТ(РГ)3-4<br>(%) | 20/115/60<br>(10,3/59,0/30,8) |                          |        | 12/69/34<br>(10,4/60/29,6) |                          |        |

Продолжение таблицы 7.

|  | Исходная активность АЛТ <1ВГН |                          |         |                            |                          |         |
|--|-------------------------------|--------------------------|---------|----------------------------|--------------------------|---------|
|  | «случаи»<br>АЛТ ≥ 2ВГН        | «контроль»<br>АЛТ < 2ВГН | p       | «случаи»<br>АЛТ ≥ 3ВГН     | «контроль»<br>АЛТ < 2ВГН | p       |
|  | n=195                         |                          |         | n=115                      |                          |         |
| Выздоровел/умер (%)  | 164/31<br>(84,1/15,9)         |                          |         | 98/17<br>(85,2/14,8)       |                          |         |
| Активность АЛТ при поступлении, Ед/л М±σ                         | 21,4±6,7                      | 17,9±6,4                 | <0,0001 | 21,9±7,2                   | 18,5±6,6                 | 0,0024  |
| Максимальная активность АЛТ на 5-е и последующие сутки, Ед/л М±σ | 149,3±74,8                    | 34,6±12,5                | <0,0001 | 195,9±88,9                 | 36,2±13,5                | <0,0001 |
| АСТ*, Ед/л М±σ   | 82,8±45,8                     | 32,0±11,9                | <0,0001 | 102,8±53,5                 | 31,6±12,0                | <0,0001 |
| Общий билирубин*, мкмоль/л М±σ                                   | 10,4±7,2                      | 7,6±5,1                  | 0,0013  | 10,4±7,5                   | 7,5±4,9                  | 0,0153  |
| Креатинин*, мкмоль/л М±σ   | 118,4±44,7                    | 108,6±38,5               | 0,2449  | 125,2±54,6                 | 107,1±36,5               | 0,1464  |
| АЧТВ*, с М±σ   | 45,4±19,9                     | 40,7±14,5                | 0,0594  | 45,9±20,3                  | 39,1±12,7                | 0,0354  |
| МНО*, М±σ  | 1,3±0,3                       | 1,2±0,3                  | 0,4625  | 1,2±0,3                    | 1,2±0,3                  | 0,8784  |
| Д-димер* нг/мл, М±σ  | 1157,6±1057,2                 | 1271,5±968,5             | 0,6442  | 1247,6±1231,5              | 1179,2±858,1             | 0,8328  |
| СРБ* мг/мл, М±σ  | 120,2±119,9                   | 101,1±102,6              | 0,3838  | 124,5±130,5                | 98,4±101,6               | 0,3972  |
| Лейкоциты* 10 <sup>9</sup> /л, М±σ                               | 13,3±4,7                      | 13,1±4,5                 | 0,6650  | 13,7±4,8                   | 13,1±4,4                 | 0,5650  |
| Среднее количество ЛС ВР ЛПП, М±σ                                | 3,1±0,9                       | 2,7±0,8                  | 0,0002  | 3,2±0,9                    | 2,7±0,9                  | 0,0004  |
| Среднее количество ЛС ЛПП, М±σ                                   | 3,8±1,2                       | 3,3±1,1                  | 0,0025  | 3,9±1,2                    | 3,3±1,1                  | 0,0028  |
| Исходная активность АЛТ <2ВГН                                    |                               |                          |         |                            |                          |         |
|  | «случаи»<br>АЛТ ≥ 3ВГН        | «контроль»<br>АЛТ < 2ВГН | p       | «случаи»<br>АЛТ ≥ 5ВГН     | «контроль»<br>АЛТ < 2ВГН | p       |
|  | n=240                         |                          |         | n=93                       |                          |         |
|  | Мужчины/Женщины (%)           | 88/152<br>(36,7/63,3)    |         |                            | 30/63<br>(32,3/67,7)     |         |
| Средний возраст, лет, М±σ  | 64,0±10,1                     | 64,2±10,0                | 0,8396  | 63,8±9,3                   | 64,0±9,4                 | 0,9338  |
| Койко-день, М±σ  | 14,8±4,8                      | 13,8±5,0                 | 0,0778  | 14,2±4,1                   | 14,6±5,0                 | 0,5918  |
| Процент поражения лёгких, М±σ                                    | 38,1±18,8                     | 40,2±16,9                | 0,3294  | 39,8±19,1                  | 42,4±18,1                | 0,4434  |
| Поражение лёгких нет/КТ(РГ)1-2/КТ(РГ)3-4 (%)                     | 26/132/82<br>(10,8/55/34,2)   |                          |         | 8/48/37<br>(8,6/51,6/39,8) |                          |         |

Продолжение таблицы 7.

|  | Исходная активность АЛТ <2ВГН |                          |         |                        |                          |         |
|--|-------------------------------|--------------------------|---------|------------------------|--------------------------|---------|
|  | «случай»<br>АЛТ ≥ 3ВГН        | «контроль»<br>АЛТ < 2ВГН | p       | «случай»<br>АЛТ ≥ 5ВГН | «контроль»<br>АЛТ < 2ВГН | p       |
|  | n=240                         |                          |         | n=93                   |                          |         |
| Выздоровел/умер (%)  | 206/34<br>(85,8/14,2)         |                          |         | 80/13<br>(86,0/14,0)   |                          |         |
| Активность АЛТ при поступлении, Ед/л М±σ                         | 32,8±13,4                     | 26,3±12,7                | <0,0001 | 32,2±12,8              | 25,7±12,6                | 0,0084  |
| Максимальная активность АЛТ на 5-е и последующие сутки, Ед/л М±σ | 189,0±79,1                    | 40,7±13,3                | <0,0001 | 284,2±105,4            | 40,8±12,9                | <0,0001 |
| АСТ**, Ед/л М±σ  | 98,2±52,6                     | 37,3±16,1                | <0,0001 | 143,3±78,2             | 36,9±16,0                | <0,0001 |
| Общий билирубин**, мкмоль/л М±σ                                  | 10,0±6,7                      | 8,2±5,9                  | 0,0282  | 9,9±6,3                | 8,3±6,2                  | 0,1991  |
| Креатинин**, мкмоль/л М±σ  | 118,7±44,5                    | 106,9±35,9               | 0,1326  | 114,4±39,8             | 102,5±29,9               | 0,2035  |
| АЧТВ**, с М±σ  | 41,7±16,2                     | 39,9±13,4                | 0,3766  | 42,8±17,3              | 40,6±14,1                | 0,5472  |
| МНО**, М±σ   | 1,2±0,2                       | 1,3±0,4                  | 0,3924  | 1,2±0,2                | 1,3±0,3                  | 0,6635  |
| Д-димер** нг/мл, М±σ   | 1342,5±1257,6                 | 1351,4±1128,0            | 0,9730  | 1497,8±1478,1          | 1599,5±1409,1            | 0,8250  |
| СРБ** мг/мл, М±σ   | 122,7±119,6                   | 99,7±105,1               | 0,1700  | 128,8±124,6            | 82,2±81,9                | 0,0632  |
| Лейкоциты** 10 <sup>9</sup> /л, М±σ                              | 14,2±5,2                      | 14,0±5,2                 | 0,7821  | 13,8±4,4               | 14,1±5,0                 | 0,7469  |
| Среднее количество ЛС ВР ЛПП, М±σ                                | 3,2±0,9                       | 2,8±0,8                  | 0,0002  | 3,1±1,1                | 2,8±0,8                  | 0,0467  |
| Среднее количество ЛС ЛПП, М±σ                                   | 3,8±1,3                       | 3,4±1,1                  | <0,0001 | 3,7±1,4                | 3,4±1,1                  | 0,1044  |

*p* — критерий Стьюдента, АЛТ — аланиновая трансфераза, ВГН — верхняя граница нормы, М — среднее арифметическое, σ — стандартное отклонение, АСТ — аспарагиновая трансаминаза, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, МНО — международное нормализованное отношение, СРБ — С-реактивный белок, \* максимальное значение в медицинской карте за период госпитализации

ЛС ВР ЛПП — лекарственные средства высокого риска лекарственного поражения печени, ЛС ЛПП — здесь лекарственные средства высокого риска + возможного лекарственного поражения печени

В подобранных парах, повышение активности АЛТ ≥ 2 ВГН у пациентов с исходной активностью АЛТ < 1 ВГН в 164/195 (84,1%) случаях сопровождалось повышением активности АСТ ≥ 1 ВГН и в 26/195 (13,3%) незначительным

повышением общего билирубина. Соотношение АЛТ/АСТ варьировало от 0,4 до 5,4 и было ниже 1,0 у 13/195 (6,7%) пациентов.

Повышение активности АЛТ  $\geq 3$  ВГН у пациентов с исходной активностью АЛТ  $< 2$  ВГН в 225/240 (93,8%) случаях сопровождалось повышением активности АСТ  $\geq 1$  ВГН и в 25/240 (10,4%) незначительным повышением общего билирубина. Соотношение АЛТ/АСТ варьировало от 0,4 до 1,3 и было ниже 1,0 у 12/240 (5,0%) пациентов.

Определение активности ЩФ и ГГТ проводилось редко, повышение активности ЩФ  $> 1$  ВГН наблюдалось у 9/1296 пациентов (0,7%), из них у 2 пациентов  $> 2$  ВГН. В обоих случаях у пациентов имелся диагноз хронического заболевания печени, и они были исключены из анализа на 1 этапе. Повышение активности ГГТ  $> 1$  ВГН наблюдалось у 8/1296 (0,6%) в сочетании с исходным повышением активности АЛТ.

Среди ЛС, назначенных пациентам, 25 препаратов были способны вызывать повышение активности АЛТ более чем у 0,1% пациентов (ЛС ВР ЛПП) и 13 препаратов вызывали повышение активности АЛТ менее чем в 0,1% случаев (возможное ЛПП) по данным отчётов о безопасности ЛС<sup>44</sup>. Всем пациентам при поступлении в стационар назначался хотя бы один препарат ВР ЛПП. Пациенты групп «случай» получали в среднем больше ЛС ВР ЛПП и ЛС возможных ЛПП (ЛС ЛПП). Была выявлена достоверная связь между повышением активности АЛТ и шансом одновременного приёма нескольких ЛС ВР ЛПП и ЛП ЛПП (таблица 8 и 9).

---

<sup>44</sup> Та же, с.29.



Продолжение таблицы 8.

| Фактор риска  | Количество пар, подверженных (+) и не подверженных (-) фактору риска |            |    |    | ОШ    | 95% ДИ, нижняя граница | 95% ДИ, верхняя граница | P     |
|---|--|------------|----|----|-------|------------------------|-------------------------|-------|
|   | +  | +          | -  | -  |       |                        |                         |       |
|   | «случай»   | «контроль» | +  | -  |       |                        |                         |       |
| «случай»  | +  | +          | -  | -  |       |                        |                         |       |
| «контроль»  | +  | -          | +  | -  |       |                        |                         |       |
| <b>Повышение активности АЛТ <math>\geq 3</math> ВГН</b> |  |            |    |    |       |                        |                         |       |
| левофлоксацин   | 1  | 5          | 11 | 98 | -     | 0,124                  | 1,419                   | 0,134 |
| аторвастатин  | 7  | 29         | 20 | 59 | 1,450 | 0,820                  | 2,563                   | 0,199 |

*ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ВГН — верхняя граница нормы, ВР ЛПП — лекарственные средства высокого риска лекарственного поражения печени, ЛПП — здесь лекарственные средства высокого риска + возможного лекарственного поражения печени*

Таблица 9. Шанс повышения активности АЛТ в зависимости от приёма потенциально гепатотоксичных препаратов у госпитализированных больных COVID-19 при исходной активности АЛТ  $< 2$  ВГН

| Фактор риска  | Количество пар, подверженных (+) и не подверженных (-) фактору риска |            |    |     | ОШ    | 95% ДИ, нижняя граница | 95% ДИ, верхняя граница | P         |
|---|--|------------|----|-----|-------|------------------------|-------------------------|-----------|
|   | +  | +          | -  | -   |       |                        |                         |           |
|   | «случай»   | «контроль» | +  | -   |       |                        |                         |           |
| «случай»  | +  | +          | -  | -   |       |                        |                         |           |
| «контроль»  | +  | -          | +  | -   |       |                        |                         |           |
| <b>Повышение активности АЛТ <math>\geq 3</math> ВГН</b> |  |            |    |     |       |                        |                         |           |
| $\geq 3$ ВР ЛПП   | 90   | 76         | 41 | 33  | 1,854 | 1,268                  | 2,710                   | 0,001     |
| $\geq 4$ ВР ЛПП   | 20   | 66         | 36 | 118 | 1,833 | 1,221                  | 2,752                   | 0,003     |
| $\geq 5$ ВР ЛПП   | 1  | 28         | 13 | 198 | 2,116 | 1,116                  | 4,158                   | 0,019     |
| $\geq 3$ ЛПП  | 129  | 55         | 42 | 14  | 1,310 | 0,876                  | 1,957                   | 0,187     |
| $\geq 4$ ЛПП  | 53   | 77         | 44 | 66  | 1,750 | 1,208                  | 2,535                   | 0,003     |
| $\geq 5$ ЛПП  | 13   | 66         | 36 | 125 | 1,833 | 1,221                  | 2,752                   | 0,003     |
| фавипиравир   | 15   | 31         | 21 | 173 | 1,476 | 0,848                  | 2,569                   | 0,166     |
| ремдесивир  | 6  | 46         | 23 | 165 | 2,000 | 1,212                  | 3,300                   | 0,006     |
| олокизумаб  | 5  | 71         | 18 | 146 | 3,944 | 2,352                  | 6,616                   | $< 0,001$ |
| левилимаб   | 0  | 24         | 9  | 207 | 2,667 | 1,240                  | 5,737                   | 0,009     |
| парацетамол   | 43   | 58         | 53 | 86  | 1,094 | 0,754                  | 1,588                   | 0,635     |
| омепразол   | 228  | 7          | 4  | 1   | -     | 0,445                  | 8,152                   | 0,366     |
| цефтриаксон   | 27   | 47         | 57 | 109 | 0,825 | 0,560                  | 1,213                   | 0,327     |
| цефоперазон+сульбактам                                  | 3  | 18         | 31 | 188 | 0,581 | 0,325                  | 1,038                   | 0,063     |
| левофлоксацин   | 2  | 12         | 24 | 202 | 0,500 | 0,250                  | 1,000                   | 0,046     |
| аторвастатин  | 24   | 54         | 39 | 123 | 1,385 | 0,917                  | 2,090                   | 0,120     |

## Продолжение таблицы 9.

| Фактор риска  | Количество пар, подверженных (+) и не подверженных (-) фактору риска |    |    |    | ОШ    | 95% ДИ, нижняя граница | 95% ДИ, верхняя граница | P      |
|---|--|----|----|----|-------|------------------------|-------------------------|--------|
|   | «случай»   | +  | +  | -  |       |                        |                         |        |
| «контроль»  | +  | -  | +  | -  |       |                        |                         |        |
| <b>Повышение активности АЛТ <math>\geq</math> 5 ВГН</b> |  |    |    |    |       |                        |                         |        |
| $\geq 3$ ВР ЛПП   | 34   | 26 | 20 | 13 | 1,300 | 0,726                  | 2,329                   | 0,376  |
| $\geq 4$ ВР ЛПП   | 9  | 27 | 10 | 47 | 2,700 | 1,307                  | 5,578                   | 0,005  |
| $\geq 5$ ВР ЛПП   | 1  | 12 | 5  | 75 | -     | 0,787                  | 8,696                   | 0,146  |
| $\geq 3$ ЛПП  | 44   | 20 | 21 | 8  | 0,952 | 0,516                  | 1,757                   | 0,876  |
| $\geq 4$ ЛПП  | 21   | 43 | 14 | 29 | 3,071 | 1,680                  | 5,614                   | <0,001 |
| $\geq 5$ ЛПП  | 6  | 24 | 13 | 50 | 1,846 | 0,940                  | 3,626                   | 0,070  |
| фавипиравир   | 5  | 16 | 8  | 64 | 2,000 | 0,856                  | 4,763                   | 0,102  |
| ремдесивир  | 3  | 22 | 4  | 64 | 5,500 | 1,895                  | 15,950                  | <0,001 |
| олокизумаб  | 2  | 29 | 5  | 57 | 5,800 | 2,245                  | 14,984                  | <0,001 |
| левилимаб   | 0  | 9  | 3  | 81 | -     | 0,749                  | 17,228                  | 0,083  |
| парацетамол   | 17   | 18 | 22 | 36 | 0,818 | 0,439                  | 1,525                   | 0,527  |
| омепразол   | 88   | 3  | 1  | 1  | -     | 0,241                  | 157,5                   | 0,317  |
| цефтриаксон   | 10   | 12 | 26 | 45 | 0,462 | 0,232                  | 0,915                   | 0,023  |
| цефоперазон+сульбактам                                  | 0  | 8  | 13 | 72 | 0,615 | 0,255                  | 1,485                   | 0,275  |
| левофлоксацин   | 1  | 3  | 10 | 79 | -     | 0,053                  | 1,165                   | 0,052  |
| аторвастатин  | 10   | 21 | 15 | 47 | 1,400 | 0,722                  | 2,716                   | 0,317  |

*ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, ВГН — верхняя граница нормы, ВР ЛПП — лекарственные средства высокого риска лекарственного поражения печени, ЛПП — здесь лекарственные средства высокого риска + возможного лекарственного поражения печени*

Частота назначений 10 ЛС ВР ЛПП была достаточна для определения отношения шансов применения отдельного ЛС в группах «случай» и «контроль» (таблица 8 и 9), в то время как другие ЛС ЛПП назначались редко и не могли сформировать  $\geq 20$  дискордантных пар для расчёта ОШ. Так гидроксихлорохин, например, получали 4–6 пациентов групп «случай» и 2-4 пациента в группах «контроль», тоцилизумаб был назначен 4-5 пациентам групп «случай» и 2-4 пациентам групп «контроль». Омепразол получали почти все пациенты, в связи с чем, выявить связь между повышением активности АЛТ и приёмом омепразола не представлялось возможным, как и в случаях ЛС, назначающихся редко. Два противовирусных препарата фавипиравир и ремдесивир назначались достаточно

часто у пациентов изучаемых групп, при этом для ремдесивира была выявлена значимая связь между его приёмом и повышением активности АЛТ. Шанс применения олокизумаба и левилимаба был значимо выше в некоторых группах «случай» (таблица 8 и 9).

Среди пациентов с повышением активности АЛТ на 5-е и последующие сутки от начала применения потенциально гепатотоксичных ЛС максимальное количество баллов по шкале RUCAM было возможно у пациентов старше 55 лет, у которых после отмены гепатотоксичного ЛС наблюдалось снижение активности АЛТ на  $\geq 50\%$  от пикового значения в течение 8 дней (таблица 10).

Таблица 10. Суммарная оценка и классификация причинно-следственной связи повышения активности АЛТ  $\geq 5$  ВГН и приёма гепатотоксичных препаратов по шкале RUCAM.

| Параметры для гепатоцеллюлярного повреждения   | Количество баллов | Количество пациентов |
|--|-------------------|----------------------|
| 1. Временной интервал между началом приёма ЛС и началом реакции 5–90 дней  | +2                | 93                   |
| 2. Изменение уровня АЛТ после прекращения приёма ЛС<br>снижение $\geq 50\%$ за 8 дней<br><br>Снижение $\geq 50\%$ за 30 дней | +3                | 13                   |
|  | +2                | 1                    |
| 3. Факторы риска: возраст $\geq 55$ лет  | +1                | 76                   |
| 4. Сопутствующий приём гепатотоксического ЛС, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП                                | -2                | 93                   |
| 5. Альтернативная причина высоко вероятна  | -3                | 93                   |
| 6. Предшествующая гепатотоксичность ЛС: реакция маркирована в инструкции к продукту  | +2                | 93                   |
| 7. Реакция на непреднамеренное повторное воздействие: другие ситуации  | 0                 | 93                   |
| Суммарный балл по шкале RUCAM  |                   |                      |
| 3–5 баллов — возможно  | 3                 | 11                   |
| 1–2 балла — маловероятно   | 2                 | 2                    |
|  | 1                 | 1                    |
| $\leq 0$ баллов — исключено  | 0                 | 65                   |
|  | -1                | 14                   |

Все пациенты получали не одно потенциально гепатотоксичное ЛС, в связи с чем суммарный балл понизился на 2, и у всех пациентов альтернативная причина была высоковероятна — минус 3 балла. Раздел шкалы RUCAM, посвящённый альтернативной причине повреждения печени, не содержит непосредственно COVID-19, однако содержит большой диагностический алгоритм исключения патологий печени и содержит такие состояния, как сепсис и гипотензия. В связи с наличием одновременного приёма нескольких гепатотоксичных ЛС, наличия высокой вероятности альтернативной причины повреждения печени (COVID-19) и отсутствия повторного применения ЛС и соответственно дополнительных баллов в зависимости от динамики активности АЛТ после повторного применения, максимальное количество баллов, соответствующее возможной вероятности ЛПП, было выявлено у 11 пациентов. Такой размер выборки не достаточен для исследования «случай-контроль» по методу подобранных пар<sup>45</sup>. Среди пациентов с возможным по шкале RUCAM ЛПП 2 пациента получали фавипиравир, 3 пациента — ремдесивир, 4 пациента — парацетамол, 2 — тоцилизумаб, 3 — олокизумаб, 2 — левилимаб, 3 — цефтриаксон, 1 — интраконазол 1 — левофлоксацин. Снижение активности АЛТ наблюдалось после отмены противовирусных препаратов, парацетамола и ГИБП.

Максимальная активность АЛТ наблюдалась у пациента 45 лет, набравшего 1 балл по шкале RUCAM для парацетамола (рисунок 5). При поступлении у пациента на КТ наблюдалось поражение 28% лёгких. Сопутствующая патология — ожирение (индекс массы тела 32,1 кг/м<sup>2</sup>). Максимальная активность АСТ составила 530 ЕД/л, уровень общего билирубина максимально - 19,3 ммоль/л, СРБ 27,8 мг/мл. Пациент не нуждался в проведении оксигенотерапии и был выписан с улучшением на амбулаторное лечение. Среди 11 пациентов, набравших 3 балла по шкале RUCAM, максимальная активность АЛТ составила 377 ЕД/л у пациента, получавшего парацетамол и омепразол.

---

<sup>45</sup> URL: <https://sampsizе.sourceforge.net/iface/s3.html>

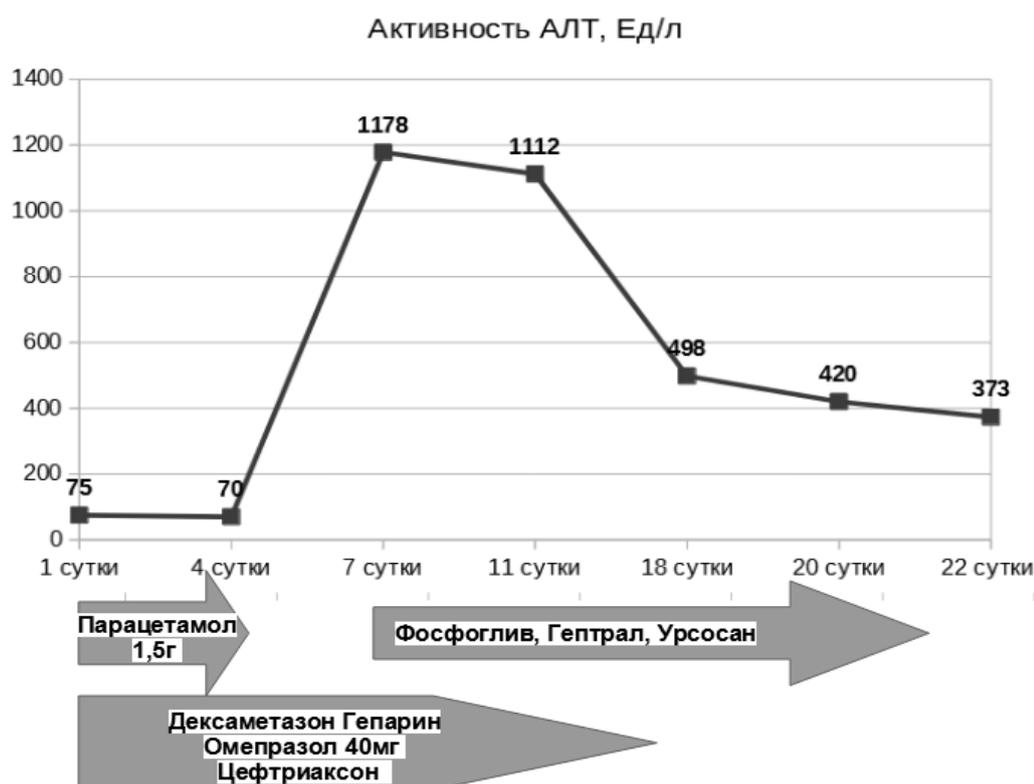


Рисунок 5 — Динамика активности АЛТ у больного COVID-19 45 лет (1 балл по шкале RUCAM для парацетамола)

В результате проведённого исследования «случай-контроль» выявлена статистически значимая связь между повышением активности АЛТ, одновременным применением 3 или более гепатотоксичных ЛС и отдельными ЛС (ремдесивир, олокизумаб и левилимаб) у госпитализированных пациентов с COVID-19, а также выявлено 11 случаев возможного ЛПП, подробно описанных в следующей главе. Сложность проведения данного исследования заключалась в ограничениях, связанных с ретроспективным характером наблюдения, с вариабельной частотой проведения лабораторных тестов и длительностью наблюдения за пациентами, ограниченную сроком пребывания в стационаре. Не у всех пациентов было возможно оценить динамику АЛТ после отмены гепатотоксичного ЛС. Низкая частота применения некоторых гепатотоксичных ЛС, например гидроксихлорохина или тоцилизумаба, так же, как и очень высокая, например омепразола, требует большего размера выборки для получения достоверных результатов для этих ЛС.

#### 4.2. Описание серии случаев лекарственного поражения печени, соответствующего возможному по критериям шкалы RUCAM

На основе данных медицинских карт пациентов наибольшее количество баллов по шкале RUCAM при оценке причинно-следственной связи между повышением активности АЛТ больше 5 ВГН и приёмом гепатотоксичных препаратов было выявлено для 11 случаев, и связь оценена как возможная.

**Пациентка 57 лет**, поступила в стационар с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция. Двусторонняя внебольничная пневмония средней степени тяжести», сопутствующая патология — гипертоническая болезнь, ожирение (индекс массы тела 41,5 кг/м<sup>2</sup>). На рентгенограмме органов грудной клетки (Р ОГК) — признаки двусторонней полисегментарной пневмонии. На электрокардиограмме (ЭКГ) — признаки гипертрофии левого желудочка. В общем анализе при поступлении без особенностей, с последующим нарастанием лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, в биохимическом анализе повышенные значения СРБ, D-димера, ферритина. В качестве медикаментозной терапии COVID-19 при поступлении были назначены **ремдесивир** 200 мг в/в 1 раз в день, гепарин 7500 Ед п/к 3 раза в день, омепразол 20 мг 2 раза в день, дексаметазон 20 мг в/в 1 раз в день, сопутствующей гипертонической болезни — эналаприл 10 мг 1 раз в день, бисопролол 2,5 мг 1 раз в день. В связи со снижением сатурации до 86%, пациентка нуждалась в проведении оксигенотерапии и осознанной прон-позиции. На вторые сутки госпитализации в связи с нарастанием симптомов интоксикации и дыхательной недостаточности, была проведена однократная инфузия препарата **олокизумаб** 64 мг в/в капельно, с положительным эффектом. На пятые сутки было отмечено повышение активности АЛТ до 156 Ед/л и АСТ до 99 Ед/л, что по времени совпало с отменой ремдесивира. При выполнении УЗИ органов брюшной полости выявлены гепатомегалия, увеличение размеров поджелудочной железы, диффузные изменения их структуры. Активность печёночных трансаминаз в течение недели

снизилась на 50% и не требовала дополнительных назначений. Пациентка была выписана с улучшением на амбулаторное наблюдение.

**Пациентка 56 лет**, поступила с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция. Двусторонняя внебольничная пневмония средней степени тяжести», анамнез не отягощен. Поводом для госпитализации послужили повышение температуры до 38,5°C в течение недели, сухой кашель, неэффективность проводимой терапии, снижение сатурации до 92%. При выполнении компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) выявлены признаки вирусной пневмонии с поражением лёгких 3 степени (60%). На ЭКГ выявлены признаки гипертрофии левого желудочка. В общем анализе крови — умеренный лейкоцитоз. В биохимическом анализе при поступлении повышение СРБ, остальные показатели без особенностей. В качестве терапии были назначены дексаметазон 20 мг в/в капельно, гепарин 7500 Ед п/к 4 раза в день, омепразол 20 мг 2 раза в день, амброксол 30 мг 3 раза в день и фиксированная комбинация лозартан + гипохлортиазид 50/12,5 мг 1 раз в день внутрь. На вторые сутки госпитализации отмечалось ухудшение состояния пациентки, возникли показания к оксигенотерапии. К терапии добавлены: **олокизумаб** 0,4 в/в капельно однократно, флуимуцил 3 мг в/в струйно, амброксол отменён. При выполнении контроля лабораторных показателей в динамике на 9 сутки было отмечено нарастание общего билирубина (до 28,3 мкмоль/л), активности аланиновой трансаминазы (до 181Ед/л), в связи с чем пациентке был назначен гепатопротектор урсосан 500 мг 1 раз в день, с последующей нормализацией этих показателей. Пациентка выписана с улучшением на амбулаторное наблюдение.

**Пациентка 75 лет**, поступила с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция. Двусторонняя вирусная полисегментарная внебольничная пневмония среднетяжёлой степени», анамнез не отягощен. Поводом для госпитализации послужили повышение температуры до 38°C в течение недели, одышка, кашель со скудной мокротой, снижение аппетита, боли в мышцах, выраженная слабость, снижение сатурации до 90%. При выполнении рентгенографии ОГК выявлены признаки двусторонней пневмонии. При выполнении КТ ОГК — признаки

вирусной пневмонии 2 ст. (48%). На ЭКГ зарегистрированы неполная блокада правой ножки пучка Гиса, дистрофические изменения в передне-перегородочной области, верхушке. В биохимическом анализе при поступлении — СРБ 12 мг/мл, остальные показатели в пределах референтных значений. В качестве терапии пациентке были назначены **ремдесивир** 200 мг в/в 1 раз в день, гепарин 7500 Ед п/к 3 раза в день, омепразол 20 мг 2 раза в день внутрь. На вторые сутки применения ремдесивир был отменён в связи с плохой переносимостью препарата. На 4 сутки при контрольном лабораторном мониторинге отмечено повышение активности АЛТ и АСТ, максимально до 186 Ед/л и 172 Ед/л соответственно. При выполнении УЗИ органов брюшной полости определялись незначительные диффузные изменения печени и поджелудочной железы. На фоне применения адеметионина наблюдалась положительная динамика печёночных трансаминаз в течение недели. Пациентка не нуждалась в проведении оксигенотерапии и была выписана с улучшением на амбулаторное наблюдение.

**Пациент 65 лет**, поступил с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция. Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония средней степени тяжести», в анамнезе гипертоническая болезнь и распространенный атеросклероз аорты, её ветвей и артерий нижних конечностей. В течение трех дней отмечал повышение температуры до 38°C, появление одышки, сухого кашля, выраженной слабости. При выполнении Р ОГК клетки выявлены признаки двусторонней пневмонии. При выполнении КТ ОГК — признаки вирусной пневмонии 1 степени (КТ-12%). На ЭКГ выявлены признаки гипертрофии левого желудочка. В общем анализе при поступлении — анемия легкой степени тяжести, в биохимическом повышении креатинина, в остальном без особенностей. Для терапии COVID-19 пациенту при поступлении были назначены **фавипиравир** 1800 мг 2 раза в день в первый день, и 800 мг 2 раза в день со второго дня, дексаметазон 12 мг в/в 1 раз в день, гепарин 5000 Ед п/к 3 раза в день, омепразол 20 мг 2 раза в день внутрь, амброксол 30 мг 3 раза в день, для лечения сопутствующих заболеваний — периндоприл 8 мг 1 раз в день, индапамид 2,5 мг 1 раз в день, амлодипин 5 мг 1 раз в день, небиволол 5 мг 1 раз в день, клопидогрел 75 мг 1 раз в день. На шестые сутки у пациента

отмечено максимальное повышение АЛТ до 292 Ед/л и АСТ до 101 Ед/л. После отмены фавипиравира (8 сутки) и назначения урсодезоксихолевой кислоты активность печёночных трансаминаз снизилась вдвое в течение недели. Ещё через пять дней пациент был выписан на амбулаторное лечение.

**Пациент 71 год**, поступил с направительным диагнозом «Двусторонняя внебольничная пневмония», с жалобами на повышение температуры до 37°C, непродуктивный кашель, одышку, слабость, снижение аппетита. КТ ОГК при поступлении — признаки вирусной пневмонии, метатуберкулезные изменения. Из анамнеза сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, гипертоническая болезнь, перенесенный ишемический инсульт, болезнь Паркинсона. В качестве терапии получал **цефтриаксон** 2 г 1 раз в день, дексаметазон 32 мг в/в в сутки, гепарин 7500 Ед 3 раза в день, омепразол 20 мг 2 раза в день, амброксол 30 мг 3 раза в день, больному проводилась оксигенотерапия. В общем анализе крови при поступлении выявлен умеренный лимфоцитоз, в динамике лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. Максимальные значения активности печёночных трансаминаз зарегистрированы на третьи сутки терапии и составили для АЛТ 276 Ед/л и АСТ 146 Ед/л. На шестые сутки пациенту отменён цефтриаксон и на девятые сутки активность печёночных трансаминаз достигла уровня исходных значений. Пациент выписан с улучшением на амбулаторное наблюдение.

**Пациентка 75 лет**, поступила спустя неделю от начала симптомов заболевания, направительный диагноз «Новая коронавирусная инфекция. Двусторонняя вирусная пневмония». Сопутствующие заболевания — гипертоническая болезнь, дисциркуляторная энцефалопатия. Р ОГК признаки двусторонней вирусной пневмонии с поражением 60% правого и 75% левого лёгких. На ЭКГ — мерцательная аритмия, тахисистолия, гипертрофия левых отделов, ишемические изменения боковой стенки, верхушки, межжелудочковой перегородки. В общем анализе крови при поступлении — лейкопения, лимфопения, токсическая зернистость нейтрофилов, с последующим нарастанием лейкоцитоза в динамике. В биохимическом анализе крови повышен АСТ, при

этом АЛТ и билирубин в пределах нормы. В качестве терапии были назначены: **парацетамол 1 г** при повышении температуры до 3 раз в сутки, дексаметазон 32 мг в/в капельно в течение 3х дней с последующим переходом на преднизолон 300 мг в/в капельно, гепарин 7500 Ед п/к 3 раза в день, омепразол 20 мг 2 раза в день, ацетилцистеин 600 мг 1 раз в день, спиронолактон 50 мг 1 раз в день, церекард 100 мг в/в капельно. Максимальное повышение АЛТ до 377 Ед/л, билирубина до 33,9 мкмоль/л на 7 сутки с последующим снижением более чем на 50% после отмены парацетамола. На 11 сутки госпитализации в связи с тяжестью состояния переведена в реанимационное отделение. Пациентка находилась на неинвазивной искусственной вентиляции лёгких (НИВЛ). Состояние пациентки прогрессивно ухудшалось. В связи с нарастанием дыхательной недостаточности на фоне НИВЛ, усилением одышки (ЧДД 40–45 в мин), снижением сатурации до 80%, тахикардии до 127 в мин, выраженным беспокойством пациентки, было принято решение о переводе больной на ИВЛ. В течение нескольких часов состояние крайне тяжёлое, нестабильное, остановка дыхания и сердечной деятельности, проведение реанимационных мероприятий без эффекта.

**Пациент 76 лет**, поступил с диагнозом «Новая коронавирусная инфекция. Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония среднетяжёлой степени тяжести». Обратился через неделю от возникновения первых симптомов заболевания с жалобами на повышение температуры до 38°C, общую слабость, неэффективность применяемых Ибуклина и Арбидола. КТ ОГК — признаки вирусной пневмонии, поражения лёгких до 40%. В качестве терапии получал **ремдесивир 200 мг** в первый день, затем 100 мг 1 раз в день в/в капельно, гепарин 7500 Ед 3 раза в день, ацетилцистеин 600 мг 1 раз в день, **парацетамол 500 мг** в течение 5 дней, омепразол 20 мг 2 раза в день, дексаметазон 20 мг в/в капельно, **цефтриаксон 2 г** 1 раз в день в/в капельно. В связи с нарастанием симптомов интоксикации и прогрессирования дыхательной недостаточности на 4 сутки однократно введен **левилимаб 162 мг** п/к. На 7 сутки отмечено максимальное повышение активности АЛТ до 286 Ед/л и АСТ до 129 Ед/л с последующей

нормализацией в течение недели после отмены ремдесивира и парацетамола. Пациент выписан с улучшением на амбулаторное наблюдение.

**Пациент 58 лет**, диагноз «Новая коронавирусная инфекция. Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония тяжёлой степени тяжести. ДН 2», в анамнезе — дискинезия желчевыводящих путей, лекарственный гепатит, индуцированный приёмом розувастатина, хронический гастрит. В течение двух дней до госпитализации отмечал повышение температуры до 38°C, першения в горле, сухой кашель. При поступлении сатурация 96%, аускультативно жесткое дыхание, двусторонние влажные хрипы. В общем анализе крови при поступлении обращали на себя внимание выраженная лейкопения и лимфопения, токсическая зернистость нейтрофилов. В биохимическом анализе крови — увеличение уровня СРБ, ферритина в два раза от нормальных показателей, умеренное повышение уровня общего билирубина. КТ ОКГ при поступлении без признаков инфильтрации легочной ткани, в динамике на 11 сутки признаки вирусной пневмонии тяжёлой степени тяжести, с поражением 76% лёгких. Проводилась противовирусная терапия **фавипиравиром** 800 мг 2 раза в день внутрь, противовоспалительная терапия дексаметазоном 20 мг в/в капельно, назначались эноксапарин 0,8 мл п/к 2 раза в день, омепразолом 20 мг 2 раза в день с последующей заменой на третьи сутки на фамотидин 40 мг 2 раза в день внутрь, амброксолом 30 мг 3 раза в день в течение девяти дней с последующей заменой на ацетилцистеин 600 мг 2 раза в день. На фоне проводимой терапии наблюдалось нарастание дыхательной недостаточности, в связи с чем был назначен **тоцилизумаб** 200 мг в/в капельно, однако из-за развившейся гипертермии было введено только 100 мг препарата с последующей его отменой. На 11 сутки в связи с сохраняющимся тяжёлым состоянием было принято решение о введении **левилимаба** 324 мг в/в капельно однократно, назначена гелиокс-терапия, флуимуцил с положительным эффектом. В контрольных лабораторных исследованиях на 6 и 12 сутки лечения отмечено повышение активности АЛТ максимально до 257 Ед/л и АСТ до 150 Ед/л, что по срокам совпадает с введением ГИБП. Учитывая анамнез лекарственного гепатита, пациенту уже со вторых суток

был назначен гепатопротектор урсосан 250 мг 1 раз в день, и в процессе лечения к терапии добавлен фосфоглив по 2 капс. 2 раза в день. На фоне проводимой терапии в обоих случаях повышения трансаминаз наблюдалось снижение их активности в два раза после отмены гепатотоксичного препарата. Пациент был выписан на 21 сутки с улучшением на амбулаторное наблюдение.

**Пациентка 62 года**, диагноз «Новая коронавирусная инфекция. Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония среднетяжёлой степени. ДН 1». В течение недели до поступления стал беспокоить сухой кашель, слабость, повышение температуры до 37,3°C. Поводом для госпитализации послужили повышение температуры до 38°C в течение трех дней, усиление кашля, неэффективность проводимой терапии ремантадином и бромгексином, снижение сатурации до 93%. При выполнении компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) выявлены признаки вирусной пневмонии 1 ст. (12%) в динамике с вовлечением паренхимы лёгких до 80%. На ЭКГ выявлены признаки гипертрофии левого желудочка. В общем анализе крови — умеренный лейкоцитоз. В биохимическом анализе при поступлении — повышение СРБ. В качестве терапии были назначены преднизолон 150 мг утром, 90 мг в обед, эноксапарин 0,8 мл 2 раза в день п/к, флуимуцил 3 мл 2 раза в день в/в капельно, **парацетамол 1 г** при повышении температуры до 3х раз в день, **цефтриаксон 2 г** 2 раза в день в/в капельно, амброксол 30 мг 3 раза в день, омепразол 20 мг 2 раза в день аторвастатин 20 мг 1 раз в день внутрь. Пациентка нуждалась в проведении оксигенотерапии и осознанной прон-позиции. На шестые сутки госпитализации отмечалось ухудшение состояния пациентки, увеличение потребности в оксигенотерапии, к терапии добавлен **олокизумаб 160 мг** в/в капельно однократно. При выполнении контроля лабораторных показателей в динамике на 10 сутки было отмечено нарастание активности аланиновой трансаминазы до 183 Ед/л, в связи с чем пациентке был назначен гепатопротектор урсосан 500 мг 1 раз в день, с последующей нормализацией этих показателей в течение недели. Пациентка выписана с улучшением на амбулаторное наблюдение.

**Пациентка 69 лет,** диагноз «Новая коронавирусная инфекция. Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония крайне тяжёлой степени. ДН 4. Острый респираторный дистресс синдром. Синдром полиорганной недостаточности», сопутствующая патология — ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, мерцательная аритмия, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, диабетическая нефропатия, полинейропатия, хроническая ишемия головного мозга. При поступлении жалобы на повышение температуры до 38,5°C, сухой кашель, нарастание одышки при ходьбе, снижение аппетита, слабость, снижение сатурации до 93%. При выполнении КТ ОГК — признаки вирусной пневмонии тяжёлой степени (поражение лёгких справа 80%, слева 50%). На ЭКГ — мерцательная аритмия, тахисистолия, гипертрофия левых отделов, диффузные изменения в миокарде. В общем анализе крови — лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево с последующим нарастанием, анемия лёгкой степени тяжести с последующим снижением уровня гемоглобина. В биохимическом анализе повышенное значение ферритина, Д-димера и СРБ. В качестве терапии назначены дексаметазон 32 мг в/в в сутки, гепарин 7500 Ед 3 раза в день, **левофлоксацин** 500 мг 1 раз в день в/в капельно, фамотидин 40 мг 2 раза в день, **парацетамол** 1 г при повышении температуры, инсулин короткого действия 15 Ед 3 раза в день и инсулин пролонгированного действия 18 Ед 2 раза в день, амброксол 30 мг 3 раза в день, флуимуцил 3 мл 2 раза в день в/в, торасемид 2,5 мг, бисопролол 2,5 мг, аторвастатин 20 мг внутрь. Больной проводилась оксигенотерапия. На 4 сутки госпитализации в связи с тяжестью состояния, нарастанием одышки, выраженной слабостью, снижением сатурации до 86% переведена в реанимационное отделение, вводился **тоцилизумаб** 400 мг в/в капельно однократно. На 5 сутки ухудшение состояния и проведение НИВЛ, повторное введение тоцилизумаба. На 8 сутки при выполнении контроля лабораторных анализов отмечено максимальное повышение активности АЛТ до 195 Ед/л и АСТ до 78 Ед/л, с последующим их снижением на 50% к 12 суткам. На 12 сутки в связи с неэффективностью проводимой ранее терапии пациентка переведена на ИВЛ. В течение нескольких часов состояние крайне тяжёлое,

нестабильное, остановка дыхания и сердечной деятельности, проведение реанимационных мероприятий — без эффекта.

**Пациентка 65 лет**, диагноз «Новая коронавирусная инфекция. Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония среднетяжёлой степени. ДН 0», сопутствующий — гипертоническая болезнь, ожирение (индекс массы тела 33,25 кг/м<sup>2</sup>). При поступлении жалобы на повышение температуры до 37,8°С, сухой кашель, снижение аппетита, слабость. При выполнении КТ ОГК признаки вирусной пневмонии 2 степени (40%). На ЭКГ — гипертрофия левых отделов, диффузные изменения в миокарде. В общем анализе крови — лейкопения, лимфопения. В биохимическом анализе — повышенное значение СРБ и ферритина. Назначены дексаметазон 24 мг в/в в сутки, гепарин 7500 Ед 3 раза в день, флуимуцил 3 мл 2 раза в день в/в, фамотидин 40 мг 2 раза в день внутрь. На 5 сутки нарастание лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. К терапии добавлены меропенем 1г в/в капельно 3 раза в день, ванкомицин 1г в в/в капельно 2 раза в день, **интраконазол** 100 мг 2 раза в день. На 13 сутки при лабораторном контроле выявлено максимальное повышение активности АЛТ до 233 Ед/л, АСТ до 164 Ед/л, что послужило причиной отмены интраконазола, и через 5 дней активность трансаминаз снизилась. Пациентка выписана на амбулаторное наблюдение с улучшением.

В описанных случаях было возможно отследить динамику изменений активности печёночных ферментов и их связь с приёмом фармакотерапии, однако в большинстве случаев распространённой проблемой при анализе данных медицинских карт пациентов было отсутствие достаточного лабораторного и инструментального контроля, который позволил бы отследить нарушение функции печени и причины развития гепатотоксичности. Важно отметить, что не во всех выявленных нами случаях повышения активности АЛТ, АСТ и билирубина был проведён их контроль в динамике на стационарном этапе лечения. Общепринятый диагностический маркер печёночного повреждения — щелочная фосфатаза оценивался крайне редко и также без учёта динамики. Большинству пациентов с повышением активности трансаминаз при ранней

выписке на амбулаторное наблюдение лечащим врачом не были даны рекомендации о необходимости их контроля в динамике. Все перечисленное говорит о недостаточной настороженности специалистов по поводу токсических реакций на препараты для терапии COVID-19, несмотря на сообщения об их невысокой безопасности.

## ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ РЕМДЕСИВИРА У БОЛЬНЫХ С COVID-19

В марте 2022 г. в инфекционном стационаре Волгоградской области находилось на лечении 279 пациентов с COVID-19, ремдесивир в дозе 200 мг в 1-й день, в последующем 100 мг в сутки, был назначен 234 (83,9%) пациентам с подтверждённой инфекцией COVID-19 (таблица 11), однако был отменён после первого введения у 5 пациентов, после двух введений у 3 пациентов, после трех введений у 6 пациентов, после 4 введений у 3 пациентов. В течение 10-ти дней ремдесивир получали 34 пациента из 234 (14,5%), также 32 пациента (13,7%) получали ремдесивир в течение 5-ти дней, 30 (12,8%) — в течение 6-ти дней, 103 (44,0%) — в течение 7-ми дней, 11 (4,7%) — в течение 8-ми дней, 7 (3,0%) — в течение 9-ти дней. Таким образом, 217 пациентов получали ремдесивир в течение 5–10 суток, из них умерло в стационаре 9 и ещё 2 пациента после перевода в другие учреждения. Безопасность терапии ремдесивиром оценивалась по динамике печёночных проб как для всех пациентов, которым был назначен ремдесивир, так и для тех, кто получил курс терапии ремдесивиром в течение 5–10 суток.

Таблица 11. Характеристика когорты пациентов, получающих ремдесивир в марте 2022 г.

|                    | Все пациенты, которым был назначен ремдесивир | Выздоровевшие пациенты, получавшие ремдесивиром в течение 5–10 дней | Умершие пациенты, получавшие ремдесивир в течение 5–10 дней |
|--------------------|---|---|---|
| Количество         | 234   | 206   | 11  |
| Мужчин/женщин      | 80/154  | 71/135  | 3/8   |
| Средний возраст    | 69,8±10,4<br>(18–93)                          | 69,5±10,1<br>(18–92)  | 76,1±11,4<br>(58–93)  |
| Средний койко-день | 11,9±4,1<br>(2–30)                            | 12,0±3,9<br>(5–30)  | 13,1±6,3<br>(5–28)  |

## Продолжение таблицы 11.

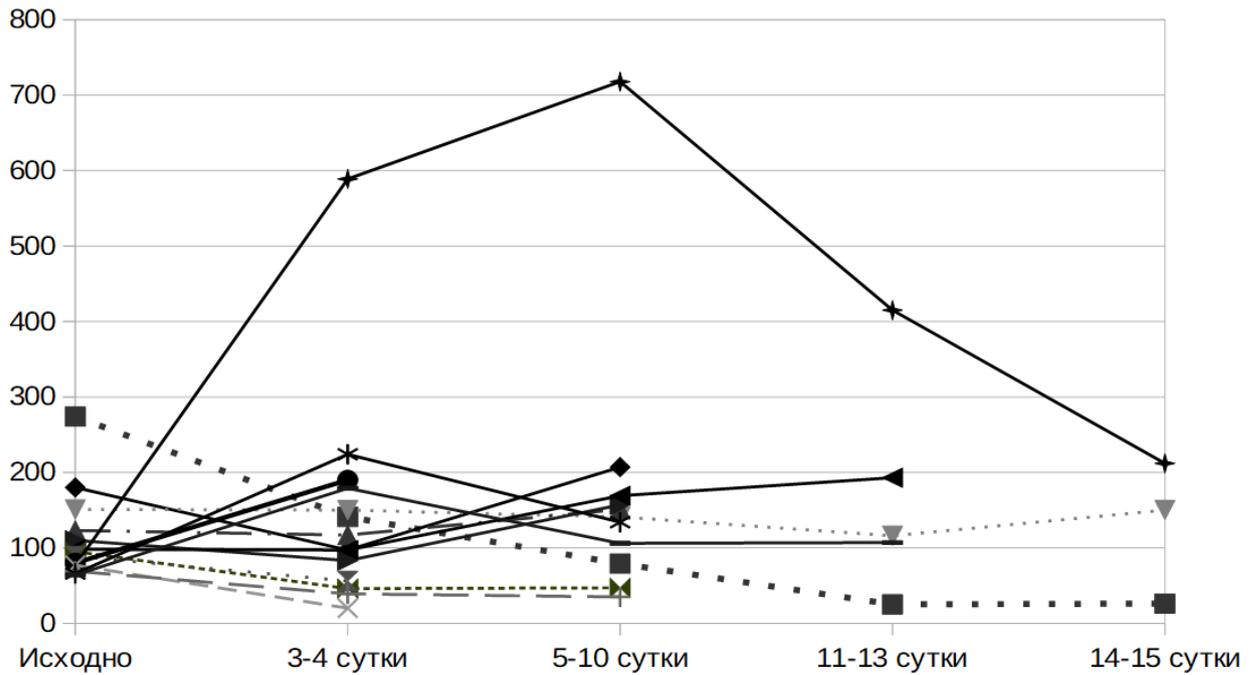
|  | Все пациенты, которым был назначен ремдесивир | Выздоровевшие пациенты, получавшие ремдесивиром в течение 5–10 дней | Умершие пациенты, получавшие ремдесивир в течение 5–10 дней |
|--|---|---|---|
| Время от появления симптомов до госпитализации       | 7,9±3,9<br>(1–25)                             | 8,0±1,5<br>(1–25)   | 6,9±3,0<br>(2–13)   |
| Лёгкое течение/среднетяжёлое течение/тяжёлое течение | 47/144/43                                     | 43/134/29   | 1/3/7   |
| Пациенты, находящиеся на лечении в ПИТ               | 28 (12,0%)                                    | 10 (4,9%)   | 8 (72,7%)   |
| Длительность приёма ремдесивира                      | 6,8±1,3<br>(1–10)                             | 7,2±1,1<br>(5–10)   | 6,6±0,6<br>(5–8)  |
| Сопутствующая патология                              |   |   |   |
| Гипертоническая болезнь                              | 177 (75,6%)                                   | 153 (74,3%)   | 10 (90,9%)  |
| ИБС. Стенокардия напряжения                          | 37 (15,8%)                                    | 27 (13,1%)  | 3 (27,3%)   |
| Фибрилляция предсердий                               | 33 (14,1%)                                    | 25 (12,1%)  | 3 (27,3%)   |
| Инфаркт миокарда в анамнезе                          | 14 (6,0%)                                     | 10 (4,9%)   | 2 (18,2%)   |
| Инсульт в анамнезе                                   | 14 (6,0%)                                     | 10 (4,9%)   | 2 (18,2%)   |
| Сахарный диабет                                      | 53 (22,7%)                                    | 50 (24,3%)  | 2 (18,2%)   |
| Онкология  | 12 (5,1%)                                     | 12 (5,8%)   | 0   |
| Патогенетическая терапия                             |   |   |   |
| Глюкокортикостероиды (ГКС)                           | 203 (86,8%)                                   | 184 (89,3%)   | 11 (100%)   |
| Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)      | 64 (27,4%)                                    | 51 (24,7%)  | 6 (54,6%)   |
| Повторное введение ГИБП                              | 5 (2,1%)                                      | 4 (1,9%)  | 1 (9,1%)  |
| Пульс-терапия циклофосфамидом                        | 2 (0,9%)                                      | 0   | 2 (18,2%)   |
| Антикоагулянты                                       | 233   | 206   | 11  |

\* Диагноз: Острый инфаркт миокарда с подъёмом ST. ОСН. Кардиогенный шок. Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован. Острый бронхит.

Среди пациентов, которым был назначен ремдесивир при поступлении в стационар в марте 2022 г., умерло 19 (8,1%), среди пациентов, получающих ремдесивир в течение как минимум 5 дней, в первые 14 дней от начала терапии умерло 6 (2,7%), в первые 28 дней — 10 (4,6%) и один на 35 день. Госпитализированы в палату интенсивной терапии (ПИТ) 28 пациентов (12,0%),

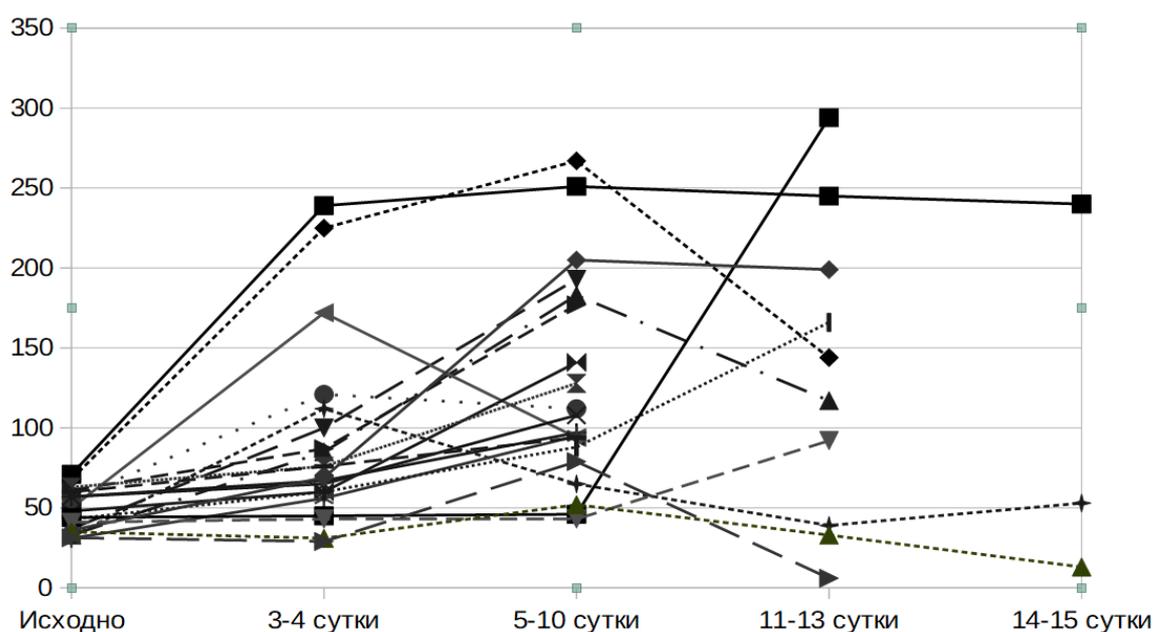
средний койко-день пребывания в ПИТ составил  $7,3 \pm 4,4$  дня. Длительность приёма ремдесивира в среднем составила  $6,8 \pm 1,3$  дня, 17 пациентов (7,2%) досрочно прекратили приём после 1–4 введений препарата. В 3 случаях это было связано со смертью пациентов, в 2 случаях с выпиской, в 4 случаях отмечалось повышение активности трансаминаз, в 4 случаях — перевод в ПИТ из-за нарастания симптомов дыхательной недостаточности, в 1 случае – перевод в ПИТ из-за тяжёлой анемии и изменение тактики ведения пациента.

Повышение активности АЛТ выше верхней границы нормы (ВГН) при поступлении было выявлено у 20,9% пациентов (49/234). Среди мужчин у 20,0% (16/80) исходно активность АЛТ была выше 1 ВГН (42 Ед/л), из них выше 2 ВГН — у 2,5% (2/80). Среди женщин исходно превышение АЛТ выше 1 ВГН (30 Ед/л) наблюдалось у 21,4% (33/154), из них выше 2 ВГН — у 7,8% (12/154) и 3 ВГН — 3,2% (5/154). Два пациента с исходно повышенной активностью АЛТ досрочно прекратили приём препарата. Среди пациентов с исходно повышенной активностью АЛТ выше 2 ВГН, продолжающих принимать ремдесивир в течение как минимум 5 дней, дальнейшее повышение активности АЛТ наблюдалось у 8/14 (57%) пациентов, из них у одного — выше 10 ВГН (718 Ед/л на 8 сутки), в связи с чем ремдесивир был отменён и назначены гепатопротекторы (рисунок 6). У 13/14 пациентов этой группы повышение активности АЛТ сопровождалось повышением активности АСТ, из них выше 2 ВГН — у 9/14 пациентов и у одного пациента отмечалось незначительное повышение общего билирубина.



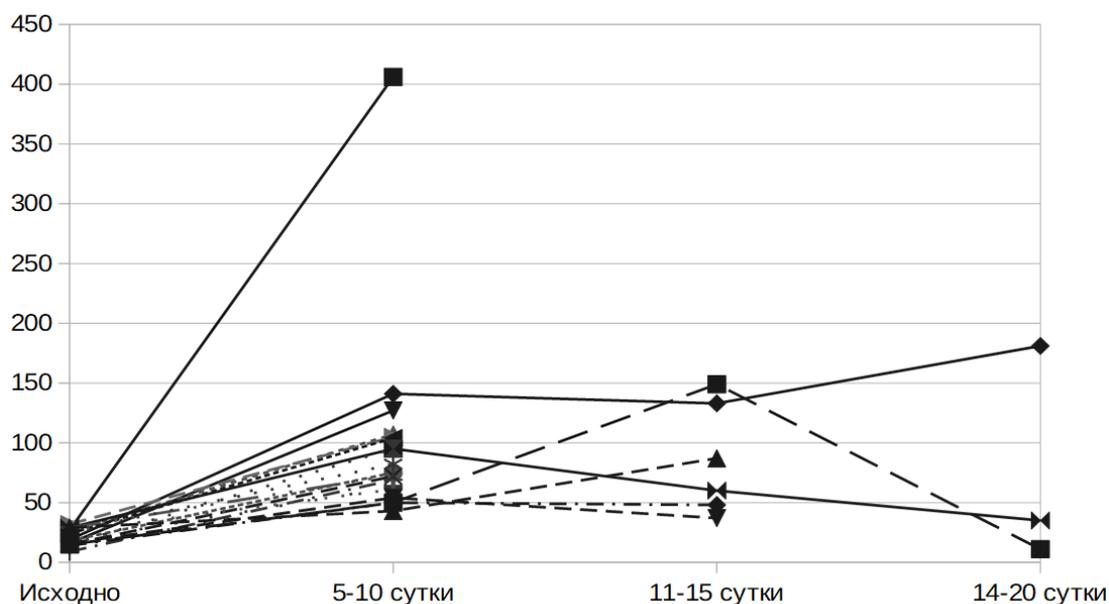
*Рисунок 6 – Динамика активности АЛТ на фоне терапии ремдесивиром в течение 5–10 дней у 14 пациентов с исходной активностью АЛТ выше 2 ВГН*

Среди пациентов с исходно повышенной активностью АЛТ, не превышающей 2 ВГН, досрочно прекратил приём препарата 1 пациент, у 58,8% (20/34) на фоне дальнейшего приёма препарата в течение 5-10 дней наблюдалось повышение активности АЛТ выше исходного (рисунок 7), повышение активности АСТ — у 71 % (24/34), из них выше 2 ВГН — у 26% (9/34) и общего билирубина — у 2,9 % (1/34).



*Рисунок 7 – Динамика активности АЛТ на фоне терапии ремдесивиром в течение 5–10 дней у 20 пациентов с исходной активностью АЛТ от 1 до 2 ВГН, у которых наблюдалось дальнейшее нарастание активности АЛТ*

Среди пациентов с исходно нормальной активностью АЛТ досрочно прекратили приём ремдесивира 14 пациентов, в том числе из-за повышения активности АЛТ на 3-4 сутки (2 случая), и у 11,3% (19/168) на фоне приёма препарата в течение 5-10 дней наблюдалось повышение активности АЛТ, при этом у одного пациента выше 10 ВГН (рисунок 8). Повышение активности АЛТ сопровождалось повышением активности АСТ — у 74 % пациентов (14/19), из них выше 2 ВГН — у 16% (3/19), общий билирубин был в норме.



*Рисунок 8 – Динамика активности АЛТ на фоне терапии ремдесивиром в течение 5–10 дней у 19 пациентов с исходной нормальной активностью АЛТ, у которых наблюдалось дальнейшее нарастание активности АЛТ*

Независимо от активности АЛТ при поступлении, повышение активности по сравнению с исходным на фоне терапии ремдесивиром в течение как минимум 5 суток наблюдалось у 21,7% пациентов (47/217), при этом максимальные значения АЛТ превышали изначальные в среднем в  $3,9 \pm 1,9$  раз. У 1 пациента повышение АЛТ превышало исходные значения более чем в 10 раз, у 9 — в 5–9 раз, у 16 — в 3–4 раза. Максимальные значения АЛТ у этих пациентов превышали 3 ВГН в 13,4% (29/217), что соответствует критериям лекарственно-индуцированного поражения печени при отсутствии других причин для повышения АЛТ согласно рекомендациям Минздрава РФ.

Среди пациентов с лёгким течением COVID-19, у которых можно было отследить динамику активности АЛТ на фоне терапии ремдесивиром, активность АЛТ увеличилась с  $34,4 \pm 18,5$  исходно до  $65,1 \pm 49,2$  Ед/л максимально ( $p=0,043$ ), в 2 раза выше от исходного и выше 2 ВГН у 5/14 пациентов (35,7%). Среди пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19, у которых можно было отследить динамику активности АЛТ на фоне терапии ремдесивиром, активность АЛТ увеличилась с  $43,7 \pm 20,9$  исходно до  $111,0 \pm 39,4$  Ед/л максимально ( $p<0,01$ ), в

2 раза выше от исходного и выше 2 ВГН у 27/77 пациентов (35%). Среди пациентов с тяжёлым течением COVID-19, у которых можно было отследить динамику активности АЛТ на фоне терапии ремдесивиром, активность АЛТ увеличилась с  $78,1 \pm 95,8$  исходно до  $134,4 \pm 154,6$  Ед/л максимально ( $p=0,228$ ), в 2 раза выше от исходного и выше 3 ВГН у 8/16 пациентов (50%).

В проведённом исследовании основным клиническим проявлением нарушения функции печени при применении ремдесивира было повышение активности печёночных трансаминаз, и несмотря на то, что частота встречаемости этих изменений в исследуемых группах была не велика, в двух случаях наблюдалось повышение АЛТ более 10 ВГН. Ремдесивир является одним из перспективных противовирусных препаратов, рекомендованных для лечения COVID-19, однако необходимы дальнейшие исследования его эффективности и безопасности, в том числе сравнительные.

## ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ВОЗМОЖНЫМ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

Было проанализировано 514 медицинских карт пациентов с диагнозом «U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован» (169 мужчин/ 345 женщин, средний возраст  $67,1 \pm 13,4$  лет, умерших 7,8% (40/514)), находившихся на лечении в инфекционном стационаре Волгоградской области в сентябре 2020 года, марте и сентябре 2021 года на соответствие критериями включения и не включения в исследование. Оценивалась проводимая терапия, клиническая картина и данные лабораторных методов исследования. У всех пациентов при поступлении в стационар и в динамике определялась активность трансаминаз и уровень билирубина. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 12.

Таблица 12. Характеристика пациентов, получающих гепатопротекторы в сентябре 2020 года, марте и сентябре 2021 года.

| Показатель  | Все пациенты<br>n=514         | Пациенты, получающие<br>гепатопротекторы<br>n=42 |
|---|-------------------------------|--|
| Мужчины, %  | 169(32,8%)                    | 18(42%)  |
| Средний возраст, лет  | 67,1±13,4                     | 63,8±12,1  |
| Летальный исход   | 40(7,8 %)                     | 10 (23,8%)                                       |
| Степень тяжести COVID-19<br>лёгкая/среднетяжёлая/тяжёлая                        | 60/322/135<br>11,6/62,3/26,1% | 0/6/36<br>0/14,3/85,7%                           |
| Средний койко-день  | 11,1±5,0                      | 15,2±4,8   |
| <b>Терапия</b>  |                               |  |
| Оксигенотерапия/не инвазивная вентиляция<br>лёгких/инвазивная вентиляция лёгких | 383/27/41<br>75,2/5,2/7,9%    | 35/1/6<br>83,3/2,3/14,3%                         |
| Ремдесивир/фавипиравир  | 256/23<br>49,5/4,4%           | 23/2<br>54,7/10,5%                               |
| Кортикостероиды   | 461(89,2%)                    | 41(97,6%)  |

## Продолжение таблицы 12.

| Показатель  | Все пациенты<br>n=514 | Пациенты, получающие<br>гепатопротекторы<br>n=42 |
|---|-----------------------|--|
| Моноклональные антитела к ИЛ-6,<br>рецептору ИЛ-6 | 111(21,5%)            | 15(35,7%)  |
| Антикоагулянты                                    | 14(2,7%)              | 0  |
| Антибактериальные препараты                       | 201(38,9%)            | 18(42,8%)  |
| Омепразол   | 464(89,7%)            | 42(100%)   |
| Лабораторные показатели                           |                       |  |
| Гемоглобин, г/л*                                  | 119,3±14,9            | 122,7±11,9                                       |
| Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> **                     | 13,5±5,6              | 14,3±5,1   |
| АЧТВ**  | 43,2±20,4             | 47,4±25,3  |
| АЛТ, Ед/л**                                       | 90,3±65,7             | 250,3±148,2                                      |
| АСТ, Ед/л**                                       | 62,0±38,3             | 135,0±75,1                                       |
| Общий билирубин**                                 | 9,4±6,2               | 11,3±7,7   |
| Сахар крови**                                     | 11,2±4,9              | 9,2±3,2  |
| Креатинин, мкмоль/л                               | 119,6±43,4            | 109,2±37,2                                       |

\* - минимальные значения за период госпитализации

\*\* - максимальные значения за период госпитализации

Повышение активности АЛТ выше верхней границы нормы (ВГН) (42 Ед/л для мужчин, 30 ЕД/л для женщин)<sup>46</sup> наблюдалось у 46,9% пациентов (241/514) с COVID-19. Повышение активности АЛТ выше 50 ЕД/л наблюдалось у 36,9% пациентов (190/514). Среднее значение максимальной активности АЛТ у этих 190 пациентов составило —141,2±78,1 ЕД/л. Повышение активности АЛТ выше 3 ВГН (126 ЕД/л для мужчин и 90 ЕД/л для женщин) наблюдалось у 20,6% пациентов (106/514) (в среднем 204,8±87,7 ЕД/л). Максимальное значение активности АЛТ составило 1178 ЕД/л у 1 пациента, всего у 4 пациентов активность АЛТ превышала 500 ЕД/л, у 6,0% пациентов (31/514) –200-500 ЕД/л, у 12,5% (64/514) –100-200 ЕД/л. Повышение активности АСТ наблюдалось у 27,6% пациентов (142/514), максимально до 308 ЕД/л, при этом у всех пациентов с повышением активности АСТ регистрировались высокие показатели активности АЛТ. Повышение общего билирубина преимущественно за счёт прямого

<sup>46</sup> Та же, с.53.

наблюдалось у 5,1% пациентов (26/514), максимально до 86,2 мкмоль/л, что сопровождалось также высокими показателями активности АЛТ.

Препараты, в Российской Федерации классифицируемые как гепатопротекторы, были назначены в 8,2% историях болезни (42/514) и в 7,0% рекомендаций при выписке пациентов (33/474) (рисунок 9).

|  |  |  |  |   |  |
|--|--|--|--|---|--|
| Общее количество пациентов<br>514  |  | АЛТ>50 ЕД/л<br>190/514 (36,9%)   |  | АЛТ>3 ВГН<br>106/514 (20,6%)  |  |
| <b>Гепатопротекторы в стационаре - 42/514</b>  |  |  |  |   |  |
| <b>Урсосан</b> (Урсодезоксихолевая кислота)<br>20/42 (47,6%)   |  | <b>Фосфоглив</b> (Эссенциальные фосфолипиды)<br>17/42 (40,5%)                                    |  | <b>Гептрал</b> (Адеметионин)<br>14/42 (33,3%)   |  |
| Монотерапия — 15/42 (35,7%)<br>+ Фосфоглив - 3/42<br>+ Гептрал - 1/42<br>+ Фосфоглив, Гептрал - 1/42 |  | Монотерапия — 10/42 (23,8%)<br>+ Урсосан - 3/42<br>+ Гептрал - 3/42<br>+ Урсосан, Гептрал - 1/42 |  | Монотерапия — 9/42 (21,4%)<br>+ Урсосан - 1/42<br>+ Фосфоглив - 3/42<br>+ Фосфоглив, Гептрал - 1/42 |  |
| <b>Гепатопротекторы при выписке - 33/150 (22%)</b>   |  |  |  |   |  |
| <b>Урсосан</b><br>26/33 (78,8%)  |  | <b>Фосфоглив</b><br>11/33 (33,3%)  |  | <b>Гептрал</b><br>2/33 (6,1%)   |  |
| Монотерапия — 21/33 (63,6%)<br>+ Фосфоглив - 5/33  |  | Монотерапия — 4/33 (35,7%)<br>+ Урсосан - 5/33<br>+ Гептрал - 2/33                               |  | Монотерапия — 0<br>+ Фосфоглив - 2/33   |  |

Рисунок 9 – Структура назначений гепатопротекторов у больных COVID-19

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) наиболее часто назначалась как в стационаре, так и при выписке пациентов, в виде монотерапии и в комбинации с другими гепатопротекторами.

В нашем исследовании мы сравнивали максимальные показатели активности АЛТ и в динамике у пациентов, получающих УДХК как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гепатопротекторами. Среди 20 пациентов, получающих урсосан, в 6 случаях невозможно было оценить динамику АЛТ из-за кратковременности наблюдения. Максимальное значение активности АЛТ составило  $237,1 \pm 144,5$  ЕД/л ( $n=14$ ). Активность АЛТ в динамике через в среднем  $4,4 \pm 1,5$  суток на фоне применения урсосана в виде монотерапии (10

пациентов) или в комбинации с гептралом (1 пациент) и фосфогливом (3 пациента) в течение в среднем  $4,9 \pm 1,9$  суток составила  $128,9 \pm 82,9$  ЕД/л (рисунок 10).

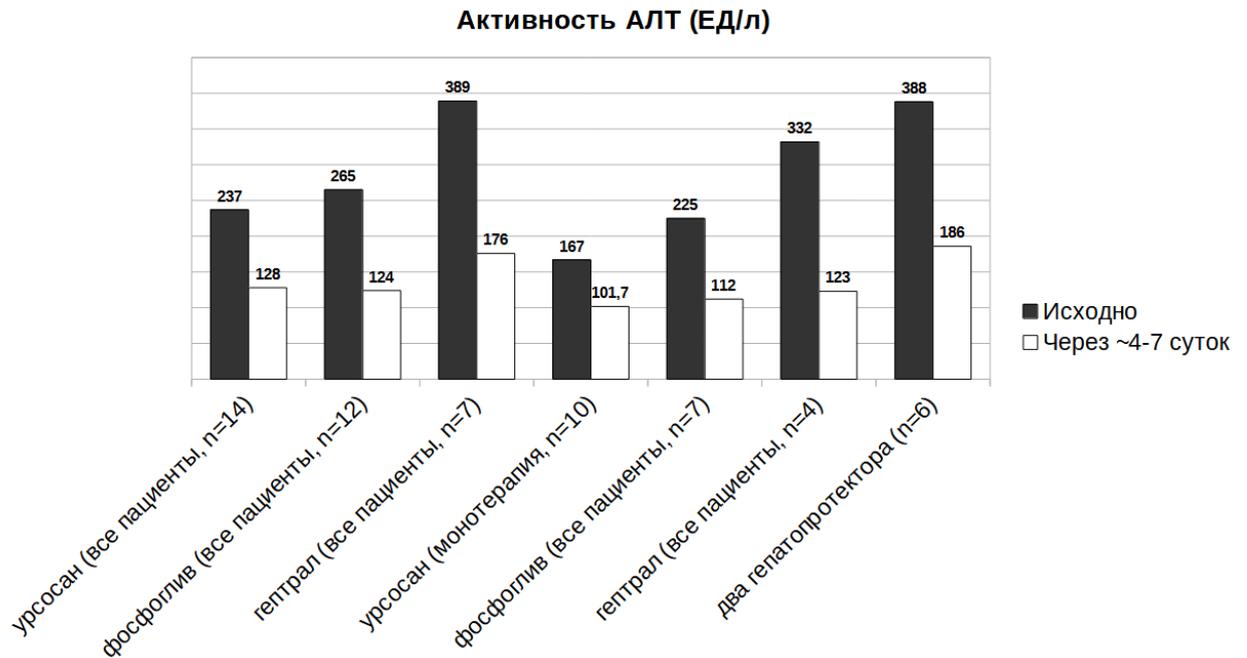


Рисунок 10 – Динамика активности АЛТ на фоне назначения гепатопротекторов у пациентов с COVID-19

Эссенциальные фосфолипиды (в изучаемых отделениях — Фосфоглив) назначали в стационаре 8,9% пациентов (17/190) с повышением активности АЛТ > 50 ЕД/л, из них динамику АЛТ невозможно было определить у 5 пациентов. Максимальное значение активности АЛТ составило  $265,3 \pm 114,0$  ЕД/л (n=12). Активность АЛТ в динамике через в среднем  $4,9 \pm 1,3$  суток на фоне применения фосфоглива в виде монотерапии (7 пациентов) или в комбинации с гептралом (2 пациента) и урсосаном (3 пациента) в течение в среднем  $5,5 \pm 1,8$  суток составила  $124,2 \pm 61,1$  ЕД/л (рисунок 10).

Всего 14 пациентов получали в стационаре Гептрал в инъекционной форме, из них 9 — в виде монотерапии. При выписке двум пациентам рекомендовали продолжить приём Гептрала в таблетированной форме в комбинации с Фосфогливом. Оценить динамику АЛТ на фоне терапии гептралом было

возможно у 7 пациентов (4 пациента — монотерапия). Максимальное значение активности АЛТ составило  $388,6 \pm 206,9$  ЕД/л ( $n=7$ ), что было выше, чем у пациентов, получающих таблетированные формы фосфоглива и урсосана. Активность АЛТ в динамике через в среднем  $4,6 \pm 0,9$  суток на фоне применения гептрала составила  $176,7 \pm 89,1$  ЕД/л (рисунок 10).

Однако данное исследование носит описательный характер и требуются дальнейшие сравнительные исследования применения гепатопротекторов у пациентов с поражением печени на фоне COVID-19.

## ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поражения печени при COVID-19 является важной клинической проблемой. Повышение активности ферментов печени у пациентов с COVID-19 наблюдается в 32,6–76,3% случаев и может являться следствием репликации вируса SARS-CoV-2 в печени, гипоксемии, полиорганной недостаточности и цитокинового шторма при тяжёлом течении заболевания, а также быть результатом токсического действия лекарственных средств (ЛС) (Yadav D.K. et al., 2021; Pazgan-Simon M. et al., 2022). Результаты ряда фармакоэпидемиологических исследований эффективности и безопасности фармакотерапии инфекции SARSCoV-2 демонстрируют гепатотоксичность противовирусных препаратов, противовоспалительных генно-инженерных биологических и антибактериальных препаратов, активно применяющихся у пациентов с COVID-19. В систематическом обзоре Sodeifian F. и соавт., приведены данные исследований о ЛС, применение которых при COVID-19 сопровождалось развитием лекарственного поражения печени (ЛПП). Результаты некоторых включенных в этот обзор исследований подтверждают прямую связь между применением ремдесивира, лопинавир + ритонавира, тоцилизумаба и нарушением функции печени (Sodeifian F. et al., 2021). Аналогичные результаты были получены в систематическом обзоре Teschke R. и соавт., где также подтверждается высокая причинно-следственная связь между приёмом ремдесивира, фавипиравира, тоцилизумаба и развитием повреждения печени (Teschke R. et al., 2022), при этом не исключается важность значения межлекарственного взаимодействия, увеличивающего риск развития ЛПП (Fakhri Ravari A. et al., 2024).

В настоящее время в развитии ЛПП подтверждена роль более чем 1000 препаратов, пищевых добавок и растительных продуктов, и этот перечень ежегодно продолжает увеличиваться (Ивашкин В. Т. и соавт., 2019).

Лекарственная гепатотоксичность является основной причиной развития острой печёночной недостаточности, трансплантации печени и/или смерти пациента, часто приводит к отзыву регистрационных удостоверений ЛС на пострегистрационном этапе (Chalasanı N.P. et al., 2021; Мазеркина И. А., 2023).

Истинная распространенность ЛПП остается неизвестной, и в клинической практике данный диагноз формулируется редко, что может быть связано с нежеланием врачей документировать ятрогенные заболевания, применением нескольких потенциально гепатотоксичных ЛС, неверной трактовкой весьма разнообразной симптоматики и сложностями с выявлением причинно-следственной связи между применением конкретного ЛС и поражением печени<sup>47</sup>.

В нашем исследовании в результате изучения объёма потребления ЛС у пациентов с COVID-19, было отмечено частое назначение ЛС ВР ЛПП. Объём потребления таких ЛС превышал 300 DDD/100 койко-дней в 2020 г. и 400 DDD/100 койко-дней в 2021 и 2022 годах. В структуре потребления ЛС у пациентов, госпитализированных в инфекционные отделения Волгоградской области в 2020-2022 гг., наиболее часто назначались противовирусные (фавипиравир, ремдесивир и др.), антибактериальные (цефтриаксон, левофлоксацин и др.), противовоспалительные генно-инженерные (левилимаб, олокизумаб, тоцилизумаб и др.), нестероидные противовоспалительные препараты (кеторолак), антипиретик (парацетамол). Ингибитор протонной помпы омепразол, играющий важную роль в межлекарственном взаимодействии, назначался практически в каждом случае применения антикоагулянтов при COVID-19.

В 19,8% проанализированных медицинских карт пациенты получали 5 и более препаратов ВР ЛПП. Основная часть препаратов, назначаемых пациентам, включена в разделы по этиотропной и патогенетической терапии в Российских рекомендации по профилактике, диагностике и лечению COVID-19, применение других ЛС направлено на лечение осложнений и сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19. Аналогичные данные получены в исследовании Delgado

---

<sup>47</sup> Та же, с 4.

А. и соавт., где среднее количество назначенных ЛС на одного пациента составило  $14,7 \pm 7,6$  препаратов, в том числе относящихся к ЛС ВР ЛПП (Delgado A. et al., 2021).

Назначение более 5 ЛС может способствовать увеличению риска развития НР и ЛПП вследствие полипрагмазии и межлекарственного взаимодействия.

Нами были выявлены случаи применения препаратов ВР ЛПП в дозах, превышающих DDD, указанные на сайте сотрудничающего центра по методологии лекарственной статистики ВОЗ. Наиболее часто это было отмечено для омепразола (82,4% назначений) и левофлоксацина (100% назначений). Следует отметить, что назначение омепразола, особенно в высокой дозе, не всегда было обоснованным и соответствовало показаниям к применению препарата.

Все ингибиторы протонной помпы в той или иной мере имеют гепатотоксичный потенциал. Применение этой группы препаратов у пациентов с COVID-19 у пациентов в нашем исследовании было в основном связано с профилактикой гастропатии на фоне длительного приёма нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикостероидов, и снижением риска желудочно-кишечных кровотечений на фоне применения антикоагулянтов. В каждом отдельном случае для увеличения безопасности фармакотерапии у таких пациентов стоит более осознано подходить к оценке факторов риска развития гастропатии и необходимости назначения антисекреторных препаратов. В случае наличия показаний к их применению, стоит рассмотреть возможность назначения лекарственных препаратов с более широким профилем безопасности. По данным базы данных Liver Tox, в отличие от омепразола (категория В по классификации Liver Tox), для препарата рабепразол гепатотоксичность оценивается как возможно редкая (категории D по классификации Liver Tox). Кроме того, с целью профилактики язвенной болезни можно рассмотреть препарат группы блокаторов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов фамотидин (категория С по классификации Liver Tox).

В начале пандемии одной из проблем у пациентов с COVID-19 было избыточное назначение антибактериальных препаратов без подтверждённой

бактериальной инфекции, что не только способствовало развитию антибиотикорезистентности, но и увеличению количества препаратов, получаемых одним пациентом, и как следствие, увеличения риска полипрагмазии и межлекарственных взаимодействий. Кроме того, для большинства применяемых препаратов описаны риски развития ЛПП.

Пандемия COVID-19 подняла вопрос о безопасности новых противовирусных и биологических средств, разработанных и внедрённых в клинику после ускоренной процедуры регистрации, а также ЛС, применяемых «off-label». Повышение активности печёночных ферментов часто встречается у пациентов, госпитализированных с COVID-19, и может быть связано с действием различных факторов, в том числе ЛС (Петров В. И. и соавт., 2020).

Предложенная в 1993 г. и модифицированная в 2016 г. шкала CIOMS/RUCAM<sup>48</sup> до сих пор является наиболее используемым в мире инструментом для диагностики ЛПП в эпидемиологических исследованиях, отчётах о случаях и сериях случаев (Teschke R. et al., 2021). В российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению ЛПП Минздравом шкала RUCAM также рекомендована в качестве полуколичественной системы оценки у пациентов с подозрением на ЛПП при приёме конкретного ЛС.

Ограничения применения шкалы RUCAM связаны с очевидными условиями получения высокого балла вероятной и высоковероятной связи приёма ЛС и развития ЛПП, а именно с получением данных о снижении печёночных ферментов после отмены ЛС и повышением их активности при повторном применении, что не всегда возможно получить в реальной клинической практике и требует долгосрочного контакта с пациентом (Kobayashi T. et al., 2023). Кроме того, для применения шкалы RUCAM требуется повышение активности АЛТ выше 5 ВГН и/или ЩФ выше 2 ВГН, в то время как согласно клиническим рекомендациям<sup>49</sup> лёгкие варианты ЛПП могут проявляться повышением

---

<sup>48</sup>Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) scale, Roussel Uclaf Causality Assessment Method - Шкала Совета международных организаций медицинских наук (CIOMS), Метод оценки причинности Русселя-Уклафа

<sup>49</sup>Там же, с 4.

активности АЛТ  $\geq 2$  ВГН, а определение активности ЩФ в практике проводится редко, как показало наше исследование.

Существенные трудности возникают при диагностике ЛПП у пациентов с хроническими заболеваниями печени, особенно с вирусными гепатитами и неалкогольной болезнью печени, а в последнее время и у больных COVID-19.

Тем не менее, в нашем исследовании при оценке причинно-следственной связи с использованием шкалы RUCAM между приёмом ЛС ВР ЛПП и повышением активности АЛТ выше 5 ВГН было выявлено 11 случаев для которых при подсчете баллов взаимосвязь была оценена как возможная по суммарному баллу шкалы. Наиболее часто повышения активности АЛТ у этих пациентов было ассоциировано с применением противовирусных препаратов ремдесивира и фавипиравира, применением отечественных ГИБП — олокизумаба и левилимаба, и цефалоспоринов III поколения – цефтриаксона и цефоперазона + сульбактама. В рассмотренных случаях нами было выявлено снижение активности АЛТ на 50% на 8 сутки после отмены гепатотоксичного препарата.

В проведённом исследовании «случай-контроль» с использованием метода подбора пар была выявлена достоверная связь между повышением активности АЛТ и одновременным применением нескольких гепатотоксичных ЛС у госпитализированных пациентов с COVID-19. В подобранных парах пациенты групп «случай» получали в среднем больше ЛС ВР ЛПП и препаратов возможного риска ЛПП. У пациентов с исходной АЛТ  $< 2$  ВГН повышение активности АЛТ было ассоциировано с назначением 3 и более ЛС ВР ЛПП. При исходном уровне АЛТ  $< 2$  ВГН с последующим его повышением  $\geq 5$  ВГН, среди отдельных препаратов достоверная связь была выявлена для противовирусного препарата ремдесивира и ГИБП олокизумаба, и приём этих ЛС повышал шанс увеличения активности АЛТ в 5 раз. В то время как при исходном уровне АЛТ  $< 1$  ВГН с последующим его повышением  $\geq 3$  ВГН, среди отдельных препаратов достоверная связь была выявлена для препаратов ремдесивира, олокизумаба, левилимаба и приём этих ЛС повышал шанс увеличения активности АЛТ в 3 раза.

Сложность проведения исследования заключалась в ограничениях, связанных с частотой проведения лабораторных тестов и длительностью наблюдения за пациентами, ограниченную сроком пребывания в стационаре.

Пациенты групп «контроль» меньше находились на стационарном лечении, кратность повторения анализов зависела от состояния пациентов и исходных параметров, в то время как повышение активности АЛТ при применении гепатотоксичных средств диагностируется от 5 до 90 дней от действия ЛС. Не у всех пациентов было возможно оценить динамику АЛТ после отмены гепатотоксичного ЛС. Размер выборки, достаточный для выполнения исследований «случай-контроль» зависит от долей «случая» и «контроля», которые были подвержены действию факторов риска. Низкая частота применения некоторых гепатотоксичных ЛС, например гидроксихлорохина или тоцилизумаба, так же, как и очень высокая, например омепразола, требует большего размера выборки для получения результатов для этих ЛС.

Наше исследование безопасности применения ремдесивира для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией в Волгоградской области в марте 2022 г. показало наличие проблем, связанных с развитием НР и не достаточной их диагностикой. В проведённом исследовании основным клиническим проявлением нарушения функции печени при применении ремдесивира было повышение активности печёночных трансаминаз. Несмотря на то, что частота нарушения функции печени была невысока, в двух случаях (0,9%) повышение активности АЛТ превышало 10 ВГН. В случае назначения ремдесивира необходимо тщательно мониторировать основные лабораторные показатели, отражающие состояние печени у всех пациентов, в том числе с лёгким течением COVID-19 и с исходно нормальными показателями активности печёночных трансаминаз.

Для повышения безопасности и оптимизации фармакотерапии также следует разработать рекомендации и подробные алгоритмы оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19 с фокусом на безопасность, проводить образовательные мероприятия для врачей. Необходимо увеличить осведомленность медицинского сообщества о рисках назначения потенциально

гепатотоксичных ЛС в монотерапии и комбинации, о необходимости более тщательного лабораторного мониторинга печёночных трансаминаз при назначении противовирусных препаратов и ГИБП, что позволит вовремя отследить проявления гепатотоксичности и более оперативно принять необходимые меры для предотвращения тяжёлых осложнений.

По данным исследования Nasir N. И соавт, развитие тяжёлого поражения печени у пациентов COVID-19 приводит к более высокой смертности, длительной госпитализации и высокому риску хронизации заболевания среди выживших (Nasir N. et al., 2024).

В Российской Федерации при поражениях печени различного генеза помимо этиотропной терапии принято назначать так называемые «гепатопротекторы», препараты из разных групп, объединенные общим предполагаемым влиянием на повышение устойчивости печени к действию патогенных факторов, способствующие нормализации её функциональной активности, восстановлению гомеостаза в гепатоцитах и стимуляции репаративно-регенераторных процессов. Несмотря на длительный срок применения гепатопротекторов в России, эффективность большинства препаратов с точки зрения доказательной медицины не подтверждена. Тем не менее, нами выявлены случаи назначения гепатопротекторов у больных с COVID-19 и возможным ЛПП.

При проведении оценки частоты и изучении структуры назначения гепатопротекторов у пациентов с COVID-19 и возможными случаями ЛПП в основном назначались препараты адеметионина, урсодезоксихолевой кислоты, эссенциальных фосфолипидов с глицирризиновой кислотой в монотерапии или в комбинации. Наблюдалась положительная динамика у 8,2 % (33/402) пациентов и снижение активности АЛТ на 4–8 сутки терапии.

Использование УДХК для лечения заболеваний печени насчитывает более ста лет, когда она впервые была применена в традиционной китайской медицине (Achufusi T.G.O. et al., 2022). УДХК — гидрофильная нетоксичная третичная желчная кислота, образующаяся под действием бактериальных ферментов из 7-кетолитохолевой кислоты, которая поступает в печень из тонкой кишки. На фоне

приёма препарата уменьшается энтерогепатическая циркуляция гидрофобных желчных кислот, предупреждается их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков. В мире препараты УДХК относят к холеретикам и применяют в лечении желчнокаменной болезни и холестаза при первичном билиарном холангите и беременности (Achufusi TGO et al., 2022). Эффективность УДХК при первичном билиарном холангите доказана в ряде крупных исследований и мета-анализов (Feng B.L. et al., 2019). В начале пандемии COVID-19 в Китае было предложено применять УДХК как препарат с высоким профилем безопасности в комплексной терапии для снижения иммуновоспалительных реакций в печени (Subramanian S. et al., 2020). Однако до настоящего времени рандомизированных клинических исследований применения УДХК у пациентов с COVID-19 не проводилось. В доступной литературе, как отечественной, так и зарубежной, встречаются только описание случаев применения УДХК у пациентов с поражением печени на фоне COVID-19 и постковидным синдромом (Rojas M. et al., 2021; Даминова Л. Т. и соавт., 2022). В 2021 г. на основании исследований *in silico* (Fiorillo V. et al., 2021; Rodal Canales F.J. et al., 2021) было высказано предположение о возможной активации ACE2, являющегося мишенью для спайк-белка коронавируса, под действием УДХК.

Применение УДХК в лечении печёночной патологии в качестве гепатопротектора включено в клинические рекомендации по хроническим диффузным заболеваниям печени<sup>50</sup>, в том числе в клинические рекомендации 2019 года «Лекарственные поражения печени». Применение УДХК рекомендовано авторами методических рекомендаций по медицинской реабилитации больных, перенесших COVID-19 инфекцию, как препарат, снижающий гепатологические риски.

В исследовании Даминовой Л. Т. и соавт. 243 больных, перенесших COVID-19 и имеющих незначительно повышенные активности печёночных ферментов, в раннем периоде получали УДХК (n=61); глицирризиновую кислоту и фосфолипиды (Фосфоглив) (n=63), адеметеонин (n=59) или не получали

<sup>50</sup> EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. Available at: <https://easl.eu/wp-content/uploads/2019/04/EASLCPG-Drug-induced-liver-injury-2019-04.pdf> (date of access: 01.08.2020)

гепатопротекторы (n=60). Применение гепатопротекторов в исследовании позволило увеличить положительный эффект реабилитации, снизить выраженность цитолитического и холестатического синдромов. Наиболее значимое влияние на нормализацию уровня аланинаминотрансферазы, общего и прямого билирубина оказала УДХК (Даминова Л. Т. и соавт., 2022).

Эссенциальные фосфолипиды являются главным составляющим компонентом липидного слоя мембраны любой клетки, включая гепатоциты. Механизм действия ЭФЛ связан с экзогенным восполнением дефицита фосфолипидов клеточной стенки, что возможно приводит к стабилизации мембран гепатоцитов и уменьшением цитолиза (Крайнева М. А., 2021). Препараты, содержащие ЭФЛ, являются одной из наиболее часто назначаемых в России групп гепатопротекторов. Несмотря на то, что по этим препаратам проведено большое количество клинических исследований, различия в дизайне их проведения и качестве исследований не позволяли сделать однозначный вывод об их эффективности, и в мире данная группа препаратов применяется редко.

Фосфоглив является комбинированным препаратом, содержащим наряду с эссенциальными фосфолипидами глицирризиновую кислоту. Исследование роли глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов в восстановлении структуры и функций гепатоцитов были начаты в СССР в НИИ физико-химической медицины, а затем продолжены в НИИ биомедицинской химии в период с 1975 г. по 1985 г. Не имеющий аналогов лекарственный препарат Фосфоглив на основе глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов был предложен группой ученых НИИ биомедицинской химии под руководством академика А. И. Арчакова в 1988 г. В 1996 г., пройдя доклинические исследования, Фосфоглив был допущен к клиническим испытаниям. Глицирризиновая кислота, входящая в состав препарата Фосфоглив, содержится также в корнях лакрицы (солодки), и обладает противовирусным действием, отхаркивающим, антиаллергическим действием (синергист кортикостероидов) и дополняет гепатопротекторное действие эссенциальных фосфолипидов. Целью исследования являлась оценка влияния Фосфоглива на клинико-лабораторные

показатели у больных с различными заболеваниями, сопровождающимися поражением печени. Длительность терапии составляла у большинства больных до 6 месяцев. Результаты исследования показали, что лечение Фосфогливом способствует исчезновению симптомов интоксикации и улучшает функциональное состояние печени

Адеметионин (Гептрал) — S-аденозил-L-метионин — аминокислота, которая синтезируется в организме и участвует в ферментативном переаминировании и пересульфировании, синтезе и активации гормонов, нейромедиаторов, нуклеиновых кислот, фосфолипидов. Отдавая метильную группу при переметилировании и пересульфировании, адеметионин способствует образованию глутатиона — основного клеточного антиоксиданта, обезвреживающего воздействие ряда экзо- и эндотоксинов.

Адеметионин является универсальным соединением, участвующим в трех важных метаболических реакциях: трансметилировании, транссульфировании и аминопропилировании (синтез полиаминов), где служит либо донором групп, либо модулятором ферментов. Активная роль адеметионина в этих реакциях обусловлена наличием положительного заряда на атоме серы, благодаря чему происходит разрыв сероуглеродных связей.

Применение адеметионина при заболеваниях печени различной этиологии изучалось во многих странах и РФ. В 2019 году Saigal S. и соавт. опубликовали обзор клинических исследований применения адеметиона. По данным обзора у больных с хроническими гепатитами и алкогольной болезнью печени на фоне применения адеметионина снижалась активность ферментов печени, повышался уровень глутатиона, уменьшалась выраженность таких симптомов как усталость, зуд и желтуха. Положительные эффекты применения адеметионина были показаны также в исследованиях у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, у пациентов с лекарственным поражением печени, у больных вирусными гепатитами (Saigal S. et al., 2019).

Применение гепатопротекторов в изучаемых нами инфекционных отделениях Волгоградской области не было распространено, и не во всех

случаях их назначения можно было пронаблюдать изменение активности печёночных трансаминаз, набор достаточной выборки пациентов и формирование группы контроля не были возможны. Несмотря на то, что в нашем исследовании показан хороший клинический эффект применения урсодезоксихолевой кислоты, эссенциальных фосфолипидов и адеметионина, как в монотерапии, так и в комбинированной, по снижению активности печёночных ферментов, данное исследование носит лишь описательный характер. Требуется проведение рандомизированных клинических исследований применения гепатопротекторов у пациентов с поражением печени на фоне COVID-19 для оценки их эффективности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственные поражения печени при COVID-19 остаются актуальной клинической проблемой. Повреждение печени, связанное с COVID-19, вызвано совокупным воздействием множества факторов, в том числе с действием ЛС, применяемых как для лечения основного заболевания, так и сопутствующих патологий. ЛС могут быть причиной как лёгкого нарушения функции печени, так и приводить к тяжёлой острой печеночной недостаточности и необходимости трансплантации печени. Вопросы безопасности фармакотерапии больных COVID-19, поднятые в работе, направлены на привлечение внимания врачей-специалистов к проблеме лекарственных повреждений печени как таковых и у пациентов с COVID-19.

Полипрагмазия, часто встречающаяся у пациентов с COVID-19, приводит к высокому суммарному объёму потребления лекарственных препаратов высокого и возможного риска ЛПП, что повышает риск развития ЛПП в несколько раз. Суточные дозы некоторых гепатотоксичных препаратов (левофлоксацин и омепразол) не были всегда обоснованы и превышали опубликованные на сайте сотрудничающего центра по методологии лекарственной статистики ВОЗ.

В исследовании «случай-контроль» методом подбора пар, мы выявили достоверную взаимосвязь повышения шансов повреждения печени и повышения активности печёночных трансаминаз при приеме 3 и более ЛС высокого и возможного риска ЛПП.

При рассмотрении вопроса безопасности новых противовирусных препаратов для лечения COVID-19 — ремдесивира и фавипиравира, и противовоспалительных генно-инженерных биологических препаратов — олокизумаба и левилимаба, прошедших ускоренную процедуру регистрации, была выявлена возможная (3 балла по шкале RUCAM) причинно-следственная связи между приемом этих ЛС и повышением активности трансаминаз печени. При рассмотрении отдельных случаев безопасности применения ремдесивира у

пациентов COVID-19, у 20,9% (49/234) пациентов было отмечено повышение активности печёночных ферментов выше 1 ВГН и у 6% (14/234) выше 2 ВГН. В двух случаях назначения ремдесивира отмечалось повышение активности АЛТ выше 10 ВГН.

Таким образом, для обеспечения безопасности терапии у пациентов с COVID-19 необходимо предотвращать необоснованные назначения, избегать полипрагмазии и отдавать предпочтение лекарственным средствам с низким риском гепатотоксичности. У большинства пациентов с ЛПП наблюдается спонтанное выздоровление после отмены ЛС. Тем не менее необходим тщательный клинический и биохимический мониторинг, во избежания упущенного момента развития тяжёлой острой печёночной недостаточности.

## ВЫВОДЫ

1. Объём потребления 29 лекарственных препаратов высокого и возможного риска лекарственных повреждений печени в инфекционных отделениях Волгоградской области у пациентов с COVID-19 в 2020-2022 гг. превышал 1 DDD/100 койко-дней или 1 СД/100 пациентов.
2. Суммарный объём потребления препаратов высокого и возможного риска ЛПП в 2020 г. составил 342,3 DDD/100 койко-дней и 3,5 СД/100 пациентов, в 2021 г. — 425,3 DDD/100 койко-дней и 16,9 СД/100 пациентов, в 2022 г. — 402,3 DDD/100 койко-дней и 29,7 СД/100 пациентов, что связано с высокой частотой одновременного приёма нескольких препаратов ВР ЛПП и применением их в высоких дозах. Около 20% пациентов (247/1250) получали 5 и более препаратов высокого и возможного риска ЛПП.
3. В 2022 г. объём потребления омепразола составил 188,7 DDD/100 койко-дней, нестероидных противовоспалительных средств 54,4 DDD/100 койко-дней, аторвастатина 46,2 DDD/100 койко-дней, левофлоксацина 26,4 DDD/100 койко-дней, цефтриаксона 20,5 DDD/100 койко-дней, фавипиравира 17,3 DDD/100 койко-дней, генно-инженерных биологических препаратов 24,0 СД/100 койко-дней пациентов, ремдесивира 8,2 DDD/100 койко-дней.
4. Шанс обнаружения одновременного приёма нескольких лекарственных средств высокого риска лекарственного повреждения печени был значимо выше во всех группах «случаев» повышения активности АЛТ по сравнению с «контролем» (АЛТ < 2 ВГН): повышение активности АЛТ > 2 ВГН при исходной < 1 ВГН — назначение  $\geq 3$  ЛС ВР ЛПП (ОШ 2,38; 95%ДИ 1,54-3,67;  $p < 0,001$ ); повышение активности АЛТ > 3 ВГН при исходной < 1 ВГН — назначение  $\geq 3$  ЛС ВР ЛПП (ОШ 2,59; 95%ДИ 1,48-4,53;  $p < 0,001$ ); повышение активности АЛТ > 3 ВГН при исходной < 2 ВГН — назначение  $\geq 5$  ЛС ВР ЛПП (ОШ 2,12; 95%ДИ 1,12-4,16;

$p=0,019$ ); повышение активности АЛТ  $> 5$  ВГН при исходной  $< 2$  ВГН — назначение  $\geq 4$  ЛС ВР ЛПП (ОШ 2,70; 95%ДИ 1,31-5,58;  $p=0,005$ ).

5. Приём нового противовирусного препарата ремдесивира и двух отечественных ГИБП олокизумаба и левилимаба был значимо связан с повышением активности АЛТ:  $> 2$  ВГН при исходной активности АЛТ  $< 1$  ВГН (ремдесивир ОШ 4,38, 95%ДИ 2,98-6,42,  $p<0,001$ ; олокизумаб ОШ 7,83, 95%ДИ 3,35-18,32,  $p<0,001$ ; левилимаб ОШ 3,0, 95%ДИ 1,19-7,56,  $p=0,014$ );  $> 3$  ВГН при исходной АЛТ  $< 1$  ВГН (олокизумаб ОШ 7,0, 95%ДИ 2,74-17,87,  $p<0,001$ );  $> 3$  ВГН при исходной АЛТ  $< 2$  ВГН (ремдесивир ОШ 2,0, 95%ДИ 1,21-3,30,  $p=0,006$ ; олокизумаб ОШ 3,94, 95%ДИ 2,35-6,62,  $p<0,001$ ; левилимаб ОШ 2,67, 95%ДИ 1,24-5,74,  $p=0,009$ );  $> 5$  ВГН при исходной АЛТ  $< 2$  ВГН (ремдесивир ОШ 5,50, 95% ДИ 1,90-15,95,  $p<0,001$ ; олокизумаб ОШ 5,80, 95%ДИ 2,25-14,98,  $p<0,001$ ).

6. Возможная связь между приёмом одного или нескольких гепатотоксических лекарственных средств и повышением активности АЛТ  $> 5$  ВГН по шкале RUCAM в исследовании «случай-контроль» была выявлена в 11 медицинских картах при назначении ремдесивира — 3 пациента, фавипиравира — 2 пациента, олокизумаба — 3 пациента, тоцилизумаба — 2 пациента, левилимаба — 2 пациента, парацетамола — 4 пациента, цефтриаксона — 3 пациента, левофлуксацина — 1 пациент и интраконазола — 1 пациент.

7. Приём ремдесивира у пациентов с исходно повышенной активностью трансаминаз на фоне COVID-19 (АЛТ  $> 2$  ВГН) в марте 2022 г. привёл к дальнейшему обратимому повышению активности АЛТ в 8/14 (57%) случаях, из них выше 10 ВГН в одном случае без развития тяжёлой печёночной недостаточности. Приём ремдесивира у пациентов с исходно нормальной активностью АЛТ в 2 случаях привёл к досрочной отмене препарата из-за повышения активности трансаминаз и у 19/168 (11,3%) на фоне приёма препарата в течение 5-10 дней наблюдалось повышение активности АЛТ, в одном случае выше 10 ВГН.

8. Среди пациентов с лёгким течением COVID-19, у которых можно было отследить динамику активности АЛТ на фоне терапии ремдесивиром,

активность АЛТ увеличилась с  $34,4 \pm 18,5$  исходно до  $65,1 \pm 49,2$  Ед/л максимально ( $p=0,043$ ), в 2 раза выше от исходного и выше 2 ВГН у 5/14 пациентов (35,7%). Среди пациентов со среднетяжёлым течением COVID-19, у которых можно было отследить динамику активности АЛТ на фоне терапии ремдесивиром, активность АЛТ увеличилась с  $43,7 \pm 20,9$  исходно до  $111,0 \pm 39,4$  Ед/л максимально ( $p < 0,01$ ), в 2 раза выше от исходного и выше 2 ВГН у 27/77 пациентов (35%). Среди пациентов с тяжёлым течением COVID-19, у которых можно было отследить динамику активности АЛТ на фоне терапии ремдесивиром, активность АЛТ увеличилась с  $78,1 \pm 95,8$  исходно до  $134,4 \pm 154,6$  Ед/л максимально ( $p=0,228$ ), в 2 раза выше от исходного и выше 3 ВГН у 8/16 пациентов (50%).

9. Для лечения нарушений функции печени у пациентов с COVID-19, получавших гепатотоксичные ЛС, гепатопротекторы назначались в 42/514 случаев (8,2%). Применялось три гепатопротектора: адеметионин, урсодезоксихолевая кислота и эссенциальные фосфолипиды в монотерапии и в комбинации и проводилась отмена гепатотоксичного препарата.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В ситуациях, требующих назначения новых лекарственных препаратов, в том числе прошедших ускоренную процедуру регистрации/ препаратов применяемых «off-label», врачам-специалистам рекомендуется более настороженно подходить к вопросам безопасности проводимой фармакотерапии. При планировании лабораторных и инструментальных исследований следует рассмотреть их проведение не только исходно, но и в динамике вне зависимости от полученного первичного результата, что позволит своевременно выявить нежелательные реакции и предотвратить серьёзные осложнения лекарственной терапии.
2. Для снижения риска развития лекарственных поражений печени у пациентов, госпитализированных в инфекционные отделения с COVID-19, требуется ограничить применение омепразола, нестероидных противовоспалительных средств и гепатотоксичных антибактериальных препаратов с отнесением фторхинолонов в группу препаратов не первой линии, а также рассмотреть назначение альтернативных препаратов с меньшим риском развития гепатотоксических реакций.
3. Всем пациентам с COVID-19 рекомендовать определение активности печёночных проб исходно и в динамике на 5 сутки после назначения лекарственных препаратов высокого риска развития лекарственных повреждений печени, особенно при назначении ремдесивира или фавипиравира, с целью своевременной отмены потенциально гепатотоксичного препарата.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АСТ – аспаргатаминотрансфераза
- АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
- БАД – биологически активные добавки
- ВГН – верхняя граница нормы
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза
- ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
- ГИБП – генно-инженерные биологические препараты
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ГРЛС – Государственный реестр лекарственных средств
- ДИ – доверительный интервал
- ДН – дыхательная недостаточность
- ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких
- ИЛ – интерлейкин
- КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- ЛП/ЛС – лекарственный препарат/лекарственное средство
- ЛС ВР ЛПП – лекарственные средства высокого риска лекарственных поражений печени
- ЛС ЛПП – лекарственные средства возможного риска лекарственных поражений печени
- ЛПП – лекарственные поражения печени
- ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение
- МАТ – моноклональных антител
- миРНК – малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота

МНН – международные непатентованные наименования  
МНО – международное нормализованное отношение  
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит  
НИВЛ – неинвазивная искусственная вентиляция лёгких  
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты  
НР – нежелательные реакции  
ОШ – отношение шансов  
ПИТ – палата интенсивной терапии  
РЛ/ Р ОГК – рентгенография лёгких/рентген органов грудной клетки  
РНК – рибонуклеиновая кислота  
СД – стандартная доза  
СРБ — С-реактивный белок  
УДХК – урсодезоксихолевая кислота  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ЧДД – частота дыхательных движений  
ЩФ – щелочная фосфатаза  
ЭКГ – электрокардиограмма  
ЭФЛ – эссенциальные фосфолипиды  
AUC – площадь под кривой «концентрация – время»  
ATC/DDD – Anatomic Therapeutic Chemical Classification System/ Defined Daily Dose  
CD4 – Cluster of Differentiation 4  
CIOMS – Council for International Organizations of Medical Sciences  
COVID-19 – coronavirus disease 2019  
DILI – drug-induced liver injury  
DILIN – Drug Induced Liver Injury Network  
FAERS – Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System  
FDA – Food and Drug Administration  
FXR – фарнезоидный X-рецептор  
GCP – Guideline for good clinical practice

JAK – janus kinase

MERS – Middle East respiratory syndrome

NAL – N- ацетил-L-цистеин

NDDD – число установленных суточных доз

OATP-1 – oorganic anion transporting polypeptide 1

RUCAM – Roussel Uclaf Causality Assessment Method

SAMe – S-аденозил-L-метионин

SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аксенова, Е. И. Партнерство в контексте устойчивости систем здравоохранения и их сопротивляемости кризисам: анализ российской системы здравоохранения/ Е. И. Аксенова, Д. Вортон, Н. А. Вошева [и др.]. // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2021. - Т. 76. - №5S. - С. 560–571. <https://doi.org/10.15690/vramn1622>
2. Волынец, Г. В. Лекарственно-индуцированный аутоиммуноподобный гепатит / Г. В. Волынец, А. В. Никитин, Т. А. Скворцова, В. С. Кокиашвили //Доказательная гастроэнтерология. – 2024. – Т. 13. – №.1. – С.58-65 <https://doi.org/10.17116/dokgastro20241301158>
3. Голикова, А. М. Оценка эффективности применения эссенциальных фосфолипидов у больных туберкулезом с поражением печени смешанного генеза (вирусного и лекарственно-индуцированного)/ Голикова, А. М.// Вестник ЦНИИТ. – 2024. – №.2. - С.160–162. <https://doi.org/10.57014/2587-6678-2024-0-2-160-162>
4. Государственный реестр лекарственных средств. URL: <https://grls.minzdrav.gov.ru/default.aspx>
5. Даминова, Л. Т. Влияние гепатопротекторов на состояние печени у больных, перенесших COVID-19/ Л. Т. Даминова, Д. Ш. Адылова //Вестник современной клинической медицины. – 2022. - Т.15. - №5. – С.22-26. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15\(5\).22-26](https://doi.org/10.20969/VSKM.2022.15(5).22-26)
6. Ивашкин, В. Т. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей)/ В. Т. Ивашкин, А. Ю. Барановский, К. Л. Райхельсон [и др.]. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т.29. - №1. – С.85-115.
7. Киселев, Ю. Ю. Мониторинг безопасности применения фавипиравира: управление рисками нежелательных лекарственных реакций в клинической практике/ Ю. Ю. Киселев, А. В. Матвеев, К. Б. Мирзаев, Д. А. Сычев //

- Качественная клиническая практика. – 2020. – №. 4S. – С. 115–119.  
<https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-s4-115-119>
8. Кононенко, А. А. Коронавирусы человека, способные вызывать чрезвычайные ситуации/ А. А. Кононенко, А. К. Носков, С. Ю. Водяницкая, О. А. Подойнищина // Медицинский вестник Юга России. - 2021. – Т.12. - №1. – С.14-23. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2021-12-1-14-23>
  9. Кравцова, О. Н. Многоликий коронавирус / О. Н. Кравцова, Г. Г. Багирова // Врач. -2021. – Т.32. - №5. - С.5-11.
  10. Крайнева, М. А. Эссенциальные фосфолипиды в медицине и фармации/ М. А. Крайнева // Наука молодых. – 2021. - С.187-193.
  11. Кручинина, М. В. Факторы, влияющие на развитие фиброза печени, у пациентов, перенесших COVID-19/ М. В. Кручинина, Н. Е. Першина, И. О. Светлова, Э. В. Кручинина // Бюллетень сибирской медицины. - 2023. – Т.22. - №2. – С.134-144.
  12. Крюков, А.В. Безопасность фармакотерапии у пациентов с COVID-19: обзор литературы/ А. В. Крюков, А. С. Жирякова, Ю. В. Шевчук [и др.]. //Безопасность и риск фармакотерапии. – 2022. – Т. 10. - №4. – С.326-344.  
<https://doi.org/10.30895/2312-7821-2022-10-4-326-344>
  13. Лазебник, Л. Б. Гипераммониемия как проявление постковидного синдрома у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени: post-hoc анализ наблюдательной клинической программы ЛИРА — COVID/ Л. Б. Лазебник, С. В. Туркина, Р. Г. Мязин [и др.]// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – Т. 220. - №12. – С.140-147.  
<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-220-12-140-147>
  14. Маевская, М.В. Урсодезоксихолевая кислота: уникальные свойства и клиническое применение/ М. В. Маевская// Медицинский Совет. – 2023. – №8. – С.96-105. <https://doi.org/10.21518/ms2023-136>
  15. Мазеркина, И. А. Оценка лекарственной гепатотоксичности in vitro на клеточных моделях (обзор)/ И. А. Мазеркина //Безопасность и риск фармакотерапии. – 2023. – Т.11. - №2. – С.131-144.

16. Мехтиев, С. Н. Обоснование выбора антигипертензивной терапии у пациента с НАЖБП и артериальной гипертензией/ С. Н. Мехтиев, О. А. Мехтиева, О. М. Берко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2025. – Т.9. – С. 86–95.
17. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. (2022). Клинические рекомендации «Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых».
18. Огнёрубов, Н. А. Эффективность сопутствующей терапии адеметионином при противоопухолевой лекарственной терапии: обзор/ Н. А. Огнёрубов // Consilium Medicum. – 2024. – Т.26. – №6. – С. 351–361.
19. Остроумова, О.Д. Антибиотик-ассоциированное лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом: актуализация проблемы в эпоху COVID-19/ О. Д. Остроумова, А. П. Переверзев, Е. Е. Павлеева, Р. Р. Романовский // Медицинский алфавит. – 2021. - №1. С.31-43. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-1-31-43>
20. Приходько, В. А. Гепато- и нейротропная активность комбинации янтарной кислоты, метионина и рибофлавина при экспериментальном неалкогольном стеатогепатите/ В. А. Приходько, Т. М. Матузок, Е. И. Елецкая [и др.]. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2024. – Т.87. - №8. – С.7-15.
21. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 4 (27.03.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации.
22. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 5 (08.04.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации.
23. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 16 (18.08.2022). Министерство здравоохранения Российской Федерации.

- 24.Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 17 (14.12.2022). Министерство здравоохранения Российской Федерации.
- 25.Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 18 (26.10.2023). Министерство здравоохранения Российской Федерации.
- 26.Райхельсон, К.Л. Внутривнутрипечёночный холестаз при хронических заболеваниях печени и роль адеметионина в его лечении (обзор литературы и резолюция Совета экспертов)/ К.Л. Райхельсон, А.О. Буеверов, Э.А. Кондрашина [и др.]. //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2024. - Т. 34. - №4. - С.20-33. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1167-3098-1>
- 27.Силивончик, Н. Н. Адеметионин: физиологические эффекты и применение в лечении заболеваний печени/ Н. Н. Силивончик, Е. И. Адаменко, Л. С. Богущ //Евразийский онкологический журнал. - 2022. – Т.10. - №3. – С. 257–269. <https://doi.org/10.34883/PI.2022.10.3.019>
- 28.Статистическое программное обеспечение для эпидемиологии, разработанное Центрами по контролю и профилактике заболеваний США. URL: <https://www.cdc.gov/epiinfo/index.html>
- 29.Суркова, Е. Ю. К вопросу о некоторых патогенетических особенностях поражения печени при COVID-19/ Е. Ю. Суркова, Л. М. Мосина, М. В. Есина //Современные проблемы науки и образования. – 2021. – №. 3. – С. 188-188.
- 30.Телеш, М. А. Лекарственные повреждения печени у пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением инфекции COVID-19. Научное обозрение/ М. А. Телеш, А. А. Телеш, Т. Г. Морозова // Медицинские науки. – 2022. - №5. – С.56-60.
- 31.Темирбулатов, И. И. Ассоциация между генетическими полиморфизмами CES1, CYP3A и гепатотоксичностью ремдесивира у пациентов с COVID-19/ И. И. Темирбулатов, Ш. П. Абдуллаев, Н. П. Денисенко [и др.]. // Фарматека.

- 2024. – Т. 31. – № 6. – С.112-117.  
<https://doi.org/10.18565/pharmateca.2024.6.112-117>
32. Центр методологии лекарственной статистики ВОЗ (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology). URL: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index](http://www.whocc.no/atc_ddd_index) (дата обращения: 07.05.2024)
33. Achufusi, T.G.O. Ursodeoxycholic Acid. / T.G.O. Achufusi, A.O. Safadi, N. Mahabadi //B: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; [Обновлено 2022 Jul 25]. Доступно из: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545303/>
34. Ahmed-Khan, M. A. Remdesivir-Associated Acute Liver Failure in a COVID-19 Patient: A Case Report and Literature Review/ M. A. Ahmed-Khan, G. Matar, K. Coombes [et al.]. // Cureus. - 2023. - Vol.15. – №. 1. <https://doi.org/10.7759/cureus.34221>
35. Aithal, G. P. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury/ G. P. Aithal, P. B. Watkins, R. J. Andrade [et al.]. // Clinical Pharmacology & Therapeutics. - 2011. – Vol. 89.- № 6. - P. 806-815.
36. Akshay, P. S. Severe Acute Respiratory Syndrome associated Corona Virus [SARS-CoV]/ P. S. Akshay, S. M. Veena, K. B. Teja [et al.]. //Emerging Human Viral Diseases, Volume I: Respiratory and Haemorrhagic Fever. Singapore: Springer Nature Singapore. - 2023. - P. 157-187.
37. Almeida J.D. Virology: Coronaviruses / J.D. Almeida, D.M. Berry, C.H. Cunningham [et al.]. // Nature. - 1968. - Vol. 220. - №16. - P. 650. <https://doi.org/10.1038/220650b0>
38. Andrade, R. J. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury / R. J. Andrade, G. P. Aithal, E. S. Björnsson, [et al.]. // Journal of Hepatology. - 2019. - Vol.70. - №6. - P.1222–1261. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>
39. Antar S. A. Recent advances in COVID-19-induced liver injury: causes, diagnosis, and management / S. A. Antar, N. A. Ashour, A. O. Hamouda [et al.]. // Inflammopharmacology. - 2024. - Vol. 32. - № 5. - P. 2649-2680. <https://doi.org/10.1007/s10787-024-01535-7>

40. Baden, K. E. R. Adenosylmethionine (SAME) for Central Nervous System Health: A Systematic Review / K. E. R. Baden, H. McClain, E. Craig [et al.]. // *Nutrients*. - 2024. - Vol. 16. - № 18. - P. 3148. <https://doi.org/10.3390/nu16183148>
41. Baricitinib. (2022, August 30). LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548012/>
42. Barman, M. Ceftriaxone-induced hepatotoxicity in patients with common medical infections in Qatar: A retrospective study / M. Barman, B. Al Hariri, A. Rahman Mustafa [et al.]. // *Qatar Medical Journal*. - 2022. – Vol. 2022. - № 3. – P.27. <https://doi.org/10.5339/qmj.2022.27>
43. Björnsson E. S. The epidemiology of newly recognized causes of drug-induced liver injury: an update / E. S. Björnsson // *Pharmaceuticals*. - 2024. - Vol. 17. - № 4. - P. 520. <https://doi.org/10.3390/ph17040520>
44. Bonaventura, A. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19 / A. Bonaventura, A. Vecchié, L. Dagna [et al.]. // *Nature Reviews Immunology*. - 2021. - Vol. 21. - № 5. - P. 319–329. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9>
45. Cai, Q. COVID-19: Abnormal liver function tests / Q. Cai, D. Huang, H. Yu [et al.]. // *Journal of Hepatology*. - 2020. - Vol. 73. - № 3. - P. 566–574. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>
46. Cai, Y. Liver injury in COVID-19: Detection, pathogenesis, and treatment / Y. Cai, L. P. Ye, Y. Q. Song, [et al.]. // *World Journal of Gastroenterology*. - 2021. - Vol. 27. - № 22. - P. 3022–3036. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i22.3022>
47. Carothers, C. Acetylcysteine for the Treatment of Suspected Remdesivir-Associated Acute Liver Failure in COVID-19: A Case Series / C. Carothers, K. Birrer, M. Vo // *Pharmacotherapy*. - 2020. - Vol. 40. - № 11. - P. 1166–1171. <https://doi.org/10.1002/phar.2464>
48. Cavalcanti, A. B. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19 / A. B. Cavalcanti, F. G. Zampieri, R. G. Rosa [et al.]. // *New*

- England Journal of Medicine. - 2020. - Vol. 383. - № 21. - P. 2041–2052.  
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2019014>
49. Chalasani, N. P. ACG clinical guideline: diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury / N. P. Chalasani, H. Maddur, M. W. Russo [et al.]. // Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG. - 2021. - Vol. 116. - № 5. - P. 878-898.  
<https://doi.org/10.14309/ajg.000000000001259>
50. Chaudhry, D. Tocilizumab and COVID-19/ D. Chaudhry, P. K. Singh// Indian Journal of Critical Care Medicine. - 2020. - T. 24. - № 9. - P. 741–743.  
<https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23608>
51. Chen, H. Potential natural compounds for preventing 2019-nCoV infection/ H. Chen, Q. Du - 2020.  
<https://www.preprints.org/manuscript/202001.0358/v1?luicode=10000011&lfid=100103type=1%26q=.bind&u=https://www.preprints.org/manuscript/202001.0358/v1>
52. Chen, X. Differences between COVID-19 and suspected then confirmed SARS-CoV-2-negative pneumonia: A retrospective study from a single center / X. Chen, Y. Yang, M. Huang, [et al.]. // Journal of Medical Virology. - 2020. - Vol. 92. - № 9. - P. 1572–1579. <https://doi.org/10.1002/jmv.25810>
53. Chen, Z. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial/ Z. Chen, J. Hu, Z. Zhang [et al.]. - 2020.  
<https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>
54. Chew, M. Significant Liver Injury During Hospitalization for COVID-19 Is Not Associated with Liver Insufficiency or Death/ Chew, M., Tang, Z., Radcliffe, C., [et al.]. // Clinical Gastroenterology and Hepatology. - 2021. - Vol. 19. - № 10. - P. 2182-2191. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.05.022>
55. Choib, A. SARS-CoV-2-mediated liver injury: pathophysiology and mechanisms of disease/ A. Choib, E. Issa, F. El Choueiry [et al.]. // Inflammation Research. - 2023. - Vol. 72. - № 2. - P. 301-312. <https://doi.org/10.1007/s00011-022-01683-y>

56. Chu, H. Liver Histopathological Analysis of 24 Postmortem Findings of Patients With COVID-19 in China/ H. Chu, L. Peng, L. Hu [et al.]. // *Frontiers in Medicine*. - 2021. - Vol. 8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.749318>
57. Chung, Y. S. Comprehensive review of COVID-19: epidemiology, pathogenesis, advancement in diagnostic and detection techniques, and post-pandemic treatment strategies / Y. S. Chung, C. Y. Lam, P. H. Tan, [et al.]. // *International Journal of Molecular Sciences*. - 2024. - Vol. 25. - № 15. - P. 8155. <https://doi.org/10.3390/ijms25158155>
58. Cichoż-Lach, H. Liver injury in the era of COVID-19/ H. Cichoż-Lach, A. Michalak// *World journal of gastroenterology*. - 2021. - Vol. 27. - № 5. - P. 377. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i5.377>
59. COVID-19 cases / WHO COVID-19 dashboard. URL: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?n=c> (дата обращения: 05.07.2024г).
60. COVID-19 Coronavirus Pandemic. Worldometer. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries> (дата обращения: 05.07.2024г).
61. Delgado, A. Characterisation of drug-induced liver injury in patients with COVID-19 detected by a proactive pharmacovigilance program from laboratory signals /A. Delgado, S. Stewart, M. Urroz [et al.]. // *Journal of Clinical Medicine*. - 2021. - Vol. 10. - № 19. - P. 4432. <https://doi.org/10.3390/jcm10194432>
62. Deng, F. Comparative Hepatic and Intestinal Efflux Transport of Statins/ F. Deng, S. K. Tuomi, M. Neuvonen, P. Hirvensalo [et al.]. // *Drug Metabolism and Disposition*. - 2021. - Vol. 49. - № 9. - P. 750–759. <https://doi.org/10.1124/dmd.121.000430>
63. Deng, L, Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study/ L. Deng, C. Li, Q. Zeng [et al.]. // *Journal of Infection*. - 2020. - Vol. 81. - № 1. - P.1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002>

64. Dubert, M. Case report study of the first five COVID-19 patients treated with remdesivir in France / M. Dubert, B. Visseaux, V. Isernia [et al.]. // *International Journal of Infectious Diseases*. - 2020. - Vol. 98. - P. 290–293. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.093>
65. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. Доступно по: <https://easl.eu/wp-content/uploads/2019/04/EASLCPG-Drug-induced-liver-injury-2019-04.pdf> (дата обращения: 01.08.2021)
66. Effenberger, M. Systemic inflammation as fuel for acute liver injury in COVID-19/ M. Effenberger, C. Grander, F. Grabherr, [et al.]. // *Digestive and Liver Disease*. - 2021. - Vol. 53. - № 2. - P. 158–165. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.08.004>
67. Fakhri Ravari A. Remdesivir and the Liver: A Concise Narrative Review of Remdesivir-Associated Hepatotoxicity in Patients Hospitalized Due to COVID-19/ A. Fakhri Ravari, M. Malakouti // *Pharmacoepidemiology*. - 2024. - Vol. 3. - № 1. - P. 69-81. <https://doi.org/10.3390/pharma3010005>
68. Falcão, M. B. Case report: Hepatotoxicity associated with the use of hydroxychloroquine in a patient with COVID-19/ M. B. Falcão, L. P. de Góes Cavalcanti, N. M. Filgueiras Filho, C. A. Antunes de Brito // *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. - 2020. - Vol. 102. - № 6. - P. 1214–1216. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0276>
69. Fan, Z. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality/ Z. Fan, L. Chen, J. Li [et al.]. // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. - 2020. - Vol. 18. - № 7. - P. 1561–1566. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.002>
70. Fiorillo, B. Discovery of Bile Acid Derivatives as Potent ACE2 Activators by Virtual Screening and Essential Dynamics/ B. Fiorillo, S. Marchianò, F. Moraca [et al.]. // *Journal of Chemical Information and Modeling*. - 2022. - Vol. 62. - № 1. - P. 196–209. <https://doi.org/10.1021/a>
71. Fisher, E. S. Evaluation and treatment of acetaminophen toxicity/ E. S. Fisher, S. C. Curry // *Advances in Pharmacology*. - 2019. - Vol. 85. - P. 263–272. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2018.12.004>

72. Gao, Q. Drug-induced liver injury following the use of tocilizumab or sarilumab in patients with coronavirus disease 2019/ Q. Gao, X. Yin, B. Tan [et al.]. // *BMC Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 22. – №. 1. – P. 929. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07896-0>
73. Garcia-Cortes, M. Drug induced liver injury: an update/ M. Garcia-Cortes, M. Robles-Diaz, C. Stephens [et al.]. // *Archives of Toxicology*. – 2020. – Vol. 94. – P. 3381-3407. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02885-1>
74. Gatti, M. Serious adverse events with tocilizumab: Pharmacovigilance as an aid to prioritize monitoring in COVID-19/ M. Gatti, M. Fusaroli, P. Caraceni [et al.]. // *British journal of clinical pharmacology*. – 2021. – Vol. 87. – №. 3. – P. 1533-1540. <https://doi.org/10.1111/bcp.14459>
75. Goldman, J. D. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19/ J.D. Goldman, D. C. B. Lye, D. S. Hui [et al.]. // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 383. – №. 19. – P. 1827-1837. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2015301>
76. Grein, J. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19/ J. Grein, N. Ohmagari, D. Shin [et al.]. // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382. – №. 24. – P. 2327-2336. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2007016>
77. Hoofnagle, J. H. Drug-Induced Liver Injury — Types and Phenotypes/ J. H. Hoofnagle, E.S. Björnsson, E. S. // *New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 381. – №. 3. – P. 264-273. <https://doi.org/10.1056/nejmra1816149>
78. Hsu, R. J. The role of cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infections/ R. J. Hsu, W. C. Yu, G.R. Peng [et al.]. // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 832394. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.832394>
79. Ji, D. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study/ D. Ji, E. Qin, J. Xu [et al.]. // *Journal of hepatology*. – 2020. – Vol. 73. – №. 2. – P. 451-453. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.044>
80. Jiang, S. Liver Injury in Critically Ill and Non-critically Ill COVID-19 Patients: A Multicenter, Retrospective, Observational Study/S. Jiang, R. Wang, L. Li, [et al.].

//Frontiers in medicine. – 2020. – Vol. 7. – P. 347.  
<https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00347>

81. Jiao, J. Core policies disparity response to COVID-19 among BRICS countries/ J. Jiao, L. Shi, Y. Zhang [et al.]. //International journal for equity in health. – 2022. – Vol. 21. – №. 1. – P. 9.
82. Jothimani, D. COVID-19 and the liver/ D. Jothimani, R. Venugopal, M. F. Abedin [et al.]. //Journal of hepatology. – 2020. – Vol. 73. – №. 5. – P. 1231-1240.  
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.006>
83. Kastrati, K. A systematic literature review informing the consensus statement on efficacy and safety of pharmacological treatment with interleukin-6 pathway inhibition with biological DMARDs in immune-mediated inflammatory diseases/ K. Kastrati, D. Aletaha, G.R. Burmester [et al.]. //RMD open. – 2022. – Vol. 8. – №. 2. – P. e002359. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002359>
84. Kim, J. S. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19/ J. S. Kim, J. Y. Lee, J. W. Yang [et al.]. //Theranostics. – 2021. – Vol. 11. – №. 1. – P. 316. <https://doi.org/10.7150/thno.49713>
85. Kobayashi, T. Epidemiology and Management of Drug-induced Liver Injury: Importance of the Updated RUCAM/ T. Kobayashi, M. Iwaki, A. Nogami, M. Yoneda //Journal of Clinical and Translational Hepatology. – 2023. – Vol. 11. – №. 5. – P. 1239. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2022.000675>
86. Kulkarni, A.V. Efficacy and safety of obeticholic acid in liver disease—A systematic review and meta-analysis/ A.V. Kulkarni, H. V. Tevethia, J. P. Arab [et al.]. //Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. – 2021. – Vol. 45. – №. 3. – P. 101675. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101675>
87. Kumar, P. Favipiravir-induced liver injury in patients with coronavirus disease 2019/ P. Kumar, A. Kulkarni, M. Sharma [et al.]. //Journal of clinical and translational hepatology. – 2021. – Vol. 9. – №. 2. – P. 276.  
<https://doi.org/10.14218/JCTH.2021.00011>
88. Larsen, F. S. Liver support systems and liver transplantation in acute liver failure/ F.S. Larsen, F. Saliba//Liver International. – 2025. – Vol. 45. – №. 3. – P. e15633.

89. Lee, C. Clinical experience with use of remdesivir in the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: A case series/ C. Lee, Y.M. Ahn, K. Byeon [et al.]. //Infection & chemotherapy. – 2020. – Vol. 52. – №. 3. – P. 369. <https://doi.org/10.3947/ic.2020.52.3.369>
90. Leegwater, E. Drug-induced liver injury in a patient with coronavirus disease 2019: potential interaction of remdesivir with P-glycoprotein inhibitors/ E. Leegwater, A. Strik, E.B. Wilms [et al.]. //Clinical Infectious Diseases. – 2021. – Vol. 72. – №. 7. – P. 1256-1258.
91. Lescure, F. X. Sarilumab in patients admitted to hospital with severe or critical COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial/ F. X. Lescure, H. Honda, R. A. Fowler [et al.]. //The Lancet Respiratory Medicine. – 2021. – Vol. 9. – №. 5. – P. 522-532. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00099-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00099-0)
92. Li, C. Overview of the pathogenesis of COVID 19 (Review)/ C. Li, Q. He, H. Qian, J. Liu, //Experimental and therapeutic medicine. – 2021. – Vol. 22. – №. 3. – P. 1011. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10444>
93. Li, P. COVID-19-associated liver injury: Clinical characteristics, pathophysiological mechanisms and treatment management/ P. Li, Y. Liu, Z. Cheng [et al.]. //Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2022. – Vol. 154. – P. 113568
94. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
95. Lomakin, N. V. The efficacy and safety of levilimab in severely ill COVID-19 patients not requiring mechanical ventilation: results of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled phase III CORONA clinical study/ N. V. Lomakin, B. A. Bakirov, D. N. Protsenko [et al.]. //Inflammation Research. – 2021. – Vol. 70. – №. 10. – P. 1233-1246. <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01507-5>
96. Lory, P. Safety profile of the lopinavir/ritonavir combination before and during the SARS-CoV-2 pandemic/ P. Lory, S. Combret, J. Michot [et al.]. //Therapies.

- 2023. – Vol. 78. – №. 4. – P. 419-425.  
<https://doi.org/10.1016/j.therap.2022.10.066>
97. Ma, J. Hepatotoxicity of Antibiotics and Antifungals and Their Safe Use in Hepatic Impairment/ J. Ma, E. S. Björnsson, N. Chalasani //Seminars in Liver Disease. – Thieme Medical Publishers, Inc., 2024. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1787062>
98. Maria, V. A. J. Development and Validation of a Clinical Scale for the Diagnosis of Drug-Induced Hepatitis/ V. A. J. Maria, R. M. M. Victorino //Hepatology. – 1997. – Vol. 26. – №. 3. – P. 664-669.
99. Mehta, P. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression/ P. Mehta, D.F. McAuley, M. Brown [et al.]. //The lancet. – 2020. – Vol. 395. – №. 10229. – P. 1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
100. MERS outbreaks | MERS-CoV | Health topics / WHO EMRO. <https://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html>
101. Muhović, D. First case of drug-induced liver injury associated with the use of tocilizumab in a patient with COVID-19/ D. Muhović, J. Bojović, A. Bulatović [et al.]. //Liver International. – 2020. – Vol. 40. – №. 8. – P. 1901-1905. <https://doi.org/10.1111/liv.14516>
102. Nardo, A. D. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19/ A.D. Nardo, M. Schneeweiss-Gleixner, M. Bakail [et al.]. //Liver International. – 2021. – Vol. 41. – №. 1. – P. 20-32. <https://doi.org/10.1111/liv.14730>
103. Nasir, N., Insight into COVID-19 associated liver injury: Mechanisms, evaluation, and clinical implications/ N. Nasir, I. Khanum, K. Habib [et al.]. //Hepatology Forum. – 2024. – Vol. 5. – №. 3. – P. 139. <https://doi.org/10.14744/hf.2023.2023.0025>
104. Park, J. H. Prevalence and clinical characteristics of antibiotics associated drug induced liver injury/ J. H. Park, S. Hong, D.W. Jun[et al.]. //Annals of translational medicine. – 2021. – Vol. 9. – №. 8. – P. 642. <https://doi.org/10.21037/atm-20-5144>

105. Patel, V. S. Ursodeoxycholic Acid's Effectiveness in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis/ V. S. Patel, S. F. Mahmood, K. H. Bhatt [et al.]. //Euroasian journal of hepatogastroenterology. – 2024. – Vol. 14. – №. 1. – P. 92-98. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10018-1434>
106. Pazgan-Simon, M. Liver Injury in Patients with COVID-19 without Underlying Liver Disease/ M. Pazgan-Simon, S. Serafińska, M. Kukla [et al.]. //Journal of clinical medicine. – 2022. – Vol. 11. – №. 2. – P. 308. <https://doi.org/10.3390/jcm11020308>
107. Pesti, A. Liver alterations and detection of SARS-CoV-2 RNA and proteins in COVID-19 autopsies/ A. Pesti, K. Danics, T. Glasz [et al.]. //Geroscience. – 2023. – Vol. 45. – №. 2. – P. 1015-1031. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00700-6>
108. Phipps, M. M. Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large U.S. Cohort/ M. M. Phipps, L. H. Barraza, E.D. Lasota [et al.]. //Hepatology. – 2020. – Vol. 72. – №. 3. – P. 807-817. <https://doi.org/10.1002/hep.31404/supinfo>
109. Rabaan, A. A. SARS-CoV-2 infection and multi-organ system damage: A review/ A. A. Rabaan, S. Smajlović, H. Tombuloglu [et al.]. //Biomolecules and Biomedicine. – 2023. – Vol. 23. – №. 1. – P. 37. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2022.7762>
110. Ramachandran, A., Jaeschke, H. Mitochondria in Acetaminophen-Induced Liver Injury and Recovery: A Concise Review/ A. Ramachandran, H. Jaeschke //Livers. – 2023. – Vol. 3. – №. 2. – P. 219-231. <https://doi.org/10.3390/livers3020014>
111. Remdesivir. (2022, Feb 3). LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564049/>
112. Rodal Canales, F. J. Interaction of Spike protein and lipid membrane of SARS-CoV-2 with Ursodeoxycholic acid, an in-silico analysis/ F. J. Rodal Canales, L. Pérez-Campos Mayoral, M. T. Hernández-Huerta [et al.]. //Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11. – №. 1. – P. 22288. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01705-5>

113. Rodriguez-Espada, A. Histopathological impact of SARS-CoV-2 on the liver: Cellular damage and long-term complications/ A. Rodriguez-Espada, M. Salgado-de la Mora, B. M. Rodriguez-Paniagua //World Journal of Gastroenterology. – 2024. – Vol. 30. – №. [et al.]. 22. – P. 2866. <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i22.2866>
114. Rojas, M. Cholangiopathy as part of post-COVID syndrome/ M. Rojas, Y. Rodríguez, E. Zapata [et al.]. //Journal of translational autoimmunity. – 2021. – Vol. 4. – P. 100116. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100116>
115. Saceleanu V. SARS-COV-2–the pandemic of the XXI century, clinical manifestations–neurological implications/ V. Saceleanu, M. S. Moreanu, R. A. Covache-Busuioc [et al.]. //Journal of Medicine and Life. – 2022. – Vol. 15. – №. 3. – P. 319. <https://doi.org/10.25122/jml-2020-0151>
116. Saigal, S. Ademetionine in patients with liver disease: A review/ S. Saigal, D. Kapoor, D. S. Roy // International Journal of Research in Medical Sciences. - 2019. - T.7. - №6. - P.2482. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20192550>
117. Sainz-Gil, M. Hydroxychloroquine safety, comparison between no Covid-19 and Covid-19 patients/ M. Sainz-Gil, N. Merino, V. Velasco[et al.]. //Authorea Preprints. – 2024. <https://doi.org/10.22541/au.170668018.85297586/v1>
118. Saleh A. K. Exploring drug-induced liver injury: comprehensive insights into mechanisms and management of hepatotoxic agents/ A. K Saleh, T. A. El-Masry, A. H. El-Kadem [et al.]. //Future Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2025. – Vol. 11. – №. 1. – P. 38. <https://doi.org/10.1186/s43094-025-00788-5>
119. Schrezenmeier, E., Dörner, T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology/ E. Schrezenmeier, T. Dörner //Nature Reviews Rheumatology. – 2020. –Vol. 16. – №. 3. – P. 155-166. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>
120. Sipos, M. Second-generation cephalosporins-associated drug-induced liver disease: A study in vigibase with a focus on the elderly/ M. Sipos, A. Farcas, D. C. Leucuta, [et al.]. //Pharmaceuticals. – 2021. – Vol. 14. – №. 5. – P. 441. <https://doi.org/10.3390/ph14050441>

121. Sivapalasingam, S. Efficacy and Safety of Sarilumab in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019: A Randomized Clinical Trial/S. Sivapalasingam, D. J. Lederer, R. Bhore [et al.]. //Clinical Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 75. – №. 1. – P. e380-e388. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac153>
122. Sodeifian, F. Drug-Induced Liver Injury in COVID-19 Patients: A Systematic Review / F. Sodeifian, Z.S. Seyedalhosseini, N. Kian [et al.]. // Frontiers in medicine. – 2021. – Vol.8. – P.731436. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.731436>
123. Subramanian, S. Merit of an ursodeoxycholic acid clinical trial in COVID-19 patients/ S. Subramanian, T. Iles, S. Ikramuddin, C.J. Steer //Vaccines. – 2020. – Vol. 8. – №. 2. – P. 320. <https://doi.org/10.3390/vaccines8020320>
124. Takahashi, T. Pharmacogenomics of COVID-19 therapies/ T. Takahashi, J. A. Luzum, M. R. Nicol, P. A. Jacobson //NPJ genomic medicine. – 2020. – Vol. 5. – №. 1. – P. 35. <https://doi.org/10.1038/s41525-020-00143-y>
125. Tang, H. Drug-induced liver injury associated with lopinavir-ritonavir in patients with COVID-19: a disproportionality analysis of U.S. food and drug administration adverse event reporting system (FAERS) data/ H. Tang, L. Zhou, X. Li [et al.]. //International journal of clinical pharmacy. – 2021. – Vol. 43. – №. 4. – P. 1116-1122. <https://doi.org/10.1007/s11096-021-01311-5>
126. TAS, H. G. Potential Association of Favipiravir with Enhanced Ischemia/Reperfusion Injury in Rat Liver Tissue/ H.G. TAS, N.G. Kuyruklyildiz, S. Zirh [et al.]/Lat. Am. J. Pharm. – 2024. – Vol. 43. – №. 10. – P. 2169-2176.
127. Teschke, R. Idiosyncratic drug-induced liver injury (DILI) and herb-induced liver injury (HILI): Diagnostic algorithm based on the quantitative Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM)/ R. Teschke, G. Danan //Diagnostics. – 2021. – Vol.11. – №.3. – P. 458 <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030458>
128. Teschke, R. Liver Injury in COVID-19 Patients with Drugs as Causatives: A Systematic Review of 996 DILI Cases Published 2020/2021 Based on RUCAM as Causality Assessment Method/ R. Teschke, N. Méndez-Sánchez, A. Eickhoff

- //International journal of molecular sciences. – 2022. – Vol. 23. – №. 9. – P. 4828.  
<https://doi.org/10.3390/ijms23094828>
129. Tiwari, P. Long Term Treatment of Corticosteroids May Cause Hepatotoxicity and Oxidative Damage: A Case Controlled Study/ P. Tiwari, N. Singh, B. Sharma//Indian Journal of Clinical Biochemistry. – 2024. – Vol. 39. – №. 2. – P. 179-187. <https://doi.org/10.1007/s12291-023-01127-2>
130. Tocilizumab. (2021, May 11). LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548243/>
131. Touafchia, A. Serious bradycardia and remdesivir for coronavirus 2019 (COVID-19): A new safety concerns/ A. Touafchia, H. Bagheri, D. Carrié [et al.]. //Clinical Microbiology and Infection. – 2021. – Vol.27. – №.5. – P.791.e5-791.e8.<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.02.013>
132. Valenti, L. Definition of Healthy Ranges for Alanine Aminotransferase Levels: A 2021 Update. / L. Valenti, S. Pelusi, C. Bianco [et al.] //Hepatology communications. – 2021. Vol. 5. – №. 11. – P. 1824-1832. <https://doi.org/10.1002/hep4.1794>
133. Van Laar, S. A. Liver and kidney function in patients with Covid-19 treated with remdesivir/ S.A. Van Laar, M.G. J. de Boer, K.B. Gombert-Handoko [et al.]. //British journal of clinical pharmacology. – 2021. – Vol. 87. – №. 11. – P. 4450-4454. <https://doi.org/10.1111/bcp.14831>.
134. Varga, Z. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19/ Z. Varga, A.J. Flammer, P. Steiger [et al.]. //The Lancet. – 2020. – Vol. 395. – №. 10234. – P. 1417-1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
135. Vaughn, V. M. Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Coinfection in Patients Hospitalized with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multi-hospital Cohort Study/ V.M. Vaughn, T.N. Gandhi, L.A. Petty [et al.]. //Clinical infectious disease. – 2021. – Vol. 72. – №. 10. – P. e533-e541. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1239>

136. Velasco-González, V. Hydroxychloroquine and potential drug interactions in older adults/ V. Velasco-González, A. Fernández-Araque, M. Sainz-Gil [et al.]. //Archivos de bronconeumologia. – 2020. – Vol. 56. – №. 10. – P. 679. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.06.001>
137. Vitiello, A. The risks of liver injury in COVID-19 patients and pharmacological management to reduce or prevent the damage induced/A. Vitiello, R. La Porta, V. D’Aiuto, F. Ferrara //Egyptian Liver Journal. – 2021. – Vol. 11. – P. 1-6. <https://doi.org/10.1186/s43066-021-00082-y>
138. Walayat, S. Role of N-acetylcysteine in non-acetaminophen-related acute liver failure: An updated meta-analysis and systematic review / S. Walayat, H. Shoaib, M. Asghar [et al.]. // Annals of Gastroenterology. - 2021. - Vol. 34. - № 2. - P. 235–240. <https://doi.org/10.20524/aog.2021.0571>
139. Wang, M. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro/ M. Wang, R. Cao, L. Zhang [et al.]. // Cell Research. - 2020. - Vol. 30. - № 3. - P. 269–271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
140. Wang, P. Single-dose rituximab plus glucocorticoid versus cyclophosphamide plus glucocorticoid in patients with newly diagnosed acquired hemophilia A: A multicenter, open-label, randomized noninferiority trial/ P. Wang, R. Zhou, F. Xue [et al.]. // American Journal of Hematology. - 2024. - Vol. 99. - № 1. - P. 28–37. <https://doi.org/10.1002/ajh.27128>
141. Wang, Y. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial/ Y. Wang, D. Zhang, G. Du [et al.]. // The Lancet. - 2020. - T.395. - №10236. - P.1569–1578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
142. Wang, Y. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19/ Y. Wang, S. Liu, H. Liu [et al.]. // Journal of Hepatology. - 2020. - T. 73. - № 4. - P. 807–816. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.05.002>

143. Won, T. Endothelial thrombomodulin downregulation caused by hypoxia contributes to severe infiltration and coagulopathy in COVID-19 patient lungs/ T. Won, M.K. Wood, D.M. Hughes [et al.]. //EBioMedicine. – 2022. – Vol. 75.
144. Wong, L. Y. R. Immune dysregulation and immunopathology induced by SARS-CoV-2 and related coronaviruses—are we our own worst enemy? / L. Y. R. Wong, S. Perlman // Nature Reviews Immunology. - 2022. - Vol. 22. - № 1. - P. 47-56. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00656-2>
145. Xie, H. Clinical characteristics of non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: a retrospective study/ H. Xie, J. Zhao, N. Lian [et al.]. // Liver Int. - 2020. - T. 40. - № 6. - P. 1321–6. <https://doi.org/10.1111/liv.14449>
146. Xu, X. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab/ X. Xu, M. Han, T. Li [et al.]. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. - 2020. - Vol. 117. - № 20. - P. 10970–10975. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>
147. Yadav, D.K. Involvement of liver in COVID-19: systematic review and meta-analysis/ D.K. Yadav, A. Singh, Q. Zhang [et al.]. // Gut. - 2021. - Vol. 70. - № 4. - P. 807–9. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322072>
148. Yamazaki, S. Suspected cholestatic liver injury induced by favipiravir in a patient with COVID-19/ S. Yamazaki, T. Suzuki, M. Sayama [et al.]. // Journal of Infection and Chemotherapy. - 2021. - Vol. 27. - № 2. - P. 390–392. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.12.021>
149. Yang, K., Severe Cholestatic Drug-Induced Liver Injury with Cephalosporin Use/ K. Yang, T. Moga, N.S. Nallapeta [et al.]. // Cureus. – 2022. – Vol. 14. – №. 12. <https://doi.org/10.7759/cureus.32262>
150. Yao, X., In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/ X.Yao, F. Ye, M. Zhang [et al.]. // Clinical Infectious Diseases. - 2020. - Vol. 71. - № 15. - P. 732–739. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237>

151. Ye, C. Glucocorticoid Treatment Strategies in Liver Failure/ C. Ye, W. Li, L. Li, K. Zhang // *Frontiers in Immunology*. - 2022. - Vol.13. - <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.846091>
152. Zampino, R. Liver injury in remdesivir-treated COVID-19 patients/ R. Zampino, F Mele, L.L. Florio [et al.]. // *Hepatology International*. - 2020. - Vol. 14. - № 5. - P. 881–883. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10077-3>
153. Zhan, K. Risk factors in patients with COVID-19 developing severe liver injury during hospitalization/ K. Zhan, S. Liao, J. Li [et al.]. // *Gut*. - 2021. - Vol. 70. - № 3. - P. 628–629. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321913>
154. Zhao, C. L. Pathological findings in the postmortem liver of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)/ C. L. Zhao, A Rapkiewicz, M. Maghsoodi-Deerwester [et al.]. // *Human Pathology*. - 2021. - Vol. 109. - P. 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.11.015>
155. Zhao, S. W. Liver injury in COVID-19: Clinical features, potential mechanisms, risk factors and clinical treatments/ S. W. Zhao, Y.M. Li, Y.L. Li, C Su // *World Journal of Gastroenterology*. - 2023. - Vol. 29. - № 2. - P.241–256. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i2.241>
156. Zhu, Z. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19/ Z. Zhu, Z. Lu, T. Xu, [et al.]. // *Journal of Infection*. - 2020. - T. 81. - № 1. - P.e21–e23. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.060>

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение №1

#### *Обновленная шкала RUCAM (2016).<sup>51</sup>*

#### *А. Шкала RUCAM для гепатоцеллюлярного повреждения*

| Признаки гепатоцеллюлярного поражения печени   | Балл  | Результат   |
|--|---|---|
| <p><i>1. Временной интервал между началом приёма ЛС/РС* и началом реакции:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5–90 (повторное назначение: 1–15 дней);</li> <li>• 90 (повторное назначение: &gt;15 дней).</li> </ul> <p><i>Альтернативно: время начала от прекращения ЛС/РС;</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤15 дней (исключение для медленно метаболизирующих веществ: &gt;15 дней).</li> </ul>  | <p>+2</p> <p>+1</p> <p>+1</p>   | <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p>   |
| <p><i>2. Изменение уровня АЛТ после прекращения приёма ЛС/РС. Процент различий между пиком АЛТ и ВПН:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• снижение ≥50 % за 8 дней;</li> <li>• снижение ≥50 % за 30 дней;</li> <li>• нет данных, персистенция, увеличение или дальнейшее использование ЛС/РС;</li> <li>• снижение ≥50 % после 30 дней;</li> <li>• снижение &lt;50 % после 30 дней или повторное повышение</li> </ul>  | <p>+3</p> <p>+2</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>-2</p>   | <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> |
| <p><i>3. Факторы риска:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• употребление алкоголя (текущее, в алкогольных единицах в день, &gt;2 для женщин, &gt;3 для мужчин);</li> <li>• употребление алкоголя (текущее в алкогольных единицах в день: ≤2 для женщин, ≤3 для мужчин);</li> <li>• возраст ≥55 лет;</li> <li>• возраст &lt;55 лет.</li> </ul>   | <p>+1</p> <p>0</p> <p>+1</p> <p>0</p>   | <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p>                                 |
| <p><i>4. Сопутствующие ЛС/РС:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• нет или нет данных;</li> <li>• сопутствующий приём ЛС/РС, не связанный с началом реакции;</li> <li>• сопутствующий приём ЛС/РС, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП;</li> <li>• сопутствующий приём ЛС/РС, известного как гепатотоксин, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП. Наличие данного признака отменяет предыдущие баллы, набранные в этом пункте;</li> <li>• сопутствующий приём ЛС/РС с доказанной ролью в этом случае (положительная реакция на повторное назначение или подтверждение тестами).</li> </ul> | <p>0</p> <p>0</p> <p>-1</p> <p>-2</p> <p>-3</p>   | <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> |
| <p><i>5. Поиск альтернативных причин.</i></p> <p><u>Группа I (7 причин):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• инфекция вирусом гепатита А (HAV): анти-HAV-IgM;</li> <li>• гепатобилиарная сонография / цветная доплеровская</li> </ul>   | <p>Отметить, если результат отрицательный</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p> | <p>Отметить, если не выполнено</p> <p><input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/></p>  |

<sup>51</sup> Ивашкин В. Т. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29. – №. 1. – С. 85–115.

|   |                          |                          |
|---|--------------------------|--------------------------|
| сонография;   |                          |                          |
| • инфекция вирусом гепатита С (HCV): анти-HCV, HCV-РНК;   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • инфекция вирусом гепатита Е: анти-HEV-IgM, анти-HEV-IgG, HEV-РНК;   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • гепатобилиарная сонография / цветная доплеровская сонография сосудов печени / эндосонография / компьютерная томография / магнитно-резонансная томография;   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • алкоголизм (АСТ/АЛТ $\geq 2$ );   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • острый недавний случай гипотензии (в особенности при наличии заболевания сердца как основного заболевания).   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <u>Группа II (5 причин):</u>  |                          |                          |
| • осложнения основного заболевания (-ий), таких как сепсис, метастатическая злокачественная опухоль печени, аутоиммунный гепатит, хронический гепатит В или С, первичный билиарный холангит или склерозирующий холангит, генетические заболевания печени; | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • инфекция, обнаруживаемая с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР*):  |                          |                          |
| • цитомегаловирус — CMV (анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG);   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • вирус Эпштейна — Барр — EBV (анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG);   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • вирус простого герпеса — HSV (анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG);  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • вирус Varicella zoster (ветряной оспы) — VZV (анти-VZV-IgM, анти-VZV-IgG).  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <u>Оценка групп I и II:</u>   |                          |                          |
| • все причины из групп I и II обоснованно исключены;  | +2                       | <input type="checkbox"/> |
| • обоснованно исключены 7 причин из группы I;   | +1                       | <input type="checkbox"/> |
| • обоснованно исключены 6 или 5 причин из группы I;   | 0                        | <input type="checkbox"/> |
| • обоснованно исключены менее чем 5 причин из группы I;   | -2                       | <input type="checkbox"/> |
| • альтернативная причина высоковероятна.  | -3                       | <input type="checkbox"/> |
| <i>6. Предшествующая гепатотоксичность ЛС/РС:</i>   |                          |                          |
| • реакция маркирована в инструкции к продукту;  | +2                       | <input type="checkbox"/> |
| • реакция опубликована, но не маркирована в инструкции;   | +1                       | <input type="checkbox"/> |
| • реакция неизвестна.   | 0                        | <input type="checkbox"/> |
| <i>7. Ответ на непреднамеренное повторное воздействие</i>   |                          |                          |
| • удвоение АЛТ после приёма только одного ЛС/РС, при условии АЛТ <5 ВПН перед повторным воздействием;   | +3                       | <input type="checkbox"/> |
| • удвоение АЛТ после приёма ЛС/РС, данного во время уже текущей первичной реакции;  | +1                       | <input type="checkbox"/> |
| • повышение АЛТ, но менее чем пределы для подобных состояний при первом назначении;   | -2                       | <input type="checkbox"/> |
| • другие ситуации.  | 0                        | <input type="checkbox"/> |
| <b>Общий балл для случая</b>  |                          |                          |

\*ЛС — лекарственное средство; РС — растительное (фитотерапевтическое) средство; \*\*ПЦР — полимеразная цепная реакция.

*Оценка по шкале RUCAM.* Суммарная оценка и классификация причинно-следственной связи:  $\leq 0$  баллов — исключено; 1–2 балла — маловероятно; 3–5 баллов — возможно; 6–8 баллов — вероятно;  $\geq 9$  баллов — с высокой степенью вероятности.