

Стеатогепатиты смешанного генеза: больше вопросов, чем ответов (часть 2)

К.Л. Райхельсон[✉], Э.А. Кондрашина, Е.В. Пазенко

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В обзоре обсуждаются эпидемиологические и патогенетические аспекты сочетания стеатогепатитов (СГ) смешанного генеза, обусловленных неалкогольной жировой болезнью печени (метаболически ассоциированная жировая болезнь печени), алкогольной болезнью печени, лекарственным поражением печени. Проанализированы патогенетические механизмы взаимноотягчающего влияния этиологических факторов. Лекарственные средства могут вызывать стеатоз и СГ, а также способствовать прогрессирующему течению уже имеющегося СГ, прежде всего метаболического характера. Рассмотрены вопросы взаимодействия патогенетических факторов, особенности диагностики и перспективные возможности патогенетического и симптоматического лечения. Основой терапии СГ смешанного генеза являются отмена гепатотоксических лекарственных препаратов и модификация образа жизни, в качестве медикаментозного лечения следует использовать препараты, показавшие свою эффективность при отдельных вариантах СГ (такие как адеметионин).

Ключевые слова: стеатогепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени, лекарственное поражение печени, адеметионин

Для цитирования: Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А., Пазенко Е.В. Стеатогепатиты смешанного генеза: больше вопросов, чем ответов (часть 2). Терапевтический архив. 2021; 93 (4): 516–520. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200755

REVIEW

Mixed steatohepatitis: more questions than answers (part 2)

Karina L. Raikhelson[✉], Elina A. Kondrashina, Ekaterina V. Pazenko

Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Abstract

In this review, we discussed the epidemiological and pathogenetic aspects of mixed steatohepatitis (SH), developed due to non-alcoholic fatty liver disease, metabolic associated fatty liver disease, drug-induced liver injury. We discussed the mechanisms of the mutually aggravating influence of etiological factors. Drugs can cause steatosis and SH, as well as contribute to the progressive course of existing SH, primarily of metabolic origin. The issues of interaction of pathogenetic factors, peculiarities of diagnostics and perspectives of pathogenetic and symptomatic treatment are considered. Therapy of mixed SH is based on avoidance of hepatotoxic drugs and lifestyle modification, medications with demonstrated efficacy (such as ademetionine) in certain SH might be used.

Keywords: steatohepatitis, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic associated fatty liver disease, drug-induced liver injury, ademetionine

For citation: Raikhelson KL, Kondrashina EA, Pazenko EV. Mixed steatohepatitis: more questions than answers (part 2). Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (4): 516–520. DOI: 10.26442/00403660.2021.04.200755

Введение

Термин «стеатогепатит» (СГ) используется для обозначения гетерогенной группы патологических изменений ткани печени различной этиологии, характеризующихся воспалительной инфильтрацией на фоне жировой дистрофии гепатоцитов, которые могут прогрессировать с развитием фиброза. Основными причинами их возникновения в западных странах являются алкоголь и ожирение [1, 2]. В первой части нашей статьи [3] мы рассматривали СГ сочетанной алкогольной и неалкогольной (метаболической) этиологии. Более редким этиологическим фактором развития СГ являются фармакологические агенты. Лекарственное поражение печени (ЛПП) может развиваться

и на фоне уже существующего СГ неалкогольного или алкогольного генеза.

Эпидемиология

Истинная распространенность ЛПП остается неизвестной из-за недостаточной регистрации врачами случаев ятрогенных заболеваний, но считается, что они составляют от 3 до 10% всех случаев развития нежелательных реакций на лекарственные средства (ЛС) [4–6]. Лекарственно-индуцированный стеатоз и/или лекарственный стеатогепатит (ЛСГ) рассматриваются как отдельные фенотипы ЛПП, они вызываются широким спектром ЛС и диагностируются почти в 2% случаев неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [6, 7]. ЛСГ является достаточно редким вариантом

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Райхельсон Карина Леонидовна – д.м.н., проф., Научно-клинический и образовательный центр гастроэнтерологии и гепатологии. Тел.: +7(911)911-01-43; e-mail: kraikhelson@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8821-6142

Кондрашина Элина Александровна – к.м.н., доц., Научно-клинический и образовательный центр гастроэнтерологии и гепатологии. ORCID: 0000-0002-0142-0264

Пазенко Екатерина Владимировна – мл. науч. сотр. Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии. ORCID: 0000-0002-7590-8932

[✉]Karina L. Raikhelson. E-mail: kraikhelson@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8821-6142

Elina A. Kondrashina. ORCID: 0000-0002-0142-0264

Ekaterina V. Pazenko. ORCID: 0000-0002-7590-8932

ЛПП и составляет менее 2% всех случаев. В то же время морфологические признаки стеатоза, не являющегося доминирующим патологическим изменением, выявляются в 1/4 случаев ЛПП, что может объясняться в том числе наличием фонового СГ другого генеза [8, 9].

Патогенез

ЛПП могут развиваться в форме стеатоза (микровезикулярный, макровезикулярный и фосфолипидоз) и СГ [7, 10].

А. Grieco и соавт. (2005 г.) [11] разделили ЛС, способные вызывать стеатоз и СГ, на 3 группы:

- 1) препараты, непосредственно вызывающие стеатоз и ЛСГ (например, амиодарон, пергексиллин);
- 2) препараты, активирующие латентный неалкогольный стеатогепатит – НАСГ (например, тамоксифен, фторурацил, иринотекан);
- 3) лекарства с описанными единичными случаями стеатоза/СГ (например, карбамазепин) [11, 12].

Важно отметить, что ЛСГ может иметь общие патогенетические пути с другими видами СГ.

Ряд ЛС (например, глюкокортикостероиды), вероятно, оказывают не гепатотоксическое, а опосредованное метаболическое действие, вызывая увеличение массы тела, усиливая резистентность к инсулину и формируя дислипидемию, и усугубляют развитие стеатоза/СГ за счет этих классических факторов риска НАЖБП [13, 14]. При этом именно медикаментозное воздействие может спровоцировать трансформацию стеатоза в СГ [15, 16].

На восприимчивость пациентов могут влиять индивидуальные фармакогенетические особенности и индуцированное фоновым заболеванием нарушение метаболизма ЛС [14, 17, 18]. При НАЖБП наблюдается подавление цитохрома 1A2 и уровня глутатиона, что может влиять на биотрансформацию лекарств [18].

В то же время предположение о связи заболевания печени со снижением метаболизма и клиренса ЛС в настоящее время не имеет убедительных доказательств [19].

Формирование лекарственно-индуцированного стеатоза в печени может быть следствием нарушения окисления митохондриальных жирных кислот при изменении активности митохондриальной дыхательной цепи, нарушении секреции липопротеинов очень низкой плотности, активации факторов транскрипции, участвующих в липогенезе печени (таких как SREBP-1c и PPAR-γ) [10]. Чаще всего обсуждается развитие лекарственного стеатоза как результата подавления β-окисления свободных жирных кислот [20, 21]. ЛС, которые могут нарушать окислительное фосфорилирование и дыхательную цепь, как правило, вызывают стеатоз и СГ [15, 22]. Как и при других СГ, в качестве ключевых звеньев патогенеза при ЛСГ рассматриваются: оксидативный стресс, повышение уровней активных форм кислорода и перекисного окисления жирных кислот. Данные процессы опосредованно через активацию клеток Купфера, индукцию ядерных сигналов с повышением продукции провоспалительных и профибротических цитокинов, инициацию апоптоза приводят к развитию воспаления и фиброза [16, 21].

Механизмы развития ЛСГ различаются в зависимости от причинного агента. В патогенезе СГ, обусловленного химиотерапевтическими препаратами, особое значение имеет индукция апоптоза реактивными формами кислорода, исходно направленная на гибель клеток опухоли [19]. Наиболее обсуждаемый препарат, вызывающий прогрессирующий СГ, – метотрексат – вызывает стресс эндоплазматического ретикулума и активацию цитокинов, опосредованные через гомоцистеин [23]. Гепатотоксичность амиодарона и тамоксифена частично обусловлена

повышением липогенеза в гепатоцитах, тамоксифен также индуцирует нарушения в выведении жирных кислот в составе липопротеинов очень низкой плотности [14, 24]. Пергексиллин, амиодарон и тамоксифен могут накапливаться в митохондриях и влиять на митохондриальную цепь переноса электронов и процессы β-окисления [14].

Взаимодействие этиопатогенетических факторов

Следует отметить, что НАЖБП и ассоциированные с ней метаболические заболевания, в меньшей степени алкогольная болезнь печени (АБП), рассматриваются как факторы риска развития ЛПП, вызванных рядом препаратов.

Так, ожирение и сахарный диабет (наряду с вирусными гепатитами и злоупотреблением алкоголем) являются факторами риска метотрексатиндуцированных ЛПП, а нарушение толерантности к глюкозе, диабет, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия – предикторами тамоксифениндуцированного поражения печени [19].

В проспективном многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 5408 итальянских женщин, убедительно показано, что тамоксифен связан с риском развития ЛСГ только у женщин с избыточной массой тела и ожирением, а также с признаками метаболического синдрома. При этом не наблюдалось продвинутых стадий заболевания печени [25]. Отмена тамоксифена сопровождается у большинства пациентов с СГ нормализацией лабораторных показателей состояния печени [26].

СГ, обусловленный приемом метотрексата, и его прогрессия (формирование фиброза и цирроза печени), по данным ряда исследований, ассоциированы с сахарным диабетом 2-го типа, избыточной массой тела и ожирением [27–29].

Ряд противоопухолевых средств (фторурацил, иринотекан) может привести к развитию СГ, особенно у пациентов с уже существующим стеатозом печени; риск его возникновения ассоциирован с ожирением [19].

Несомненно, пациентам с НАЖБП и метаболическими факторами риска следует назначать указанные препараты с особой осторожностью и при возможности рассматривать для лечения альтернативные средства [30, 31].

В отличие от НАЖБП имеется мало данных о том, что наличие фоновой АБП способствует развитию именно ЛСГ.

Только для ЛПП, ассоциированных с отдельными препаратами (изониазид, метотрексат и галотан), показана роль алкоголя как фактора риска их развития, эти средства обычно и вызывают ЛПП у лиц, злоупотребляющих алкоголем [32]. По другим данным, наиболее частая причина ЛПП у злоупотребляющих алкоголем – анаболические стероиды, но это скорее поведенческая ассоциация, чем патофизиологическая связь [33]. Из обсуждавшихся выше препаратов только метотрексат при алкогольном анамнезе ассоциирован с развитием СГ с прогрессирующим фиброзом и формированием цирроза.

Несмотря на расхожее мнение о более тяжелом течении ЛПП у лиц, исходно злоупотребляющих алкоголем, анализ данных американского регистра идиосинкразических ЛПП (DILIN) не выявил повышения частоты летальных исходов или трансплантации печени у таких пациентов [33]. Более того, любое употребление алкоголя в течение предшествующего года идентифицировано как отрицательный предиктор развития тяжелого ЛПП [34].

Тем не менее можно предполагать, что восстановление пациентов с фоновой АБП после идиосинкразических ЛПП может быть затруднено.

Вероятно, наличие поздних стадий любого СГ, приводящее к печеночно-клеточной недостаточности, может влиять на метаболизм ЛС, обеспечивая их гепатотоксичный эффект, но не имеет литературных данных, подтверждающих этот тезис.

Диагностика

Согласно существующим рекомендациям ЛПП является диагнозом исключения, требующим всестороннего обследования больного для выявления причины заболевания печени [7, 35]. Объем обследования индивидуален в каждом конкретном случае и должен основываться на имеющихся клинических рекомендациях. В тех случаях, когда предполагается развитие ЛПП при существующем фоновом заболевании печени (в том числе НАЖБП и АБП), основное значение будет иметь выявление причинно-следственных связей между ЛС и ухудшением процессов в печени [7]. С этой целью наиболее часто рекомендуется использование метода оценки причинности Roussel Uclaf (Roussel Uclaf Causality Assessment Method – RUCAM) [36, 37].

Для оценки влияния алкогольного этиологического фактора используются валидизированные опросники употребления алкоголя, в первую очередь разработанный и рекомендуемый Всемирной организацией здравоохранения опросник AUDIT [38].

При диагностике НАЖБП традиционно применялись критерии, основанные на инструментальном или гистологическом обнаружении признаков жировой инфильтрации печени и исключении алкогольного генеза поражения [1], но, вероятно, в ближайшие годы наиболее актуальными будут разработанные в 2020 г. критерии жировой болезни печени, ассоциированной с метаболической дисфункцией, которые включают: наличие ожирения, сахарного диабета и признаков сердечно-сосудистого риска [39].

Особую проблему составляет распознавание состояний, когда хроническое применение ряда ЛС приводит к переходу НАЖБП в прогрессирующий СГ (в первую очередь – прием метотрексата). У пациентов, получающих подобные препараты, в особенности с исходными метаболическими факторами риска, требуется регулярная оценка состояния печени, но, как она должна проводиться, точно не определено. Для мониторинга безопасности терапии метотрексатом некоторыми авторами предлагается выполнять транзиентную эластометрию 1 раз в 3 года (при показателях эластичности печени менее 7,5 кПа) и ежегодно (при больших значениях), а при превышении 9,5 кПа рассматривать вопрос проведения биопсии печени [40].

Лечение СГ

Залогом успешного лечения любого СГ является полное исключение или ограничение основного этиологического фактора: алиментарного, алкогольного или лекарственного [41, 42]. При развитии ЛПП, в том числе ЛСГ, главным лечебным мероприятием является отмена причинного агента. Положительная клиническая и лабораторная динамика после отмены ЛС – аргумент в пользу лекарственной этиологии СГ.

В случаях, когда ЛПП протекает на фоне ранее существовавшего СГ другого генеза, несомненно, следует придерживаться принципов лечения этих заболеваний. Так, безмедикаментозная терапия в виде модификации образа жизни и питания улучшает гистологические показатели и снижает риск прогрессирования НАЖБП до НАСГ и, следовательно, является эффективной у пациентов с НАЖБП

и ранним НАСГ [1, 43–46]. Допустимость употребления небольших доз алкоголя остается спорной при НАЖБП, но алкоголь однозначно не рекомендуется при наличии АБП [1, 7, 41, 42, 47].

Для отдаленного прогноза пациента с метаболической дисфункцией применение ЛС, способных ухудшить течение имеющегося НАСГ, представляет потенциальный риск. Европейские рекомендации по лечению ЛПП гласят, что амиодарон, метотрексат, тамоксифен, фторурацил и иринотекан следует рассматривать в качестве факторов риска развития СГ и решения о продолжении или отмене препаратов должны быть основаны на оценке баланса между преимуществами лечения и риском прогрессирования заболевания печени [19].

Основные проблемы возникают, если препарат назначается по жизненным показаниям и ему нет альтернативы [7, 35]. В этих случаях, несомненно, должна обсуждаться гепатопротективная терапия. Другими показаниями к назначению гепатопротекторов является тяжесть ЛПП или их медленное разрешение.

Однако доказательная база по медикаментозной терапии ЛПП весьма скудна, это связано с непредсказуемостью и относительной редкостью идиосинкразических реакций на отдельные ЛС, делающими невозможным проведение рандомизированных исследований. Эффективность отдельных препаратов (карнитина, адеметионина и др.) показана для случаев, когда причинный агент вызывает ЛПП с высокой частотой, например при отравлении парацетамолом (N-ацетилцистеин) или полихимиотерапии [48–50]. Так, наблюдательные и интервенционные исследования демонстрируют протективный эффект адеметионина против ЛПП, индуцированных полихимиотерапией онкологических заболеваний, выражавшийся не только в улучшении биохимических показателей состояния печени после 7–14 дней терапии, но и в снижении потребности в модификации противоопухолевого курса [50–52]. Но нам не удалось обнаружить работ, посвященных лечению ЛПП, протекающего именно с фенотипом ЛСГ.

Эффективность ряда препаратов, используемых для лечения НАСГ (таких как витамин Е и пиоглитазон), не изучалась при ЛСГ. Можно предполагать, что при ЛСГ, развивающемся на фоне исходного СГ другого генеза, следует выбирать препараты, используемые в лечении НАЖБП и АБП. Так, для адеметионина (Гептрал®) плацебо-контролируемым рандомизированным исследованием доказана эффективность при компенсированном и субкомпенсированном алкогольном циррозе печени в виде снижения летальных исходов и потребности в трансплантации печени [53]. В ряде открытых протоколов отмечены позитивные лабораторные (снижение гипербилирубинемии, показателей цитолиза и холестаза) и клинические (уменьшение утомляемости и выраженности депрессии) эффекты при НАЖБП [54]. Плейотропность адеметионина, обусловленная множественными патогенетическими путями, задействованными при проведении заместительной терапии с применением данного препарата (влияние на антиоксидантную систему глутатиона, митохондриальную дисфункцию, цитокиновый профиль, участие в экспорте липидов из гепатоцита и др.), а также быстрое появление терапевтического эффекта уже через 7–14 дней лечения [54–56] позволяют рекомендовать Гептрал® для использования при ЛПП, в том числе протекающих на фоне других СГ.

Заключение

При выявлении причин СГ важно помнить о возможности его смешанного генеза, включая лекарственное происхождение. Первоочередной задачей лечения таких пациентов

являются устранение этиопатогенетических факторов и модификация образа жизни. При невозможности отмены ЛС лечение пациентов является проблематичным, медикаментозная терапия разработана недостаточно. Предполагается, что в таких случаях следует использовать препараты с доказанным протективным эффектом при отдельных вариантах СГ.

Конфликт интересов. К.Л. Райхельсон является спикером, участником совета экспертов и соисследователем клинических исследований компании ООО «Эбботт Лэбораториз». Э.А. Кондрашина является спикером компании ООО «Эбботт Лэбораториз».

Список сокращений

АБП – алкогольная болезнь печени
ЛПП – лекарственное поражение печени
ЛС – лекарственные средства
ЛСГ – лекарственный стеатогепатит

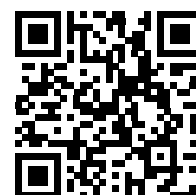
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
СГ – стеатогепатит

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
- Brar G, Tsukamoto H. Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: global perspective and emerging science. *J Gastroenterol.* 2019;54:218-25. doi: 10.1007/s00535-018-01542-w
- Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А., Пазенко Е.В. Стеатогепатиты смешанного генеза: больше вопросов, чем ответов (часть 1). *Терапевтический архив.* 2020;92(12):91-6 [Raikhelson KL, Kondrashina EA, Pazenko EV. Mixed steatohepatitis: more questions than answers (Part 1). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(12):91-6 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.12.200470
- Chalasanani NP, Chalasanani NP, Hayashi PH, et al. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(7):950-66. doi: 10.1038/ajg.2014.131
- Björnsson ES. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis.* 2014;34(2):115-22. doi: 10.1055/s-0034-1375953
- Переверзев А.П., Остроумова О.Д. Лекарственно-ассоциированная жировая болезнь печени. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2020;8(2):66-76 [Pereverzev AP, Ostroumova OD. Drug-induced fatty liver disease. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii.* 2020;8(2):66-76 (In Russ.)]. doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-2-66-76
- Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(1):85-115 [Ivashkin VT, Baranovsky AY, Raikhelson KL, et al. Drug-induced liver injuries (clinical guidelines for physicians). *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2019;29(1):85-115 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131
- Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology.* 2005;129(2):512-21. doi: 10.1053/j.gastro.2005.05.006
- Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology.* 2014;59(2):661-70. doi: 10.1002/hep.26709
- Satapathy SK, Kuwajima V, Nadelson J, et al. Drug-induced fatty liver disease: An overview of pathogenesis and management. *Ann Hepatol.* 2015;14(6):789-806. doi: 10.5604/16652681.1171749
- Grieco A, Forgione A, Miele L, et al. Fatty liver and drugs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2005;9(5):261-3.
- Grieco A, Alfei B, Rocco PDI, et al. Non-alcoholic steatohepatitis induced by carbamazepine and variegated porphyria. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:973-5.
- Elefsiniotis IS, Pantazis KD, Ilias A, et al. Tamoxifen induced hepatotoxicity in breast cancer patients with pre-existing liver steatosis: the role of glucose intolerance. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(6):593-8. doi: 10.1097/00042737-200406000-00013
- Rabinowich L, Shibolet O. Drug induced steatohepatitis: an uncommon culprit of a common disease. *BioMed Res Int.* 2015;2015:168905. doi: 10.1155/2015/168905
- Begrache K, Igoudjil A, Pessayre D, Fromenty B. Mitochondrial dysfunction in NASH: causes, consequences and possible means to prevent it. *Mitochondrion.* 2006;6:1-28. doi: 10.1016/j.mito.2005.10.004
- Pessayre D, Mansouri A, Berson A, Fromenty B. Mitochondrial involvement in drug-induced liver injury. *Handbook of Experimental Pharmacology.* 2010;196:311-65. doi: 10.1007/978-3-642-00663-0_11
- Belcastro V, D'Egidio C, Striano P, Verrotti A. Metabolic and endocrine effects of valproic acid chronic treatment. *Epilepsy Res.* 2013;107(1-2):1-8. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2013.08.016
- Merrell MD, Cherrington NJ. Drug metabolism alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Drug Metab Rev.* 2011;43(3):317-34. doi: 10.3109/03602532.2011.577781
- EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019;70(6):1222-61. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014
- Serviddio G, Bellanti F, Vendemiale G, Altomare E. Mitochondrial dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;5:233-44. doi: 10.1586/egh.11.11
- Begrache K, Massart J, Robin MA, et al. Drug-induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: mechanistic diversity and deleterious consequences for the liver. *J Hepatol.* 2011;54:773-94. doi: 10.1016/j.jhep.2010.11.006
- Labbe G, Pessayre D, Fromenty B. Drug-induced liver injury through mitochondrial dysfunction: mechanisms and detection during preclinical safety studies. *Fundam Clin Pharmacol.* 2008;22(4):335-53. doi: 10.1111/j.1472-8206.2008.00608
- Aithal GP. Hepatotoxicity related to antirheumatic drugs. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7:139-150. doi: 10.1038/nrrheum.2010.214
- Zhao F, Xie P, Jiang J, et al. The effect and mechanism of tamoxifen-induced hepatocyte steatosis in vitro. *Int J Mol Sci.* 2014;15(3):4019-30. doi: 10.3390/ijms15034019
- Bruno S, Maisonneuve P, Castellana P, et al. Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis: prospective study of 5408 women enrolled in Italian tamoxifen chemoprevention trial. *BMJ.* 2005;330:932. doi: 10.1136/bmj.38391.663287.E0
- Saphner T, Triest-Robertson S, Li H, Holzman P. The association of nonalcoholic steatohepatitis and tamoxifen in patients with breast cancer. *Cancer.* 2009;115(14):3189-95. doi: 10.1002/cncr.24374
- Dawwas MF, Aithal GP. End-stage methotrexate-related liver disease is rare and associated with features of the metabolic syndrome. *Aliment Pharmacol Therapeut.* 2014;40:938-48. doi: 10.1111/apt.12912
- Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol.* 2007;46:1111-8. doi: 10.1016/j.jhep.2007.01.024
- Laharie D, Seneschal J, Schaevebeke T, et al. Assessment of liver fibrosis with transient elastography and FibroTest in patients treated with methotrexate for chronic inflammatory diseases: a case-control study. *J Hepatol.* 2010;53:1035-40. doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.043

30. Kneeman JM, Misdrayi J, Corey KE. Secondary causes of nonalcoholic fatty liver disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012;5(3):199-207. doi: 10.1177/1756283X11430859
31. Schmajuk G, Miao Y, Yazdany J, et al. Identification of risk factors for elevated transaminases in methotrexate users through an electronic health record. *Arthritis Care Res*. 2014;66(8):1159-66. doi: 10.1002/acr.22294
32. Zimmerman HJ. Effects of alcohol on other hepatotoxins. *Alcohol Clin Exp Res*. 1986;10:3-15. doi: 10.1111/j.1530-0277.1986.tb05605
33. Dakhou L, Ghabril M, Gu J, et al. Heavy consumption of alcohol is not associated with worse outcomes in patients with idiosyncratic drug-induced liver injury compared to non-drinkers. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:722-9. doi: 10.1016/j.cgh.2017.12.036
34. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Drug Induced Liver Injury Network (DILIN) Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*. 2008;135(6):1924-34.e1-4. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.011
35. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;174(2):29-54 [Lazebnik LB, Golovanova EV, Hlynova OV, et al. Medicinal liver damage in adults. *Experimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2020;174(2):29-54 (In Russ.)]. doi: 10.3114/6/168-2-8658-ecg-174-2-29-54
36. Bénichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs: II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(11):1331-6. doi: 10.1016/0895-4356(93)90102-7
37. Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci*. 2016;17(1):14. doi: 10.3390/ijms17010014
38. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, et al. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption. II. *Addiction*. 1993;88:791-804.
39. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312
40. Cheng HS, Rademaker M. Monitoring methotrexate-induced liver fibrosis in patients with psoriasis: utility of transient elastography. *Psoriasis (Auckl)*. 2018;8:21-9. doi: 10.2147/PTT.S141629
41. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(6):20-40 [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2017;27(6):20-40 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40
42. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2018;69(1):154-81. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.018
43. Alkhoury N, Scott A. An update on the pharmacological treatment of nonalcoholic fatty liver disease: beyond lifestyle modifications. *Clin Liver Dis*. 2018;11(4):82-6. doi: 10.1002/cld.708
44. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;2:24-42 [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016;2:24-42 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
45. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149:367-78. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.005
46. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol*. 2017;67(4):829-46. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.016
47. Singal AK, Bataller R, Ahn J, et al. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(2):175-94. doi: 10.1038/ajg.2017.469
48. Woodhead JL, Howell BA, Yang Y, et al. An analysis of N-acetylcysteine treatment for acetaminophen overdose using a systems model of drug-induced liver injury. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;342(2):529-40. doi: 10.1124/jpet.112.192930
49. Russell S. Carnitine as an antidote for acute valproate toxicity in children. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19(2):206-10. doi: 10.1097/mop.0b013e32805e879a
50. Santini D, Vincenzi B, Massacesi C, et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. *Anticancer Res*. 2003;23(6D):5173-79.
51. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Зейналова П.А., и др. Окончательные результаты проспективной многоцентровой программы P12-717 (применение Гептрала при хронической болезни печени, обусловленной лекарственно-индуцированным поражением печени вследствие химиотерапии). *Вестник Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина РАМН*. 2016;27(2):142-56 [Snegovoy AV, Larionova VB, Zeynalova PA, et al. Final Results Prospective, Multicenter Program P12-717 (Same application in chronic liver disease, conditionality of drug-induced liver injury due to chemotherapy). *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RMN (Herald of Russian Oncological Research Center named after N.N. Blokhin)*. 2016;27(2):142-56 (In Russ.)].
52. Vincenzi B, Santini D, Frezza AM, et al. The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10(3):345-9. doi: 10.1517/14740338.2011.562888
53. Mato JM, Cámara J, Fernández de Paz J, et al. S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol*. 1999;30:1081-9. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80263-3
54. Saigal S, Kapoor D, Roy DS. Ademetionine in patients with liver disease: a review. *Int J Res Med Sci*. 2019;7(6):2482-93. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20192550
55. Noureddin M, Mato JM, Lu SC. Nonalcoholic fatty liver disease: Update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2015;240(6):809-20. doi: 10.1177/1535370215579161
56. Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol*. 2012;57(5):1097-109. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.041

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.03.2021



OMNIDOCTOR.RU