

<http://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-1-84-92>

Эноксапарин-индуцированная гепатотоксичность: клинические наблюдения и обзор литературы

Ю. Н. КРОВКО, А. В. ШМИГЕЛЬСКИЙ, А. Д. АХМЕДОВ, А. А. ШУЛЬГИНА, В. А. ЛУКШИН, Д. Ю. УСАЧЁВ

Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Низкомолекулярные гепарины, в частности эноксапарин, имеют широкий спектр показаний к применению, включая профилактику и лечение тромбоза глубоких вен. Назначая эноксапарин, любой практикующий врач помнит о возможности развития кровотечений или тромбоцитопении, однако мало кто осведомлен о таком побочном эффекте, как повышение уровня печеночных трансаминаз. В 2019 г. мы столкнулись с двумя случаями эноксапарин-индуцированной гепатотоксичности. В первом наблюдении женщине 40 лет был назначен эноксапарин в дозе 0,4 мл подкожно 2 раза в сутки в качестве мост-терапии для отмены варфарина перед плановым хирургическим вмешательством, во втором – мужчина 27 лет получал эноксапарин в дозе 0,4 мл подкожно 2 раза в сутки для профилактики тромбоза глубоких вен. У обоих пациентов отмечалось повышение уровня печеночных трансаминаз больше 3 верхних пределов нормы, что потребовало отмены препарата.

Ключевые слова: лекарственное повреждение печени, эноксапарин, низкомолекулярные гепарины, гепатотоксичность, тромбоз глубоких вен

Для цитирования: Кровко Ю. Н., Шмигельский А. В., Ахмедов А. Д., Шулгина А. А., Лукшин В. А., Усачёв Д. Ю. Эноксапарин-индуцированная гепатотоксичность: клинические наблюдения и обзор литературы // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 84-92. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-84-92

Enoxaparin-induced hepatotoxicity: clinical cases and literature review

YU. N. KROVKO, A. V. SHMIGELSKIY, A. D. AKHMEDOV, A. A. SHULGINA, V. A. LUKSHIN, D. YU. USACHEV

N. N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Moscow, Russia

ABSTRACT

Low molecular weight heparins, in particular enoxaparin, have a wide range of applications, including prevention and treatment of deep vein thrombosis. The most common adverse effects of these drugs are bleeding and thrombocytopenia, but a clinician should be aware of another less common but not less important adverse effect such as an elevated transaminase level. In 2019, we observed two cases of enoxaparin-induced hepatotoxicity. In the first one, enoxaparin 0.4 ml subcutaneously twice a day was prescribed to a 40-year-old woman as a bridge therapy to discontinue warfarin before elective surgery. In the second case, a 27-year-old man received enoxaparin 0.4 ml subcutaneously twice a day for the prevention of deep vein thrombosis. The elevation of transaminase level for more than 3 times above the norm was noted in both patients which required discontinuation of the drug.

Key words: drug-induced liver injury, enoxaparin, low molecular weight heparins, hepatotoxicity, deep vein thrombosis

For citations: Krovko Yu.N., Shmigelskiy A.V., Akhmedov A.D., Shulgina A.A., Lukshin V.A., Usachev D.Yu. Enoxaparin-induced hepatotoxicity: clinical cases and literature review. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 1, P. 84-92. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-1-84-92

Для корреспонденции:

Кровко Юлия Николаевна
E-mail: JuliaKrovko@yandex.ru

Correspondence:

Yulia N. Krovko
Email: JuliaKrovko@yandex.ru

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются продуктами деполимеризации нефракционированного гепарина (НФГ), молекулярная масса которых варьирует от 4 500 до 6 500 Да. По сравнению с НФГ, НМГ обладают большей анти-Ха и меньшей антитромбиновой активностью, поэтому они незначительно влияют на активированное частичное тромбопластиновое время и могут снижать риск развития кровотечений [12, 24]. Данный класс включает большое количество препаратов [23], из которых наиболее часто применяются эноксапарин, далтепарин и фраксипарин. НМГ широко используют для профилактики и лечения тромбоза глубоких вен с развитием тромбоза легочной артерии или без нее, а также для профилактики ишемических осложнений на фоне нестабильной стенокардии [15]. Несмотря на более высокую эффективность и безопасность, для НМГ характерны такие нежелательные лекарственные реакции, как кровотечения (1,5–2%) и тромбоцитопения (0,1%). Другой важной, но менее

известной нежелательной лекарственной реакцией является лекарственное повреждение печени (ЛПП), определяемое как повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 3 раза выше верхнего предела нормы (ВПН) и манифестирующее в виде гепатоцеллюлярного, холестатического и смешанного вариантов [16, 23]. ЛПП может разрешиться без дальнейших последствий либо стать угрозой для жизни пациента: гепатоцеллюлярный вариант в сочетании с желтухой приводит к развитию острой печеночной недостаточности с летальностью в 10–50% случаев [14]. Повышение уровня печеночных трансаминаз возможно не только на фоне терапии НФГ, но и НМГ [8]. Для определения характера повреждения печени используют отношение R, определяемое на основании показателей АЛТ, щелочной фосфатазы (ЩФ) и общего билирубина [11] (табл. 1). Диагностика ЛПП представляет определенные трудности, так как специфические симптомы и биомаркеры отсутствуют, а количество

Таблица 1. Типы ЛПП [17]

Table 1. Types of drug-induced liver injuries [17]

Тип поражения	Активность		R
	АЛТ	ЩФ	
Гепатоцеллюлярный	> 2 × ВПН	< ВПН	≥ 5
Холестатический	< ВПН	> 2 × ВПН	≤ 2
Смешанный	> 2 × ВПН	> 2 × ВПН	2–5

Примечание: R (отношение) = АЛТ (кратность ВПН) / ЩФ (кратность ВПН)

лекарственных средств (ЛС), способных вызвать подобную реакцию, огромно. С целью установить причинно-следственную связь между конкретным ЛС и развитием ЛПП разработаны специфические методы, например шкала RUCAM (the Roussel Uclaf Causality Assessment Method), впервые предложенная в 1993 г. и модифицированная в 2015 г. Каждый признак в ней оценивается в баллах, сумма которых позволяет исключить либо определить связь гепатотоксичности с конкретным препаратом как маловероятную (1–2 балла), возможную (3–5 баллов), вероятную (6–8 баллов) и высоковероятную (≥ 9 баллов) [9, 11, 27]. Лечение начинается с немедленной отмены подозреваемого препарата и в дальнейшем носит симптоматический характер. При развитии острой печеночной недостаточности только трансплантация печени позволяет добиться улучшения прогноза [5].

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка С. 40 лет, ИМТ 28 кг/м², обратилась с жалобами на онемение левой половины тела, периодическую слабость в левых конечностях и нечеткость речи. По данным спиральной компьютерной томографии головного мозга обнаружены признаки болезни мойя-мойя в стадии декомпенсации с высоким риском развития ишемического инсульта в бассейне правой средней мозговой артерии. После консультации хирурга назначена дата госпитализации для проведения планового

хирургического вмешательства – создания экстраинтракраниального сосудистого микроанастомоза в сочетании с энцефало-дуро-артерио-синангиозом. Из анамнеза известно, что с мая 2019 г. пациентка страдает железодефицитной анемией, по поводу которой постоянно принимает препараты железа, в 1999 г. перенесла протезирование митрального клапана, в связи с чем постоянно принимает варфарин (МНО = 2,0). За неделю до оперативного вмешательства варфарин был заменен эноксапарином в дозе 0,4 мл подкожно 2 раза в сутки. В день госпитализации, на 7-е сут приема эноксапарина, при прохождении предоперационного обследования выявлено повышение уровня АЛТ до 527 Ед/л, АСТ до 196 Ед/л и гамма-ГТ до 337 Ед/л (табл. 2). Пациентка не предъявляла жалоб, связанных с гепатобилиарной системой, не имела заболеваний печени в анамнезе, не злоупотребляла алкоголем или наркотическими веществами, и результаты биохимического анализа крови от 12 июля 2019 г. (за 10 дней до операции) находились в пределах референтных значений (АЛТ – 3 Ед/л, АСТ – 5 Ед/л, гамма-ГТ – 30 Ед/л). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) печени обнаружено увеличение ее размеров за счет левой доли. Результаты иммунологического исследования на наличие антител к ВИЧ-инфекции и вирусам гепатита В и С были отрицательными. Значение отношения R составило 18, что свидетельствует о гепатоцеллюлярном характере повреждения печени. По модифицированной шкале RUCAM общий балл для данного случая равен 11, т. е. высоковероятна связь эноксапарина с возникновением гепатотоксичности [11]. Спустя 11 дней терапии эноксапарином плановое оперативное вмешательство отменено, препарат заменен варфарином и пациентка выписана до нормализации уровня трансаминаз. В течение 2 мес. после отмены препарата уровень АЛТ, АСТ и гамма-ГТ снизился до 44, 25 и 145 Ед/л соответственно, хотя показатель гамма-ГТ все еще оставался повышенным. На фоне стабилизации уровня трансаминаз дата повтор-

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей пациентки № 1

Table 2. Changes in laboratory tests results of Patient 1

Показатель	Референтный интервал	Дни								
		12.07	22.07	23.07	24.07	23.09	30.09	08.11	11.11	12.11
Лекарственный препарат		Варфарин	Эноксапарин	Эноксапарин	Эноксапарин	Варфарин	Эноксапарин	Фраксипарин	Фраксипарин	Фраксипарин
АЛТ, Ед/л	< 49	3	527	445	383	44	150,2	–	87	54
АСТ, Ед/л	< 46	5	196	179	137	25	72,6	–	42	30
гамма-ГТ, Ед/л	< 50	33	337	305	283	145	209,3	–	138	101
Щелочная фосфатаза, Ед/л	70–390	139	–	234	–	309	152	–	–	–
Билирубин общий, мкмоль/л	< 21,0	19,1	12,1	10,4	11,4	13	–	–	12,3	11,3
МНО	–	–	1,04	–	–	–	–	1,86	1,15	1,18
R-отношение	–	–	18	–	–	–	8	–	–	–
Баллы RUCAM	–	–	11	–	–	–	–	–	–	–

ной госпитализации была назначена на 8 ноября и предпринята попытка перевода на эноксапарин, однако вновь наблюдалось повышение печеночных ферментов (АЛТ – 150,2 Ед/л, АСТ – 72,6 Ед/л, гамма-ГТ – 209,3 Ед/л). Мы предположили, что причиной может являться прием эноксапарина, поэтому он был отменен и пациентка вернулась к приему варфарина. Принято решение дождаться нормализации уровня аминотрансфераз, заменить эноксапарин другим препаратом из класса НМГ и оперировать сразу после окончания эффекта варфарина, достигнув целевого значения МНО (1,0–1,2). В день госпитализации больной отменен варфарин и назначен фраксипарин в дозе 0,3 мл п/к 2 раза в сутки. Спустя 4 дня терапии фраксипарином уровень АЛТ и АСТ практически вернулся к норме (87 и 42 Ед/л соответственно), однако уровень гамма-ГТ оставался повышенным – 138 Ед/л. Тем не менее к этому моменту действие варфарина закончилось, удалось добиться необходимого значения МНО (1,15) и пациентка была успешно прооперирована. В 1-е сут после операции была продолжена терапия фраксипарином в дозе 0,3 мл п/к 1 раз в день, со 2-х сут – 2 раза в день. На фоне проводимого лечения наблюдалось дальнейшее снижение показателей АЛТ, АСТ и гамма-ГТ (54, 30 и 101 Ед/л соответственно). После выписки пациентка вернулась к приему варфарина, повышения уровня печеночных трансаминаз более не наблюдалось.

Клиническое наблюдение № 2

Пациент Б. 27 лет, ИМТ 34,4 кг/м², был госпитализирован в нашу клинику для оперативного лечения по поводу нейроцитомы правого бокового желудочка. Анамнез пациента включал следующие сопутствующие заболевания: хронический гастродуоденит в стадии ремиссии, алиментарное ожирение 1-й степени, хондромалицию левого надколеника 2-й степени и хронический панкреатит в стадии ремиссии. В связи с этим проходил курсовое лечение, принимает урсосан, креон, гепабене и аденон (курс весна/осень). Хирургическое вмешательство проведено 30 октября 2019 г., операцию перенес удовлетворительно, состояние больного в послеоперационном периоде оставалось стабильным. Во время выполнения 5 ноября планового УЗИ вен нижних конечностей обнаружены признаки неокклюзирующего тромбоза задних большеберцовых вен и малоберцовых вен справа без достоверных признаков флотации (протокол профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов нейрохирургического профиля отличается от таковых у пациентов с другими хирургическими заболеваниями по причине особенностей гемостаза и характера послеоперационных осложнений) [13]. Принято решение назначить эноксапарин в дозе 0,4 мл подкожно 1 раз в сутки, а с 7 ноября – 2 раза в сутки. Вечером 8 ноября у пациента появились жалобы на сыпь по всему телу и гипертермию до 38,5°C, купируемую антипиретиками. В результате дополнительного обследования 11 ноября по дан-

ным клинического анализа ликвора, клинического и биохимического анализов крови – признаки менингита отсутствуют, однако выявлено повышение уровня АЛТ до 629 Ед/л, АСТ до 146 Ед/л, гамма-ГТ до 434 Ед/л и общего билирубина до 21,7 ммоль/л. УЗИ печени обнаружило признаки гепатомегалии и диффузных изменений ее паренхимы по типу жировой инфильтрации, а также расширение желчных протоков в V сегменте. Результаты иммунологического исследования на наличие антител к ВИЧ-инфекции, вирусам гепатита В и С были отрицательными; результаты полимеразной цепной реакции от 12 ноября также позволили исключить ВИЧ-инфекцию и вирусные гепатиты А, В и С. В этот же день, исходя из полученных данных и известных случаев эноксапарин-индуцированной гепатотоксичности, препарат заменен фраксипарином в дозе 0,3 мл подкожно 2 раза в сутки. На следующий день пациент отметил улучшение самочувствия, а результаты биохимического исследования крови показывали снижение уровней АЛТ, АСТ, гамма-ГТ и общего билирубина (440, 72, 404 Ед/л и 11,3 ммоль/л соответственно). При оценке характера повреждения печени мы получили отношение R, равное 21, что свидетельствует о гепатоцеллюлярном варианте. По модифицированной шкале RUCAM общий балл для данного случая составил 8, что свидетельствует о вероятной связи эноксапарина с развитием гепатотоксичности [11] (табл. 3). Мы исключили связь других препаратов, которые принимает пациент (урсосан, креон, гепабене, аденон), с возникновением ЛПП, поскольку для них данная нежелательная лекарственная реакция либо нехарактерна, либо встречается редко (препарат аденон не найден в государственном реестре лекарственных средств) [1–3]. В дальнейшем состояние пациента оставалось удовлетворительным, однако по результатам планового УЗИ вен нижних конечностей наблюдалась отрицательная динамика, 14 ноября пациент был выписан для дальнейшего лечения в ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России.

Обсуждение

ЛПП возникает в результате воздействия ЛС или неинфекционного токсического агента, проявляется различной степенью дисфункции органа и подразделяется на предсказуемые (собственно гепатотоксические) и непредсказуемые (идиосинкразические) реакции. Собственно гепатотоксические реакции связаны с фармакологическими свойствами ЛС, зависят от дозы, стереотипны и воспроизводимы на животных моделях. Обычно имеют короткий латентный период и возникают в течение 1–5 дней после применения высоких терапевтических или супратерапевтических доз [4, 19, 22]. Идиосинкразические реакции развиваются редко (предполагаемая общая годовая заболеваемость составляет 19,1 случая на 100 000) [4], не зависят от дозы, обусловлены иммунологической реактивно-

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей пациента № 2

Table 3. Changes in laboratory tests results of Patient 2

Показатель	Референтный интервал	Дни				
		28.10	05.11	11.11	12.11	13.11
Лекарственный препарат		–	Эноксапарин*	Эноксапарин	Фраксипарин	Фраксипарин
АЛТ, Ед/л	< 49	91	–	629	484	440
АСТ, Ед/л	< 46	15	–	146	93	72
гамма – ГТ, Ед/л	< 50	137	–	434	402	404
Щелочная фосфатаза, Ед/л	70–390	–	–	–	124	116
Билирубин общий, мкмоль/л	< 21,0	9,1	–	21,7	15,0	11,3
R отношение	–	–	–	21	–	–
Баллы RUCAM	–	–	–	8	–	–

стью организма или генетическими особенностями, их клиническое течение и исходы варьибельны [17]. Характерным паттерном идиосинкразического типа ЛПП является бессимптомное транзитное повышение уровня печеночных трансаминаз (как минимум, АЛТ > 3 × ВПН), отсутствие желтухи, гепатоцеллюлярный характер повреждения без холестаза и полное восстановление функции печени после отмены препарата [6, 28]. Однако еще в 1960-х годах Хайман Циммерман впервые отметил, что у пациентов с лекарственно-индуцированной гепатоцеллюлярной желтухой (т. е. с желтухой на фоне гепатоцеллюлярного повреждения) риск летального исхода ЛПП составляет 10–50%. Примерно у 10% может развиваться острая печеночная недостаточность с летальностью до 80% [4, 28]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) внедрило наблюдение Циммермана в практику в качестве индикатора тяжелого ЛПП. Был введен термин «Ну’s law» (закон Хая): если при использовании ЛС отмечается повышение АЛТ > 3 × ВПН в сочетании с повышением уровня общего билирубина ≥ 2 × ВПН при отсутствии холестаза, ЛПП следует расценивать как опасное и прекратить прием ЛС [5]. Метод имеет высокую специфичность (92%) и отрицательную прогностическую ценность (99%), но низкую чувствительность (68%) и положительную прогностическую ценность (2%),

что послужило причиной его модификации и поиска новых прогностических моделей [22]. Например, M. Robles-Diaz et al. предложили при определении отношения R заменить показатель АЛТ показателем АСТ, если это приведет к получению более высокого значения R (nR – new ratio). Превосходство данной методики подтверждено в недавнем анализе базы данных DILIN (the Drug-Induced Liver Injury Network) [18, 25]. В клинической практике для определения степени тяжести ЛПП рекомендуется использовать критерии, разработанные Международной рабочей группой экспертов по ЛПП (2011), которые представлены в табл. 4 [22]. В связи с отсутствием патогномичных биомаркеров для облегчения постановки диагноза разработано несколько оценочных методов. Впервые опубликованная в 1993 г. и модифицированная в 2015 г. шкала RUCAM представляет собой структурированный, стандартизированный, специфический подход к диагностике гепатотоксичности ЛС, позволяющий оценить вероятность и степень причинно-следственной связи между ЛС/растительным препаратом и развитием ЛПП. Несмотря на то что данный метод показал высокую чувствительность (86%), специфичность (89%), положительную (93%) и отрицательную (78%) прогностическую ценность, имеются определенные ограничения в его использовании, в частности невозможность применения у пациентов с уже существующим заболеванием

Таблица 4. Классификация ЛПП по степени тяжести (по G. P. Aithal et al., 2011) [17]

Table 4. Classification of liver-induced liver injuries by the severity degree (as per G. P. Aithal et al., 2011)

Категория	Степень тяжести	Определение
1	Легкая	Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина < 2 × ВПН
2	Умеренная	Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина ≥ 2 × ВПН, клинические симптомы*
3	Тяжелая	Повышение активности АЛТ или ЩФ, уровень общего билирубина ≥ 2 × ВПН и одно из нижеследующего: МНО ≥ 1,5; асцит или энцефалопатия; недостаточность второго органа после печени вследствие ЛПП
4	Фатальная или требующая трансплантации	Смерть или трансплантация печени как ее альтернатива

Примечание: МНО – международное нормализованное отношение; * – клинические симптомы: слабость, тошнота, рвота, боль в правом верхнем квадранте живота, зуд, кожная сыпь, желтуха, отсутствие аппетита, потеря массы тела

печени. Тем не менее во многих странах в течение более двух десятилетий врачи и фармацевтические компании успешно применяют шкалу RUCAM при подозрении острого ЛПП [11]. Данный метод оценки включает следующие компоненты:

- временной интервал между началом заболевания и началом применения ЛС;
- течение заболевания после отмены препарата;
- наличие специфических факторов риска;
- применение других потенциально гепатотоксичных ЛС;
- исключение других причин заболевания печени;
- известная потенциальная гепатотоксичность предполагаемого препарата;
- реакция на повторное применение предполагаемого препарата.

Каждый признак оценивается в баллах, сумма которых позволяет исключить либо определить связь гепатотоксичности с конкретным ЛС как маловероятную (1–2 балла), возможную (3–5 баллов), вероятную (6–8 баллов) и высоковероятную (≥ 9 баллов) [22]. Применив модифицированную шкалу RUCAM к нашим клиническим наблюдениям, мы получили 11 и 8 баллов, что свидетельствует о высоковероятной и вероятной связи эноксапарина с развитием гепатотоксичности.

О повышении уровня печеночных трансаминаз в плазме крови на фоне терапии НФГ известно еще с 1975 г. [26]. Эта связь нашла подтверждение в дальнейших исследованиях, а более детальное изучение НМГ продемонстрировало, что подобная реакция не является специфичной только для НФГ и повышение уровня аминотрансфераз также происходит после введения НМГ. М. К. Carlson et al. представили обзор клинических исследований, оценивающих гепатотоксичность НФГ и НМГ. При определении гепатотоксичности как повышения уровня трансаминаз $> 3 \times$ ВПН частота встречаемости составила 5% для НФГ и 5–9% для НМГ, что позволяет считать этот эффект характерным для всего класса [10]. А. Н. Harrill et al. пришли к такому же выводу, проведя исследование с участием 48 здоровых добровольцев, рандомизированных на 4 группы для получения НФГ (150 Ед/кг), эноксапарина (1 мг/кг), далтепарина (120 МЕ/кг) или адомипарина (125 МЕ/кг) каждые 12 ч в течение 4–5 дней. Повышение уровня АЛТ и АСТ $>$ ВПН наблюдалось у 94% (45/48) испытуемых, принимавших НФГ, и у 90% (43/48) – НМГ соответственно. В каждой группе уровень трансаминаз возрастал на 3-й день, достигая пика к 7-му дню, а статистически значимой разницы в показателях АЛТ или АСТ между группами не обнаружено. Об этом нежелательном эффекте необходимо помнить, принимая решение о переходе с одного вида гепарина на другой в случае развития гепарин-индуцированного повреждения печени [4, 17].

Поиск информации по случаям ЛПП, индуцированного эноксапарином, осуществлялся в базах дан-

ных Pubmed/MEDLINE, eLibrary, Cyberleninka, а также в поисковой системе Google. Среди публикаций за период с 2001 по 2019 г. было найдено 7 клинических наблюдений на английском языке, одно из которых не внесено в таблицу в связи с отсутствием необходимых данных (табл. 5). В частности, К. J. Hahn et al. описали случай 45-летнего мужчины с тромбозом глубоких вен, получавшего эноксапарин в дозе 80 мг п/к 2 раза в день. До начала терапии уровень АСТ составил 29 Ед/л, АЛТ – 33 Ед/л. Спустя 4 дня приема НМГ обнаружено бессимптомное повышение АСТ и АЛТ – 340 и 579 Ед/л соответственно. Эноксапарин отменен на 7-й день, а через неделю уровень АСТ и АЛТ снизился до 61 и 273 Ед/л. Пациент оставался бессимптомным, на 22-й день уровень АСТ нормализовался (29 Ед/л), а уровень АЛТ снизился до 70 Ед/л. При оценке по шкале RUCAM было получено 10 баллов, что свидетельствует о высокой вероятности связи ЛПП с эноксапарином [16].

Клинический случай, описанный Е. L. Baker et al., интересен тем, что у пациентки 29 лет с множественной билатеральной легочной эмболией на фоне приема оральных контрацептивов на второй день госпитализации (после двух доз эноксапарина 90 мг п/к) появились жалобы на прогрессирующую тошноту и рвоту. Хотя в данных, опубликованных ранее, пациенты не предъявляли никаких жалоб либо предъявляли спустя значительно больший период времени [7]. В одном из наших наблюдений у мужчины 27 лет спустя 4 дня терапии эноксапарином в дозе 0,4 мл п/к 2 раза в сутки появились жалобы на гипертермию до 38,5°C и сыпь по всему телу. Данных за менингит или другие воспалительные процессы не получено, единственным изменением в терапии было назначение эноксапарина, что позволяет предположить связь симптомов с приемом НМГ.

Помимо специфических оценочных шкал, для диагностики ЛПП важное значение имеет биопсия. Описаны отдельные гистологические признаки, имеющие неблагоприятное прогностическое значение. Фиброз, микровезикулярный стеатоз, холангиолярный холестаз, нейтрофильная инфильтрация и портальная венопатия ассоциированы с тяжелыми или фатальными повреждениями, в то время как эозинофильная инфильтрация и гранулемы (гистологические признаки иммуноаллергических реакций) относятся к менее выраженным повреждениям и связаны с более благоприятным прогнозом [21, 22]. С. Hui et al. выполнили чрескожную биопсию печени пациенту с повышенным уровнем печеночных трансаминаз на фоне терапии эноксапарином. Согласно результатам биопсии, ацинарная архитектура была сохранена, но имелась баллонная дистрофия с цитоплазматическим отеком и просветлением преимущественно в зоне 3 ацинуса и локально в зоне 2 ацинуса. В ацинусах обнаружены рассеянные очаги пятнистого некроза, ассоциированные с небольшими скоплениями мононуклеарных клеток и ацидофильными тельцами. Выявлен незначи-

Таблица 5. Сводные данные об эноксапарин-индуцированном повреждении печени, опубликованные в период с 2001 по 2019 г.

Table 5. Summarized data on enoxaparin-induced liver injuries published from 2001 to 2019

Исследование	Доза	Время повышения уровня трансаминаз и симптомы	Пик АСТ/АЛТ	Исход
Carlson et al. (2001)	Эноксапарин 40 мг п/к 2 р/день	На 7-й день (абдоминальная боль)	АСТ: 93 Ед/л АЛТ: 147 Ед/л	Нормализация АСТ/АЛТ к 18-му дню
Hui et al. (2001)	Эноксапарин 60 мг п/к 2 р/день	На 4-й день	АСТ: 110 Ед/л АЛТ: 170 Ед/л	Нормализация АСТ/АЛТ через 2 мес.
Baker et al. (2009)	Эноксапарин 90 мг п/к 2 р/день	После приема двух доз (тошнота и рвота)	АСТ: 22 Ед/л АЛТ: 429 Ед/л	Нормализация АСТ/АЛТ к 4-му дню, спустя 2 мес. АСТ/АЛТ в пределах референтных значений
Harrill et al. (2012)	Эноксапарин 1 мг/кг п/к 2 р/день	На 5-й день	АСТ: 267 Ед/л АЛТ: 379 Ед/л	Нет данных о конкретном пациенте; во всей группе нормализация АСТ/АЛТ на 7-й день
		На 7-й день	АСТ: 140 Ед/л АЛТ: 170 Ед/л	
		На 5-й день	АСТ: 286 Ед/л АЛТ: 436 Ед/л	
		На 6-й день	АСТ: 167 Ед/л АЛТ: 306 Ед/л	
		На 6-й день	АСТ: 131 Ед/л АЛТ: 136 Ед/л	
		На 6-й день	АСТ: 106 Ед/л АЛТ: 148 Ед/л	
Hahn et al. (2014)	Эноксапарин 1 мг/кг п/к 2 р/день	На 4-й день	АСТ: 460 Ед/л АЛТ: 770 Ед/л	Нормализация АСТ/АЛТ к 22-му дню
Pivarnik et al. (2016) [29]	Эноксапарин 1 мг/кг п/к 2 р/день	На 7-й день	АСТ: 135 Ед/л АЛТ: 257 Ед/л	Нормализация АСТ/АЛТ к 32-му дню

тельный микровезикулярный стеатоз. Портальные тракты и желчные протоки были без изменений [20]. В случае, описанном М. Leo et al., гистологическое исследование печени обнаружило присутствие нескольких «стекловидных» гепатоцитов, с цитоплазматическими включениями фибриногена. Наличие подобных клеток описано для различных состояний, включая гепатит В, ЛПП, гликогеноз IV типа и печеночную эндоплазматическую болезнь ретикулума (ESRD) [4].

Механизмы, лежащие в основе гепарин-индуцированной гепатотоксичности, до сих пор неизвестны. Предложено множество теорий, включая прямое токсическое действие, модификацию мембран гепатоцитов и активацию иммунного ответа (реакции гиперчувствительности) [4, 10]. Прямой токсический эффект продуктов гепарина кажется маловероятным, поскольку их метаболизм осуществляется путем десульфатации, в то время как известные прямые гепатотоксины усиливают свой эффект посредством метаболического превращения в алкилирующие, арилирующие или ацилирующие агенты, которые связываются с молекулами на поверхности клеток и вызывают их некроз [10]. Иммунологическая гепатотоксичность может быть

результатом стимуляции продуктами гепарина выработки антитромбоцитарных антител, хотя обычно реакции гиперчувствительности сопровождаются эозинофилией, кожной сыпью и жаром, что нехарактерно для гепарин-индуцированного повышения уровня печеночных трансаминаз. М. К. Carlson et al. пришли к выводу, что наиболее вероятным механизмом, лежащим в основе гепарин-индуцированного повреждения печени, является модификация мембран гепатоцитов. Продукты гепарина вызывают высвобождение в кровоток специфических ферментов (липазы), изменяющих проницаемость мембран и увеличивающих выделение содержимого клеток печени, что приводит к транзиторному повышению уровня аминотрансфераз в крови [10].

Однако данная гипотеза была оспорена А. Н. Harrill et al., которые провели исследование на 48 здоровых добровольцах, рандомизированных на 4 группы для получения НФГ, эноксапарина, далтепарина и адомипарина с целью мониторинга повышения уровня аминотрансфераз и поиска диагностических биомаркеров ЛПП. У более 90% пациентов отмечалось повышение уровня аминотрансфераз, а количественное определение в кровотоке специфических для печени белковых

маркеров, таких как miR-122 (микроРНК позвоночных) и HMGB1 (англ. high-mobility group protein B1 или амфотерин), позволило предположить, что продукты гепарина способны вызывать транзиторный некроз гепатоцитов и дальнейшую активацию врожденного иммунитета за счет связи HMGB1 с толл-подобными рецепторами [4, 17].

Заключение

ЛПП, вызванное НМГ, характеризуется гепатоцеллюлярным типом повреждения, коротким латентным периодом (дни-недели) и бессимптомным транзиторным повышением уровня печеночных трансаминаз. Наши клинические наблюдения подтверждают связь эноксапарина с развитием гепато-

токсичности. Данный вид ЛПП может разрешиться без последствий либо стать жизнеугрожающим состоянием: по сравнению со смешанным вариантом (2%), гепатоцеллюлярный паттерн в большей степени связан с худшим исходом (7–13%) [4]. Точно неизвестно, каким образом НМГ вызывают повреждение печени. Наиболее правдоподобной теорией считают некроз гепатоцитов и активацию врожденного иммунитета. Несмотря на то что в большинстве случаев ЛПП, вызванного НМГ, гепатотоксический эффект обратим и не сопровождается клиническими проявлениями, тщательный мониторинг функции печени на фоне терапии НМГ необходим для того, чтобы быстро установить диагноз и избежать агрессивных методов обследования (например, биопсии печени).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Гепабене. [Электронный ресурс]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1629b696-7bc5-422b-a3ef-ee4eb400fde3&t= (дата обращения: 19.01.2020).
2. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Урсосан. [Электронный ресурс]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=75ee02eb-a348-49eb-bd05-d74f693f081a&t= (дата обращения: 19.01.2020).
3. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Креон 25000. [Электронный ресурс]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8ac439cc-d78c-4d8f-9ffe-a085984979fb&t= (дата обращения: 19.01.2020).
4. Ивашкин В. Т., Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29, № 1. – С. 101–131. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>.
5. Пиманов С. И., Макаренко Е. В. Идиосинкразические лекарственные поражения печени: диагностика и лечение // Медицинский совет. – 2017. – № 5. – С. 100–107. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-5-100-107>.
6. Arora N., Goldhaber S. Z. Anticoagulants and transaminase elevation // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113, № 15. – P. 698–702. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.603100>.
7. Baker E. L., Loewenthal T., Salerno E. et al. Probable enoxaparin-induced hepatotoxicity // *Am. J. Heal. Pharm.* – 2009. – Vol. 66, № 7. – P. 638–641. <https://doi.org/10.2146/ajhp080311>.
8. Bosco M., Kish T. Hepatotoxicity with elevated bilirubin secondary to prophylactic doses of unfractionated heparin: a case report and review of heparin-induced hepatotoxicity // *J. Pharm. Technol.* – 2019. – Vol. 35, № 1. – P. 36–40. <https://doi.org/10.1177/8755122518803363>.
9. Cano-Paniagua A., Amariles P., Angulo N. et al. Epidemiology of drug-induced liver injury in a University Hospital from Colombia: updated RUCAM being used for prospective causality assessment // *Ann. Hepatol.* – 2019. – Vol. 18, № 3. – P. 501–507. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2018.11.008>.
10. Carlson M. K., Gleason P. P., Sen S. Elevation of hepatic transaminases after enoxaparin use: case report and review of unfractionated and low-molecular-weight heparin-induced hepatotoxicity // *Pharmacotherapy*. – 2001. – Vol. 21, № 1. – P. 108–113. <https://doi.org/10.1592/phco.21.1.108.34436>.
11. Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 17, № 1. – P. 1–33. <https://doi.org/10.3390/ijms17010014>.

REFERENCES

1. State Register of Medications. Guidelines for medical use of Hepabene. (In Russ.) (Epub.), Available: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1629b696-7bc5-422b-a3ef-ee4eb400fde3&t= (Accessed: 19.01.2020).
2. State Register of Medications. Guidelines for medical use of Ursosan. (In Russ.) (Epub.), Available: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=75ee02eb-a348-49eb-bd05-d74f693f081a&t= (Accessed: 19.01.2020).
3. State Register of Medications. Use guidelines for Creon 25000. (In Russ.) (Epub.), Available: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=8ac439cc-d78c-4d8f-9ffe-a085984979fb&t= (Accessed: 19.01.2020).
4. Ivashkin V.T., Baranovskiy A.Yu., Raykhelson K.L. et al. Drug-induced liver injuries (clinical guidelines for physicians). *Rossiyskiy Journal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*, 2019, vol. 29, no. 1, pp. 101–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>.
5. Pimanov S.I., Makarenko E.V. Idiosyncratic drug-induced liver injury: diagnosis and treatment. *Meditinsky Soviet*, 2017, no. 5, pp. 100–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-5-100-107>.
6. Arora N., Goldhaber S.Z. Anticoagulants and transaminase elevation. *Circulation*, 2006, vol. 113, no. 15, pp. 698–702. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.603100>.
7. Baker E.L., Loewenthal T., Salerno E. et al. Probable enoxaparin-induced hepatotoxicity. *Am. J. Heal. Pharm.*, 2009, vol. 66, no. 7, pp. 638–641. <https://doi.org/10.2146/ajhp080311>.
8. Bosco M., Kish T. Hepatotoxicity with elevated bilirubin secondary to prophylactic doses of unfractionated heparin: a case report and review of heparin-induced hepatotoxicity. *J. Pharm. Technol.*, 2019, vol. 35, no. 1, pp. 36–40. <https://doi.org/10.1177/8755122518803363>.
9. Cano-Paniagua A., Amariles P., Angulo N. et al. Epidemiology of drug-induced liver injury in a University Hospital from Colombia: updated RUCAM being used for prospective causality assessment. *Ann. Hepatol.*, 2019, vol. 18, no. 3, pp. 501–507. <https://doi.org/10.1016/j.aohp.2018.11.008>.
10. Carlson M.K., Gleason P.P., Sen S. Elevation of hepatic transaminases after enoxaparin use: case report and review of unfractionated and low-molecular-weight heparin-induced hepatotoxicity. *Pharmacotherapy*, 2001, vol. 21, no. 1, pp. 108–113. <https://doi.org/10.1592/phco.21.1.108.34436>.
11. Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015, vol. 17, no. 1, pp. 1–33. <https://doi.org/10.3390/ijms17010014>.

12. Di Saia P. J., Creasman W. T., Mannel R. S. et al. Clinical Gynecologic Oncology 9th edition. - Philadelphia, PA, Elsevier, Inc. - 2018. - P. 1-631.
13. Faraoni D., Comes R. F., Geerts W. et al. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis // *Eur. J. Anaesthesiol.* - 2018. - Vol. 35, № 2. - P. 90-95. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000710>.
14. Guidance for industry drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. - 2009. - P. 1-25. [Электронный ресурс]. URL: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0023/147533/qh-gdl-951.pdf (дата обращения: 19.01.2020).
15. Guideline for anticoagulation and prophylaxis using low molecular weight heparin (LMWH) in adult inpatients. - 2016. - P. 1-15. [Электронный ресурс]. URL: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0023/147533/qh-gdl-951.pdf (дата обращения 19.01.2020).
16. Hahn K. J., Morales S. J., Lewis J. H. Enoxaparin-induced liver injury: case report and review of the literature and FDA adverse event reporting system (FAERS) // *Drug. Saf.* - 2015. - Vol. 2, № 1. - P. 1-11. <https://doi.org/10.1007/s40800-015-0018-0>.
17. Harrill A. H., Roach J., Fier I. et al. The effects of heparins on the liver: application of mechanistic serum biomarkers in a randomized study in healthy volunteers // *Clin. Pharmacol. Ther.* - 2012. - Vol. 92, № 2. - P. 214-220. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.40>.
18. Hayashi P. H., Rockey D. C., Fontana R. J. et al. Death and liver transplantation within 2 years of onset of drug-induced liver injury // *Hepatology.* - 2017. - Vol. 66, № 4. - P. 1275-1285. <https://doi.org/10.1002/hep.29283>.
19. Hoofnagle J. H., Björnsson E. S. Drug-induced liver injury-types and phenotypes // *N. Engl. J. Med.* - 2019. - Vol. 381, № 3. - P. 264-273. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1816149>.
20. Hui C., Yuen M., Ng I. O. et al. Low molecular weight heparin-induced liver toxicity // *J. Clin. Pharmacol.* - 2001. - Vol. 41. - P. 691-694. <https://doi.org/10.1177/00912700122010465>.
21. Kleiner D. E., Chalasani N. P., Lee W. M. et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations // *Hepatology.* - 2014. - Vol. 59, № 2. - P. 661-670. <https://doi.org/10.1002/hep.26709>.
22. Leo M., Ponziani F. R., Nesci A. et al. Low molecular weight heparin as cause of liver injury: case report and literature review // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* - 2019. - Vol. 23, № 17. - P. 7649-7654. https://doi.org/10.26355/eurrev_201909_18888.
23. Nguyen A., Dasgupta A., Wahed A. Management of hemostasis and coagulopathies for surgical and critically ill patients: an evidence-based approach 1st edition. - Elsevier, Inc. - 2016. - P. 1-174.
24. Nissenson A. R., Fine R. N. Handbook of dialysis therapy. Philadelphia, PA, Elsevier, Inc. - 2017. - P. 1-1171.
25. Robles-Diaz M., Isabel Lucena M., Kaplowitz N. et al. Use of hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury // *Gastroenterology.* - 2014. - Vol. 147, № 1. - P. 109-118.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.050>.
26. Sonnenblick M., Oren A., Jacobson W. Hyper-transaminasemia with heparin therapy // *Br. Med. J.* - 1975. - Vol. 3. - P. 77. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5975.77>.
27. Thakkar S., Li T., Liu Z. et al. Drug-induced liver injury severity and toxicity (DILIST): binary classification of 1279 drugs by human hepatotoxicity // *Drug. Discov. Today.* - 2019. - Vol. 25, № 1. - P. 201-208. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.09.022>.
28. Watkins P.B. Idiosyncratic drug-induced liver injury in patients: detection, severity assessment, and regulatory implications 1st edition // *Advanc. Pharmacol.* - 2019. - Vol. 85. - P. 165-193. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2019.02.004>.
12. Di Saia P.J., Creasman W.T., Mannel R.S. et al. Clinical Gynecologic Oncology 9th edition. Philadelphia, PA, Elsevier, Inc., 2018, pp. 1-631.
13. Faraoni D., Comes R.F., Geerts W. et al. European guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2018, vol. 35, no. 2, pp. 90-95. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000710>.
14. Guidance for industry drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. 2009, pp. 1-25. (Epub.), Available: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0023/147533/qh-gdl-951.pdf (Accessed: 19.01.2020).
15. Guideline for anticoagulation and prophylaxis using low molecular weight heparin (LMWH) in adult inpatients. 2016, pp. 1-15. (Epub.), Available: https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0023/147533/qh-gdl-951.pdf (Accessed 19.01.2020).
16. Hahn K.J., Morales S.J., Lewis J.H. Enoxaparin-induced liver injury: case report and review of the literature and FDA adverse event reporting system (FAERS). *Drug. Saf.*, 2015, vol. 2, no. 1, pp. 1-11. <https://doi.org/10.1007/s40800-015-0018-0>.
17. Harrill A.H., Roach J., Fier I. et al. The effects of heparins on the liver: application of mechanistic serum biomarkers in a randomized study in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2012, vol. 92, no. 2, pp. 214-220. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.40>.
18. Hayashi P.H., Rockey D.C., Fontana R.J. et al. Death and liver transplantation within 2 years of onset of drug-induced liver injury. *Hepatology*, 2017, vol. 66, no. 4, pp. 1275-1285. <https://doi.org/10.1002/hep.29283>.
19. Hoofnagle J.H., Björnsson E.S. Drug-induced liver injury-types and phenotypes. *N. Engl. J. Med.*, 2019, vol. 381, no. 3, pp. 264-273. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1816149>.
20. Hui C., Yuen M., Ng I.O. et al. Low molecular weight heparin-induced liver toxicity. *J. Clin. Pharmacol.*, 2001, vol. 41, pp. 691-694. <https://doi.org/10.1177/00912700122010465>.
21. Kleiner D.E., Chalasani N.P., Lee W.M. et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology*, 2014, vol. 59, no. 2, pp. 661-670. <https://doi.org/10.1002/hep.26709>.
22. Leo M., Ponziani F.R., Nesci A. et al. Low molecular weight heparin as cause of liver injury: case report and literature review. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2019, vol. 23, no. 17, pp. 7649-7654. https://doi.org/10.26355/eurrev_201909_18888.
23. Nguyen A., Dasgupta A., Wahed A. Management of hemostasis and coagulopathies for surgical and critically ill patients: an evidence-based approach 1st edition. Elsevier, Inc., 2016, pp. 1-174.
24. Nissenson A.R., Fine R.N. Handbook of dialysis therapy. Philadelphia, PA, Elsevier, Inc., 2017, pp. 1-1171.
25. Robles-Diaz M., Isabel Lucena M., Kaplowitz N. et al. Use of hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology*, 2014, vol. 147, no. 1, pp. 109-118.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.050>.
26. Sonnenblick M., Oren A., Jacobson W. Hyper-transaminasemia with heparin therapy. *Br. Med. J.*, 1975, vol. 3, pp. 77. <https://doi.org/10.1136/bmj.3.5975.77>.
27. Thakkar S., Li T., Liu Z. et al. Drug-induced liver injury severity and toxicity (DILIST): binary classification of 1279 drugs by human hepatotoxicity. *Drug. Discov. Today*, 2019, vol. 25, no. 1, pp. 201-208. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.09.022>.
28. Watkins P.B. Idiosyncratic drug-induced liver injury in patients: detection, severity assessment, and regulatory implications 1st edition. *Advanc. Pharmacol.*, 2019, vol. 85, pp. 165-193. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2019.02.004>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, 125 047, Москва, 4-я Тверская-Ямская, д. 16.
Тел.: +7 (499) 972-86-68.

Кровко Юлия Николаевна
ординатор отделения анестезиологии-реанимации.
E-mail: JuliaKrovko@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, 16, 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047. Phone: +7 (499) 972-86-68.

Yulia N. Krovko
Resident Physician of Anesthesiology and Intensive Care Department.
Email: JuliaKrovko@yandex.ru

Шмигельский Александр Владимирович

доктор медицинских наук, профессор.

E-mail: ashmig@nsi.ru

Aleksandr V. Shmigelskiy

Doctor of Medical Sciences, Professor.

Email: ashmig@nsi.ru

Ахмедов Аяз Джафар оглы

кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург.

E-mail: aahmedov@nsi.ru

Ayaz Dzh. Akhmedov

Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon.

Email: aahmedov@nsi.ru

Шульгина Анна Алексеевна

врач-нейрохирург, аспирант 4-го нейрохирургического отделения.

E-mail: ashulgina@nsi.ru

Anna A. Shulgina

Neurosurgeon, Post-Graduate Student of Neurosurgery Department no. 4.

Email: ashulgina@nsi.ru

Лукшин Василий Андреевич

доктор медицинских наук, доцент.

E-mail: vlukshin@nsi.ru

Vasily A. Lukshin

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor.

Email: vlukshin@nsi.ru

Усачёв Дмитрий Юрьевич

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН, директор центра.

E-mail: dousachev@nsi.ru

Dmitry Yu. Usachev

Doctor of Medical Sciences, Professor, Correspondent Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Center.

Email: dousachev@nsi.ru