



клинические рекомендации

clinical guidelines

Разработчик клинических рекомендаций

Российское научное медицинское общество терапевтов
Научное общество гастроэнтерологов России

Утверждены

Секционным заседанием 19-го Национального конгресса терапевтов от 21 ноября 2024 г., г. Москва
27-м Съездом Научного общества гастроэнтерологов России 15 ноября 2024 г. Москва



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-232-12-5-48>

Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых

Драпкина О.М.¹, Маев И.В.², Ахмедов В.А.³, Вологжанина Л.Г.⁴, Долгушина А.И.⁵, Игумнова О.А.⁴, Козлова И.В.⁶, Лазебник Л.Б.², Оковитый С.В.⁷, Пирогова И.Ю.⁸, Саенко А.А.⁵, Тарасова Л.В.⁹, Тихонова Т.А.⁶, Туркина С.В.¹⁰, Хлынов И.Б.¹¹, Хлынова О.В.⁴, Цыганова Ю.В.⁹

- ¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; (Петроверигский пер., д. 10, стр.3, г. Москва, 101990, Россия)
- ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Долгоруковская, д. 4, Москва, Россия)
- ³ Федеральное государственное учреждение высшего профессионального образования «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, (ул. Ленина, д. 12, Омск, 644099, Россия)
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, (ул. Петропавловская, д. 26, Пермь, 614000, Россия)
- ⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, (улица Воровского, 64, г. Челябинск, Челябинская область, 454092, Российская Федерация)
- ⁶ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, (ул. Большая Казачья, д. 112, г. Саратов, 410012, Россия)
- ⁷ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Профессора Попова, д. 4, Санкт-Петербург, 197376, Россия)
- ⁸ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», (ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия)
- ⁹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», (Московский просп., 15, Чебоксары, 428015, Россия)
- ¹⁰ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, (площадь Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, 400066, Россия)
- ¹¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, (ул. Вилонова, д. 33, г. Екатеринбург, 620037, Свердловская область, Россия)

Для цитирования: Драпкина О.М., Маев И.В., Ахмедов В.А., Вологжанина Л.Г., Долгушина А.И., Игумнова О.А., Козлова И.В., Лазебник Л.Б., Оковитый С.В., Пирогова И.Ю., Саенко А.А., Тарасова Л.В., Тихонова Т.А., Туркина С.В., Хлынов И.Б., Хлынова О.В., Цыганова Ю.В. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(12):5–48. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-232-12-5-48

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-232-12-5-48>

Clinical guidelines. Drug-induced liver injury (DILI) in adults

O.M. Drapkina¹, I.V. Maev², V.A. Akhmedov³, L.G. Vologzhanina⁴, A.I. Dolgushina⁵, O.A. Igumnova⁴, I.V. Kozlova⁶, L.B. Lazebnik², S.V. Okovity⁷, I.Yu. Pirogova⁸, A.A. Saenko⁵, L.V. Tarasova⁹, T.A. Tikhonova⁶, S.V. Turkina¹⁰, I.B. Khlynov¹¹, O.V. Khlynova⁴, Yu.V. Tsyganova⁹

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, (10/3 Petroverigsky Per., Moscow, 101990, Russia)

² Russian University of Medicine, (4, Dolgorukovskaya Str., 127006, Moscow, Russia)

³ Omsk State Medical University, (12, Lenina str., 64409, Omsk, Russia)

⁴ Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner of the Ministry of Health of the Russian Federation, (26, Petropavlovskaya str., Perm, 614000, Russia)

⁵ South-Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, (64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russia)

⁶ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky (Razumovsky University), (112 Bolshaya Kazachya str., Saratov, Volga Federal District, 410012, Russia)

⁷ Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, (4 Prof. Popov str., Saint Petersburg, 197376, Russia)

⁸ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, (8, Miklukho-Maklaya str., Moscow, Russia)

⁹ Chuvash State University n.a. I.N. Ulyanov, (15, Moscow Avenue, Cheboksary, 428015, Russia)

¹⁰ Volgograd State Medical University, (1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia)

¹¹ Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, (33, Vilonova str., Sverdlovsk region, Yekaterinburg, 620037, Russia)

For citation: Drapkina O.M., Maev I.V., Akhmedov V.A., Vologzhanina L.G., Dolgushina A.I., Igumnova O.A., Kozlova I.V., Lazebnik L.B., Okovity S.V., Pirogova I.Yu., Saenko A.A., Tarasova L.V., Tikhonova T.A., Turkina S.V., Khlynov I.B., Khlynova O.V., Tsyganova Yu.V. Clinical guidelines. Drug-induced liver injury (DILI) in adults. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(12): 5–48. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-232-12-5-48

Содержание клинических рекомендаций

Список сокращений

Термины и определения

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)
 - 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
 - 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
 - 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
 - 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем
 - 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
 - 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики
Критерии установления диагноза
 - 2.1 Жалобы и анамнез
 - 2.2 Физикальное обследование
 - 2.3 Лабораторные диагностические исследования
 - 2.4 Инструментальные диагностические исследования
 - 2.5 Иные диагностические исследования
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения
 - 3.1 Общие рекомендации по терапии ЛПП
 - 3.2 Медикаментозное лечение
 - 3.3 Хирургическое лечение
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики
 - 5.1 Профилактика
 - 5.2 Диспансерное наблюдение
6. Организация оказания медицинской помощи
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)
Критерии оценки качества медицинской помощи

Список литературы

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Приложение В. Информация для пациента

Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза	НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
АСТ – аспартатаминотрансфераза	ОПeН – острая печеночная недостаточность
АЯА – антиядерные антитела	ОПоН – острая почечная недостаточность
БАД – биологически активная добавка	ПБХ – первичный билиарный холангит
ВГН – верхняя граница нормы	ПСХ – первичный склерозирующий холангит
ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза	ФПДД – фитопрепараты и/или диетические добавки
ИЛППП – идиосинкразическое лекарственное поражение печени	ФП – фитопрепараты
ЛДГ – лактатдегидрогеназа	ЩФ – щелочная фосфатаза
ЛИППП – лекарственно-индуцированное поражение печени	RUCAM – метод оценки достоверности причинно-следственной связи компании Roussel Uclaf
ЛП – лекарственный препарат	
ЛППП – лекарственное поражение печени	

Термины и определения

В зависимости от известного риска развития ЛППП, выделенного на основании количества официальных сообщений о гепатотоксичности, группой экспертов DILIN (Drug-Induced Liver Injury Network, <http://www.dilin.org>) предложено делить все ЛС на следующие категории:

- категория А – более 50 сообщений;
- категория В – 12–50 сообщений;
- категория С – 4–11 сообщений;
- категория D – 1–3 сообщения;
- категория Е – сообщения о гепатотоксичности отсутствуют [1, 2, 3].

Кроме того, выделяется категория Х, в тех случаях, когда гепатотоксичность ЛС не может быть адекватно оценена (новый или редко применяемый медикамент). Некоторые авторы предлагают ввести в эту классификацию еще и категорию Т, в которую должны быть включены препараты, проявляющие свою гепатотоксичность лишь при использовании в дозах, превышающих терапевтические [4].

Таблица 1. Терминология и определение понятий

Термин либо 1	Определение 2
Неотъемлемое ЛППП	Гепатотоксичность, которая в разной степени может проявляться у всех людей. Реакция, как правило, стереотипная и зависит от дозы (например, ацетаминофен).
Острое ЛППП	изменение уровня АЛТ и ЩФ, развившееся в течение менее 3 мес. от начала приема ЛП
Хроническое ЛППП	стойкое повреждение печени более чем через 1 год после начала приема ЛППП
Персистирующее ЛППП	сохранение изменений в показателях состояния печени более 3 мес. при гепатоцеллюлярном и более 6 мес. при холестатическом ЛППП
Проявление гепатотоксичности у отдельных восприимчивых лиц (идиосинкразическое ЛППП)	Гепатотоксичность может проявляться лишь у отдельных восприимчивых лиц. Реакция имеет менее выраженную зависимость от дозировки и в большей степени различается по длительности латентного периода, манифестации и течению
Латентный период	Время от начала приема лекарственного средства (либо ФДД) до развития ЛППП
Период вымывания, разрешение либо проба с отменой препарата	Время от развития ЛППП до возврата уровня ферментов и/или билирубина к исходным цифрам до развития ЛППП
Проба с повторным назначением препарата	Повторное назначение лекарственного средства либо ФДД пациенту, у которого уже развивалось ЛППП в ответ на данное средство
Закон Хая	Суть: это эмпирическая закономерность, согласно которой у пациента есть высокий риск летального ЛППП, если ЛП вызывает печеночно-клеточную, а не холестатическую желтуху. Закон Хая состоит из трех частей: 3-х- или более кратное превышении ВГН АЛТ или АСТ; более чем в 2 раза превышен верхний предел нормы общего билирубина сыворотки, без застоя желчи (определяется как менее чем двукратное превышение верхнего предела нормы ЩФ); отсутствие других причин подобной комбинации повышенных аминотрансфераз и общего билирубина сыворотки: вирусного гепатита, алкоголизма, ишемии, ранее выявленного заболевания печени или иного лекарства, способного вызвать наблюдаемое поражение.
Вывод Темпла	Дисбаланс в частоте повышения АЛТ в 3 раза выше верхней границы в группе активного лечения по сравнению с контрольной группой, выявленный в ходе рандомизированного контролируемого исследования. Этот показатель используется для оценки гепатотоксического потенциала лекарственного средства в ходе предварительных клинических испытаний. Хотя это чувствительный маркер, его специфичность в прогнозировании токсичности соединения ограничена.
Значение R	АЛТ/ВГН или ЩФ/ВГН. Применяется для определения типа гепатотоксического повреждения: гепатоцеллюлярный (R > 5), смешанный (R = 2–5) и холестатический (R < 2)
RUCAM	Диагностический алгоритм, в котором используется система оценки, учитывающая клинические данные, имеющиеся литературные данные по гепатотоксичности подозреваемого лекарственного средства и пробу с повторным назначением препарата

1. Краткая информация

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Лекарственное поражение печени (ЛПП) – повреждение печени, вызванное любым отпускаемым по рецепту или без рецепта лекарством, включая малые синтетические¹ молекулы, препараты биологического происхождения², фитопрепараты (ФП), диетические добавки и биологически активные добавки (БАД), развивающееся в период, в среднем, от 5 до 90 дней от начала приема [5, 6].

В англоязычной литературе для обозначения таких заболеваний используется термин «drug-induced liver injury» (DILI) [5, 6], в русскоязычной литературе – термины «лекарственные поражения печени» (ЛПП) и «лекарственно-индуцированные поражения печени» (ЛИПП),

считаемые равнозначными. При этом нередко выделяются отдельно поражения печени, вызванные фитопрепаратами, диетическими и биологически активными добавками – «herb-induced liver injury» (HILI), на долю которых, по разным данным, приходится около 25% до 50% от общего числа случаев повреждения печени [7, 8]. Среди растительных компонентов наиболее частой причиной поражения печени являются *Reynoutria multiflora* (Thunb.) Moldenke (ранее называвшаяся *Polygonum multiflorum* [PM] Thunb.), экстракт зеленого чая, *Gynura segetum* (Lour.) Merr., *Tripterygium wilfordii* Hook. F., *Aristolochia debilis* Siebold & Zucc., *Epimedium brevicornu* Maxim. (EBM), *Psoralea corylifolia* Linn. (PCL).

1.2. Этиология и патогенез

Вещества, для которых наиболее убедительно подтверждена способность вызывать ЛПП,

и ассоциированные с ними типы ЛПП приведены в табл. 2.

Таблица 2. Лекарственные средства и пищевые добавки, наиболее часто вызывающие ЛПП, и типичные характеристики вызываемых ими поражений [1].

Наименование	Характерный тип повреждения печени и его особенности
Антибактериальные средства	
Амоксициллин + клавулановая кислота	Чаще холестатический; возможен гепатоцеллюлярный. Развитие ЛПП часто выявляется после отмены ЛП
Джозамицин	Печеночная дисфункция, желтуха
Изониазид	Острое гепатоцеллюлярное повреждение, имеющее сходство с острым вирусным гепатитом
Кларитромицин	Гепатоцеллюлярный или холестатический
Клиндамицин, линкомицин	Повышение активности АЛТ, АСТ, гипербилирубинемия
Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм)	Чаще холестатический; возможен гепатоцеллюлярный. Нередки иммуноаллергические признаки (например, повышение температуры тела, сыпь, эозинофилия)
Метронидазол	Холестатический, смешанный или гепатоцеллюлярный; повышение активности АЛТ, АСТ
Миноциклин	Гепатоцеллюлярный; часто имеет сходство с аутоиммунным гепатитом
Моксифлоксацин	Повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, ГГТ
Нитрофурантоин	Гепатоцеллюлярный; часто имеет сходство с идиопатическим аутоиммунным гепатитом
Рифабутин	Повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ
Рифампицин	Повышение активности АЛТ, АСТ, гипербилирубинемия
Тетрациклин	Повышение активности АЛТ, АСТ
Тигециклин	Повышение активности АЛТ, АСТ, гипербилирубинемия
Противогрибковые средства	
Вориконазол	Повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, ГГТ, гипербилирубинемия
Итраконазол	Повышение активности АЛТ, АСТ, гипербилирубинемия
Каспофунгин	Повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, гипербилирубинемия
Флуконазол	Повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, гипербилирубинемия, холестаз, желтуха, гепатоцеллюлярный некроз
Противовирусные средства	
Атазанавир	Холестаз, желтуха
Дарунавир	Повышение активности АЛТ, АСТ, стеатоз с гепатомегалией
Диданозин	Стеатоз с гепатомегалией
Зидовудин	Повышение активности АЛТ, АСТ, гипербилирубинемия, стеатоз с гепатомегалией
Невирапин	Гепатит, желтуха
Нелфинавир	Повышение активности АЛТ, АСТ
Противоопухолевые средства	
Гемцитабин	Повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, ГГТ, гипербилирубинемия
Доцетаксел	Повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, гипербилирубинемия
Меркаптопурин	Внутрипеченочный холестаз
Тамоксифен	Повышение активности АЛТ, АСТ

Наименование	Характерный тип повреждения печени и его особенности
Гипогликемизирующие средства	
Глибенкламид	Повышение активности АЛТ, АСТ, внутрипеченочный холестаз
Гликлазид	Повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ
Гиполипидемические средства	
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы	Повышение активности АЛТ, АСТ
Никотиновая кислота и ее производные	Повышение активности АЛТ, АСТ, АСТ, АЛТ, ЛДГ. При длительном применении – стеатоз печени
Фенофибрат	Повышение активности АЛТ, АСТ, холелитиаз
Иммуномодуляторы	
Азатиоприн	Холестатический или гепатоцеллюлярный; может проявляться портальной гипертензией (веноокклюзионная болезнь печени, узловая регенеративная гиперплазия)
Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт)	Гепатоцеллюлярный; может иметь черты аутоиммунного гепатита. Для адалимумаба – преимущественно идиосинкразический
Интерферон – бета	Гепатоцеллюлярный
Интерферон альфа-2b, пэгинтерферон альфа-2a	Гепатоцеллюлярный; имеет сходство с аутоиммунным гепатитом
Метотрексат (для перорального приема)	Стеатоз, фиброз печени
Сульфасалазин	Гепатоцеллюлярный, смешанный или холестатический. Часто имеет иммуноаллергические черты
Циклоспорин	Повышение активности АЛТ, АСТ, гипербилирубинемия
Противоэпилептические средства	
Вальпроевая кислота	Гипераммониемия, снижение уровней фибриногена и факторов свертывания крови, повышение активности АЛТ, АСТ, гипербилирубинемия, печеночная недостаточность
Карбамазепин	Гепатоцеллюлярный, смешанный или холестатический; часто имеет иммуноаллергические черты
Ламотриджин	Гепатоцеллюлярный; часто имеет иммуноаллергические черты
Фенитоин	Гепатоцеллюлярный, смешанный или холестатический; часто имеет иммуноаллергические черты
Нестероидные противовоспалительные средства и неопиоидные анальгетики	
Ацетилсалициловая кислота	Синдром Рейе (у взрослых редко), повышение активности АЛТ, АСТ
Ибупрофен	Повышение активности АЛТ, АСТ, гепатит, печеночная недостаточность
Кетопрофен	Повышение активности АЛТ, АСТ, гипербилирубинемия
Кеторолак	Холестатический; гепатит
Нимесулид	Повышение активности АЛТ, АСТ; редко – гепатит, холестатический синдром, желтуха
Парацетамол	Повышение активности АЛТ, АСТ, гепатит, некроз печени, печеночная недостаточность. Риск ЛППП возникает при передозировке (одномоментный прием 10 г и более) и повышается на фоне приема алкоголя
Целекоксиб	Повышение активности АЛТ, АСТ
Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему	
β-адреноблокаторы (атенолол, метопролол)	Внутрипеченочный холестаз, гепатит
Амиодарон (для перорального приема)	Гепатоцеллюлярный, смешанный или холестатический; характерны макровезикулярный стеатоз и стеатогепатит
Верапамил	Транзиторное повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ
Дилтиазем	Повышение активности АСТ, АЛТ, ЛДГ
Метилдопа	Гепатит, некроз печени, холестаз, желтуха
Эналаприл	Гепатоцеллюлярный или холестатический; гепатит, печеночная недостаточность
Различные препараты	
Антигистаминные средства системного действия (дезлоратадин)	Повышение активности АЛТ, АСТ, гипербилирубинемия
Антитиреоидные препараты (тиамазол, пропилтиоурацил)	Гепатит, гепатоцеллюлярный некроз, транзиторный холестаз, холестатическая желтуха
Ингибиторы образования мочевой кислоты (аллопуринол)	Гепатоцеллюлярный или смешанный. Часто имеет иммуноаллергические черты; нередко выявляются гранулемы
Ингибиторы протонного насоса	Гепатоцеллюлярный (крайне редко)

Таблица 2.
Продолжение

Наименование	Характерный тип повреждения печени и его особенности
Препараты для общей анестезии (галотан, десфлуран, изофлуран, севофлуран)	Гепатоцеллюлярный. Может иметь иммуноаллергические черты и/или сопровождаться повышением температуры тела. Наиболее часто возникает при применении галотана
Ретиноиды (для системного применения) (изотретиноин)	Повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, редко – гепатит, желтуха
Гормональные средства и анаболические стероиды	
Анаболические стероиды	Холестатический
Андрогены	Холестатический. Может проявляться печеночной пурпурой, узловой регенеративной гиперплазией либо гепатоцеллюлярной карциномой
Гестагены (прогестерон и др.), в т.ч. в комбинациях с эстрогенами	Холестатический
Эстрогены (эстрадиол, эстриол и др.), в т.ч. в комбинациях с гестагенами	Холелитиаз
Фитопрепараты и диетические добавки	
Пирролизидиновые алкалоиды (монокроталин и родственные соединения) (содержатся в некоторых чаях)	Веноокклюзионная болезнь печени (синдром синусоидальной обструкции)
Флавококсид	Смешанный
Экстракт зеленого чая (катехин)	Гепатоцеллюлярный

Среди нестероидных противовоспалительных средств лидируют диклофенак, нимесулид и ибупрофен¹ [9], в группе антибактериальных средств – амоксициллин + клавулановая кислота [10]. Последние данные также свидетельствуют о высоком риске ЛПП при применении азатиоприна и инфликсимаба [10].

Таблица 3.
Лекарственные средства с высоким и умеренным риском поражения печени, зарегистрированные в России, по данным списка DILIrank Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) США [5, 6]

Примечание:
ЛПП – лекарственное поражение печени, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.
* 1–3 – нетяжелое, 4–5 – умеренное, 6–8 – тяжелое [5]

Наименование	Тяжесть ЛПП*
Средства с высоким риском ЛПП	
<i>Антибактериальные, антигельминтные, противопаразитарные средства</i>	
изониазид, кларитромицин, левофлоксацин, миноциклин, нитрофурантоин, рифампицин, сульфатазид, этамбутол	8
албендазол, ципрофлоксацин	7
аминосалициловая кислота, сульфасалазин, эритромицин	5
<i>Гормональные и антигормональные средства</i>	
даназол, пропилтиоурацил, тестостерон	8
<i>Средства, влияющие на иммунную систему</i>	
интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, инфликсимаб, лефлуномид	8
интерферон бета-1а, интерферон бета-1b, циклоспорин	7
азатиоприн, натализумаб	5
пэгинтерферон альфа-2b	4
<i>НПВС и анальгетики</i>	
бромфенак, диклофенак, индометацин, нимесулид, этодолак	8
парацетамол	5
ибупрофен	3
<i>Противовирусные средства</i>	
абакавир, даунавивир, диданозин, зидовудин, невирапин, ритонавир, ставудин, этравирин	8
ралтегравир, эфавиренз	7
маравирок	3
<i>Противогрибковые средства</i>	
вориконазол, гризеофульвин, итраконазол, кетоконазол, тербинафин, флуконазол	8
микафунгин	7
<i>Противоопухолевые средства</i>	
бикалутамид, бусульфид, гемтузумаб, иринотекан, дактиномицин, иматиниб, лапатиниб, меркаптопурин, пазопаниб, сорафениб, сунитиниб, тамоксифен, флутамид, эрлотиниб	8
аспарагиназа, бортезомиб	7
дакарбазин	6
гефитиниб, оксалиплатин, эксеместан	4

Наименование	Тяжесть ЛПП*
метотрексат, цитарабин	3
<i>Противоэпилептические и противосудорожные средства</i>	
вальпроевая кислота, фенитоин	8
карбамазепин, ламотриджин	7
<i>Психотропные средства</i>	
атомоксетин, дулоксетин, кломипрамин	8
клозапин	5
<i>Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему</i>	
амиодарон, метилдопа	8
бозентан	7
дилтиазем	4
<i>Другие средства</i>	
акарбоза, аллопуринол, ацетазоламид, дантролен, дисульфирам, орлистат, рилузол, тизанидин, фебуксостат, хлорзоксазон	8
деферазирокс, никотиновая кислота	7
аторвастатин, изотретиноин, папаверин	5
эльтромбопаг	4
Средства с умеренным риском ЛПП	
<i>Антиагреганты, антикоагулянты</i>	
клопидогрел	7
варфарин	5
гепарин натрия, далтепарин натрия, фондапаринукс натрия, эноксапарин натрия	3
<i>Антибактериальные, антигельминтные, противопротозойные средства</i>	
азитромицин, гидроксихлорохин, мефлохин	7
фосфомицин	6
амоксциллин, рифабутин, цефотаксим, цефуроксим	5
триметоприм, цефалексин, цефтриаксон	4
ампициллин, бензилпенициллин, гемифлоксацин, дапсон, доксициклин, ивермектин, карбен-нициллин, клиндамицин, линезолид, мебендазол, меропенем, метронидазол, норфлоксацин, оксациллин, офлоксацин, пипразинамид, сульфадиазин, тинидазол, хлорохин, цефазолин, цефепим, цефоперазон, цефтазидим, этионамид	3
тетрациклин	2
<i>Гиполипидемические средства</i>	
ловастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин, фенофибрат, эзетимиб	3
<i>Гормональные и антигормональные средства</i>	
бромокриптин, кломифен, левотироксин, трипторелин	3
октреотид, прогестерон, эстрадиол	2
<i>Диуретики</i>	
триамтерен	5
гидрохлоротиазид, спиронолактон	2
<i>Средства, влияющие на иммунную систему</i>	
сиролимус	8
адалимумаб	7
прометазин, такролимус	5
левоцетиризин	4
дезлоратадин, канакинумаб, кромоглициевая кислота, леналидомид, метилпреднизолон, мико-фенолата мофетил, монтелукаст, преднизолон, цетиризин, этанерцепт	3
<i>НПВС и анальгетики</i>	
ибупрофен, кетопрофен, кеторолак, мелоксикам, напроксен, пироксикам, ремифентанил, хинин, целекоксиб	3
<i>Противовирусные средства</i>	
ацикловир	5
атазанавир, валацикловир, ламивудин, саквинавир, тенофовир	3
<i>Противогрибковые средства</i>	
амфотерицин В, клотримазол	3
<i>Противодиабетические средства</i>	
глимепирид	7
репаглинид	5
ситаглиптин	4
глибенкламид, пиоглитазон, росиглитазон	3
<i>Противоопухолевые средства</i>	
винкристин	8

Таблица 3.
Продолжение

Наименование	Тяжесть ЛПП*
даптомицин, мелфалан, циклофосфамид	5
дазатиниб, ифосфамид, неларабин, паклитаксел, темозоломид	4
анастрозол, доксорубин, доцетаксел, иринотекан, карбоплатин, ломустин, митоксантрон, прокарбазин, пэгаспаргаза, тиотепа, хлорамбуцил, цисплатин, этопозид	3
летрозол	2
<i>Противоэпилептические и противосудорожные средства</i>	
леветирацетам	8
габапентин, окскарбазепин, топирамат, фенobarбитал	3
зонисамид	2
<i>Психотропные средства</i>	
пароксетин	8
алпразолам, венлафаксин, циталопрам, эсциталопрам	7
амитриптилин, галоперидол, тиоридазин, тразодон, хлордiazепоксид	5
зипрасидон, имипрамин, кветиапин, клоназепам, миртазапин, оланзапин, перфеназин, рисперидон, сертралин, флуоксетин	3
хлорпромазин	2
<i>Средства для лечения болезни Альцгеймера</i>	
мемантин	7
донепезил, ривастигмин	3
<i>Средства, влияющие на пищеварительную систему</i>	
ондансетрон	7
метоклопрамид	5
декслансопразол, омепразол, эзомепразол	4
лансопразол, пантопразол, рабепразол, фамотидин	3
<i>Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему</i>	
каптоприл, рамиприл, флекаинид, эналаприл	7
амлодипин, ирбесартан, метопролол	5
атенолол, лозартан, прокаинамид	4
валсартан, верапамил, кандесартан, карведилол, лизиноприл, нифедипин, пропафенон, телмисартан, фелодипин, фозиноприл, хинаприл	3
<i>Другие средства</i>	
месалазин	7
алфузозин, циклобензаприн	5
ропинирол, сибутрамин	4
баклофен, пропофол, ретинол, силденафил	3
варениклин, пеницилламин, технеция [99mTc] сукцимер	2

Отдельно необходимо учитывать и факторы, которые могут вызывать предрасположенность к развитию идиосинкразического ЛПП (табл. 4).

Таблица 4.
Факторы, предрасполагающие к идиосинкразическому ЛПП [1]

Факторы, связанные с организмом пациента	Внешние факторы	Факторы, связанные с применением препарата
1	2	3
Возраст	Курение	Суточная доза
Пол	Употребление алкоголя	Особенности метаболизма (липофильность, наличие токсичных метаболитов)
Беременность	Инфекционные и воспалительные заболевания	Класс-эффекты и перекрестная сенсibilизация
Нарушения нутритивного статуса		Лекарственные взаимодействия и полифармакотерапия
Ожирение		
Сахарный диабет		
Сопутствующие патологии, включая заболевания печени		
Показания к лечению лекарственными препаратами		
ЛПП в анамнезе		

Патогенез. В связи с разнообразием механизмов биотрансформации ЛС патогенез развития ЛПП различен. Известны прямые гепатотоксические эффекты, обусловленные нарушением реакций окисления и гидроксилирования с образованием активных промежуточных метаболитов. Это происходит, в том числе, в результате реакций гидроксилирования, катализируемых семейством изоферментов цитохрома P450 (CYP).

В настоящее время идентифицировано более 1000 изоформ P450; их номенклатура и данные об аллелях доступны в репозитории Консорциума по вариативности фармакогенов (Pharmacogene Variation (PharmVar) Consortium) по адресу <https://www.pharmvar.org/genes> [11].

В результате дефектов функции изоферментов P450 возможно нарушение протекания реакций конъюгации с глутатионом, остатками серной и глюкуроновой кислот, что замедляет или делает невозможным образование нетоксичных гидрофильных метаболитов и выведение их в кровь и желчь.

На каждом из этапов биотрансформации ЛС возможно включение субклеточных механизмов воспаления с активацией каспаз, фрагментацией ДНК и повреждением органелл. Активация каспаз опосредует гибель клетки по различным сценариям (апоптоз, пироптоз, некроптоз, некроз)¹. Повреждение митохондрий и лизосом чаще всего

приводит к развитию митохондриальной дисфункции и нарушениям аутофагии, что приводит к жировой дистрофии (стеатозу) гепатоцитов/

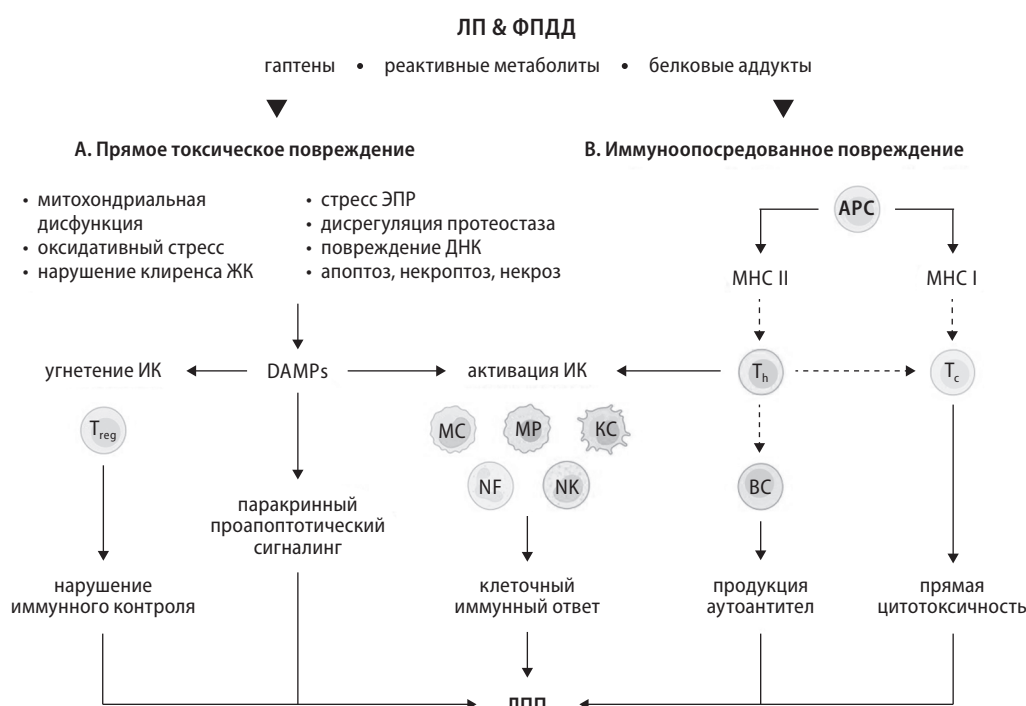
Механизмы лекарственной токсичности могут реализовываться на разных этапах биотрансформации ЛС в гепатоците:

1. Прямое химическое и/или цитотоксическое действие.
2. Повреждение клеточной мембраны путем нарушения организации актиновых микрофиламентов и внутриклеточного транспорта, приводящее к лизису клетки.
3. Нарушение функции транспортных белков¹, в частности – канальцевого экспортера солей желчных кислот (bile salt export pump, BSEP) и Р-гликопротеина (белка множественной лекарственной устойчивости), с последующим нарушением экскреции метаболитов ЛС с желчью/
4. Активацию иммунной системы с инициированием иммуновоспалительных реакций.

Итогом этих нарушений выступает апоптоз клетки [3, 5, 6, 12]

Немаловажную роль в развитии ЛПП играет блокада ферментов дыхательной цепи, приводящая к снижению продукции АТФ, изменению метаболизма жирных кислот и инициированию различных вариантов стеатоза. В обобщенном виде ключевые звенья патогенеза ЛПП представлены на рис. 1.

Рисунок 1.
Основные звенья патогенеза лекарственных поражений печени.



ЛП – лекарственные препараты, ФПДД – фитопрепараты и диетические добавки, ЖК – желчные кислоты, ЭПР – эндоплазматический ретикулум, ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота, ИК – иммунные клетки, ЛПП – лекарственное поражение печени, APC – антигенпрезентирующая клетка, MHC – главный комплекс гистосовместимости, DAMPs – дистресс-ассоциированные молекулярные паттерны, T_h – Т-хелперы, T_c – цитотоксические Т-лимфоциты, T_{reg} – регуляторные Т-лимфоциты, MC – моноциты, MP – макрофаги, KC – клетки Купфера, NF – нейтрофилы, NK – естественные киллеры, BC – В-лимфоциты.

1.3. Эпидемиология

Истинная распространенность лекарственных поражений печени (ЛПП) остается актуальным вопросом научной дискуссии. В клинической практике этот диагноз ставится редко из-за субъективных и объективных факторов, лежащих в основе нежелания врачей документировать ятрогенные заболевания. Нужно признать распространенный факт заблуждения пациентов о гепатотоксичности ряда препаратов, биологически активных добавок и средств народной медицины, снижающий эффективность регистрации ЛПП.

Эпидемиологические данные о распространенности ЛПП среди населения в целом имеют значительные вариации в разных странах: от 2,3 до 23,8 на 100 000 человек в год [13, 14]. В рамках популяционного проспективного исследования, проведенного в Европе, регистрация новых случаев ЛПП среди населения выявила заболеваемость ЛПП 13,9 на 100 000 человек в год, что в 16 раз превышало сравниваемый показатель при статистической регистрации в клинической практике [15].

Исследования распространенности ЛПП у госпитализированных пациентов отличаются методологическим разнообразием и широким диапазоном конечных результатов: от 0,66 на 100 больных в неделю до 1 на 100 госпитализированных больных без указания срока госпитализации [16, 17].

Поражения печени, вызванные лекарственными препаратами, остаются ведущей причиной острой печеночной недостаточности (ОПечН). Лекарственные поражения печени, включающие как отравление парацетамолом, так и идиосинкразическое ЛПП, составляет от 50 до 60% всех случаев ОПечН, без трансплантации печени смертность у таких пациентов приближается к 80% [18].

В России исследования распространенности ЛПП наиболее активно проводятся во фтизиатрии

и онкологии во многом благодаря обязательному биохимическому мониторингу указанной категории пациентов. В частности, оценка риска и мониторинг гепатотоксических реакций у больных туберкулезом демонстрирует развитие ЛПП у 25,3% пациентов при противотуберкулезной терапии [19]. В клинической практике онкологов наблюдение за пациентами со злокачественными новообразованиями трех локализаций (рак молочной железы, колоректальный рак и рак предстательной железы) позволило выявить ЛПП у 35% больных, получавших полихимиотерапию по основному заболеванию [20].

В Азии, Европе, Северной Америке и России наблюдаются определенные различия в частоте вклада различных классов медицинских препаратов в общий пул ЛПП. В Китае с частотой 26,8% на первом месте по частоте ЛПП стоят средства традиционной китайской медицины, в Индии с частотой 57,8% – противотуберкулезные препараты, в Северной Америке с частотой 46,5% – противомикробные препараты, в Европе с частотой 25% – противомикробные препараты [15, 21, 22].

В Российской Федерации наибольшую частоту встречаемости ЛПП отмечают при назначении противотуберкулезных и антибактериальных препаратов, цитостатиков и анальгетиков [23].

Значительное беспокойство врачей вызывает растущее число случаев гепатотоксичности, связанных с биологически активными добавками. По оценкам международных экспертов, указанная категория ЛПП выросла за 10 лет с 7% до 20% и заняла второе место после противомикробных препаратов в странах с развитой экономикой [24].

Новая страница изучения ЛПП связана с активной разработкой и применением совершенно новых классов фармакологических препаратов, таких как ингибиторы контрольных точек и ряда других [24].

1.4. Кодирование по МКБ 10

K71 – токсическое поражение печени.

Включены:

- 1.2.1. лекарственная идиосинкразическая (непредсказуемая) болезнь печени;
- 1.2.2. токсическая (предсказуемая) болезнь печени.

При необходимости идентифицировать токсическое вещество используют дополнительный код внешних причин (класс XX).

Исключены:

- алкогольная болезнь печени (K70.-)
- синдром Бадда-Киари (I82.0)

K71.0. Токсическое поражение печени с холестазом. Холестаз с поражением гепатоцитов. «Чистый» холестаз.

K71.1. Токсическое поражение печени с печеночным некрозом. Печеночная недостаточность (острая) (хроническая), обусловленная лекарственными средствами.

K71.2. Токсическое поражение печени, протекающее по типу острого гепатита.

K71.3. Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического персистирующего гепатита.

K71.4. Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического лобулярного гепатита.

K71.5. Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического активного гепатита. Токсическое поражение печени, протекающее по типу лупоидного гепатита.

K71.6. Токсическое поражение печени с картиной гепатита, не классифицированное в других рубриках.

K71.7. Токсическое поражение печени с фиброзом и циррозом печени.

K71.8. Токсическое поражение печени с картиной других нарушений печени. Токсическое поражение печени с: очаговой узелковой гиперплазией, печеночными гранулемами, пелиозом печени, венноокклюзионной болезнью печени.

K71.9. Токсическое поражение печени неуточненное.

1.5. Классификация

Патогенетическая классификация лекарственных поражений печени предусматривает 2 варианта повреждения органа [1, 2, 3]:

- а) прямое повреждающее действие (тип А);
- б) не прямое повреждающее (идиосинкразическое) действие (тип В).

I. Основные характеристики прямого повреждающего действия (тип А):

- дозозависимый эффект – при достижении определенной дозы, препараты оказывают непосредственное повреждающее действие на печень;
- эффект воспроизводим и предсказуем;
- латентный период короткий;
- механизм – непосредственное повреждение клеточных структур.
- гистологические изменения – некроз гепатоцитов и/или жировая дистрофия печени.

II. Основные характеристики непрямого повреждающего действия (тип В):

- токсический эффект не зависит от дозы;
- токсический эффект идиосинкразический – индивидуален, невоспроизводим и непредсказуем, зависит от генетических особенностей пациента;
- латентный период от нескольких дней до нескольких месяцев;
- механизм: образование гепатотоксических метаболитов в реакциях I или II фазы или индивидуальная гиперчувствительность – идиосинкразия.

Типы поражения печени (клинико-лабораторные варианты ЛПП) [25, 26, 27].

1. Гепатоцеллюлярный.

Характеризуется повышением активности АЛТ более чем в 2 раза в сравнении с верхней границей нормы (N) или соотношением АЛТ/ЩФ ≥ 5 . Данную форму ЛПП отличает более тяжелая степень поражения печени по сравнению с холестатической и смешанной формами. Сочетание гепатоцеллюлярного типа ЛПП с гипербилирубинемией обуславливает тяжелое повреждение печени высокую смертность (0,7–1,3 случая на 100 тыс. пациентов). Типично острое течение.

на преобладание гепатоцеллюлярных трансаминаз над протоковыми щелочными фосфатазами и идентифицирует, главным образом, гепатоцеллюлярное повреждение печени; значения диапазона $2 < R < 5$ означают смешанное повреждение печени; $R < 2$ выявляют преобладание протоковых ферментов над гепатоцеллюлярными и, следовательно, холестатическое повреждение печени [28, 29].

2. Холестатический.

Типично повышение активности ЩФ $> 2N$ или соотношение АЛТ/ЩФ ≤ 2 . Как правило, хроническое течение.

В ряде случаев, поражение печени может сохраняться в 10–20% случаев даже после отмены индуцировавшего повреждение препарата, что определяется как «хроническое ЛПП» [30]. В некоторых случаях аутоантитела, такие как антинуклеарные антитела, становятся положительными при начале ЛПП, что затрудняет его дифференциацию с аутоиммунным гепатитом (АИГ). Препараты, вызывающие АИГ-подобный ЛБП с положительными аутоантителами, включают миноциклин, статины, гидралазин и нитрофурантоин. Среди хронических ЛПП персистирующий ЛПП определяется Международным комитетом экспертов в 2011 году как «аномалии маркеров печени, сохраняющиеся более 3 месяцев при типе гепатоцеллюлярного повреждения и более 6 месяцев при холестатическом повреждении после отмены причинного препарата», тогда как хронический ЛПП – «аномалии маркеров печени, сохраняющиеся более 12 месяцев независимо от фенотипа ЛПП» [31].

3. Смешанный.

Свойственно повышение активности АЛТ $> 2N$ и соотношение $2 < \text{АЛТ/ЩФ}$ и < 5 . Характерно хроническое течение.

В целях уточнения типа поражения печени, может быть использован «R»-показатель, определяемый как:

$$R = \frac{[\text{АЛТ}]/[\text{АЛТ}_{\text{вгн}}]}{[\text{ЩФ}]/[\text{ЩФ}_{\text{вгн}}]}$$

где [ЩФ] и [АЛТ] – активность ЩФ и АЛТ в сыворотке крови пациента, а $\text{ЩФ}_{\text{вгн}}$ и $\text{АЛТ}_{\text{вгн}}$ – средние верхние пределы нормы [4]. $R > 5$ указывает

Клинико-морфологические формы ЛПП [32, 33] (табл. 1):

1. *Острое гепатоцеллюлярное повреждение*: тяжелое воспаление с некрозом и апоптозом (наиболее часто – при приёме изониазида, аспирина и фенитоина).
2. *Хроническое гепатоцеллюлярное повреждение с развитием фиброза*, неспецифично, напоминает другие хронические заболевания печени (наиболее часто – при использовании амоксициллин-клавуланата, вальпроевой кислоты, амиодарона).
3. *Острый холестаз*: закупорка желчью с гепатоцеллюлярным холестазом (наиболее часто – при использовании анаболических стероидов).
4. *Хронический холестаз*: застой желчи, воспаление протоков желчного пузыря, желчных пробок и скудость протоков (наиболее часто наблюдаемая при приёме амоксициллин-клавуланата).
5. *Стеатоз*: микровезикулярный синдром, связанный с повреждением митохондрий (наиболее часто – при использовании тетрациклина и вальпроевой кислоты).
6. *Зональный некроз*: обычно при внутреннем ЛПП и в сочетании с неблагоприятными исходами (проявляется в токсичности ацетаминофена).

Таблица 5.
Клинические особенности и основные возбудители хронического ЛПП [30–37].

Клинические особенности ЛПП	Возбудители
Жировая дистрофия печени	5-фторурацил, дилтиазем, кортизон, витамин А, интерферон, НПВП, вальпроевая кислота внутривенно, внутривенно тетрациклин, тамоксифен, амиодарон, метотрексат, антиретровирусные препараты
Узловая регенеративная гиперплазия	6-меркаптопурин, азатиоприн, витамин А, платина, антиретровирусные препараты
Гепатоцеллюлярная аденома	Анаболические стероиды, оральные контрацептивы
Лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит	Нитрофурантоин, миноциклин, гидралазин, метилдопа, интерферон, статины, биологические препараты (антитела)
Синдром исчезающего желчного протока	Амоксициллин/клавулановая кислота, фторхинолоны, сульфаметоксазол, азитромицин, карбамазепин, ламотриджин, хлорпромазин, аллопуринол, демозоломид, ибупрофен
Цирроз печени	Амиодарон, метотрексат, витамин А, вальпроевая кислота

Таблица 6.
Степени тяжести ЛПП [26, 27, 37, 38].

Степень	Критерии диагностики
Легкая	Повышение активности АЛТ и/или ЩФ, уровень общего билирубина <42 мкмоль/л и МНО <1,5
Умеренная	Повышение активности АЛТ и/или ЩФ, уровень общего билирубина >42 мкмоль/л и МНО >1,5
Умеренно тяжелая	Повышение активности АЛТ, ЩФ, уровня общего билирубина или МНО, госпитализация в связи с ЛПП (продление существовавшей госпитализации из-за ЛПП)
Тяжелая	Повышение активности АЛТ и/или ЩФ, уровень общего билирубина >42 мкмоль/л и выполняется из условий: • печеночная недостаточность (МНО >1,5, асцит или энцефалопатия); • отказ другого органа вследствие ЛПП (почек или легких)
Фатальная или трансплантация	Смерть или трансплантация печени трансплантация

7. *Гранулемы*: связаны с более легкими травмами и могут быть результатом многих лекарств или даже воздействия талька через кровоток.

По степени тяжести ЛПП (исследование DILIN) различают [26, 27, 37, 38].

2. Диагностика

В настоящее время клинический диагноз лекарственного поражения печени (ЛПП) является диагнозом исключения.

Диагноз ЛПП может быть установлен после всестороннего изучения анамнеза пациента, клинических признаков поражения печени, динамической оценки изменений биохимических маркеров функции печени, после оценки возможной гепатотоксичности препарата, а также при исключении других причин поражения печени. При необходимости проводится биопсия печени, а также оценивается реакция на повторное введение лекарственного препарата [39, 40, 41] УУР В (УДД 1).

Диагностика ЛПП включает следующие позиции: оценку факторов риска ЛПП, учет предшествующих данных о гепатотоксичности лекарственных средств, оценку интервала между началом приема лекарственного средства и появлением признаков поражения печени; анализируют клинические признаки, длительность и течение периода восстановления, данные о сопутствующих заболеваниях (в т.ч. печени), исключают другие причин поражения печени [39, 40, 42]. Оцениваются биохимические маркеры функции печени (в т.ч. в динамике), а также данные визуализации. Дополнительными позициями при постановке диагноза могут быть: реакция на повторное назначение ЛС; результаты биопсии печени [5, 39].

Минимальный перечень диагностических критериев при подозрении на ЛПП представлен в таблице 7 [5, 40].

Диагностический алгоритм при ЛПП можно использовать и при подозрении на связанную с ФДД гепатотоксичность. Это означает, что другие причины повреждения печени должны быть исключены посредством тщательного сбора анамнеза, соответствующего лабораторного обследования и визуализирующих исследований гепатобилиарной системы. При исключении других причин на фоне недавнего приема ФДД может быть достоверно установлен диагноз связанной с ФДД гепатотоксичности [6, 41, 44] УУР А (УДД 4).

Жалобы:
Клинические проявления ЛПП неспецифичны, варьируют от бессимптомного варианта заболевания до тяжелых фульминантных форм с острой печеночной недостаточностью.

Основные клинические симптомы зависят от фенотипа ЛПП. Возможны утомляемость и слабость, повышение температуры тела; отсутствие аппетита; дискомфорт в эпигастрии и правой подреберной области, потеря массы тела, тошнота, рвота, желтуха, кожный зуд, темная моча, энцефалопатия, кровоточивость [5, 41].

Таблица 7.

Рекомендованный минимальный перечень диагностических критериев при подозрении на ЛПП [41].

Критерий	Комментарии
Пол	Особенно актуален при наличии других заболеваний (например, ПБХ)
Возраст	Особенно актуален при сопутствующих состояниях (таких как ВГЕ)
Раса / этническая принадлежность	Особенно актуальны при наличии других заболеваний (например, саркоидоза, желчнокаменной болезни на фоне серповидноклеточной анемии и др.)
Другие факторы, связанные с пациентом	Беременность, курение, ожирение, либо дефицит массы тела
Сопутствующие заболевания и характер терапии	На развитие ЛПП могут оказывать влияние такие состояния, как сепсис, сердечная недостаточность, эпизоды артериальной гипотонии, недавно перенесенная общая анестезия, парентеральное питание, онкологические заболевания
Проведение пробы с повторным назначением препарата	Указать результаты пробы с повторным назначением препарата, если таковая проводилась. Повышение уровня АЛТ более 3 ВГН при повторном назначении ЛС считается сильным доказательством его роли в возникновении ЛПП у пациента
Наличие реакций на другие лекарственные средства в анамнезе	Может существовать определенная перекрестная сенсibilизация (например, противоэpileптические препараты)
Наличие другой патологии печени в анамнезе	Хронический вирусный гепатит, НАЖБП, гемохроматоз, алкогольная болезнь печени, ПСХ, ПБХ, рак печени
Употребление алкоголя и других потенциально вредных веществ в анамнезе	Частота: эпизодическое, запойное, регулярное (ежедневное либо еженедельное) Длительность Дозы: оценка суточного употребления алкоголя в граммах
Прием лекарственных средств, фитопрепаратов и/или диетических добавок (ФДД)	Полный перечень препаратов либо ФДД; длительность, дозы, даты начала и окончания приема (особое внимание уделяется средствам, прием которых был начат предшествующие 6 месяцев)
Начало и течение заболевания,	время от момента начала приема ЛС (либо пищевой добавки) до появления ЛПП, а также суммарное количество дней, недель приема ЛС
Жалобы и объективные данные	утомляемость, слабость, боль в животе, тошнота, темный цвет мочи, иктеричность кожных покровов, желтуха, кожный зуд, кожные высыпания, лихорадка, кровотечения, увеличение размеров печени
Результаты лабораторных исследований	Дата первого выявления патологических результатов биохимического исследования состояния печени; данные биохимического исследования печени и уровень эозинофилов в общем анализе крови при первичном обследовании
Серологическое обследование на вирусные гепатиты	Анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HBc IgM, анти-HCV, РНК HCV
Серологическое обследование на аутоиммунный гепатит	ANA, антитела к гладким мышцам, уровень IgG
Данные визуализации	УЗИ ± доплерография, КТ либо МРТ ± МРХПГ
Гистологическое исследование (если доступно)	Указывается время проведения биопсии от момента начала заболевания и повышения уровня ферментов печени
Данные о периоде вымывания (проба с отменой препарата)	Результаты биохимического исследования состояния печени при отмене препарата и наблюдении в динамике
Клинический исход	Разрешение процесса, проведение трансплантации печени, смерть, а также дата каждого из исходов

Данные анамнеза:

Факторами, предрасполагающими к ЛПП, считаются пожилой возраст, женский пол, употребление алкоголя, сопутствующие заболевания печени, сахарный диабет, полипрагмазия. У женщин ЛПП имеет более высокий риск прогрессирования до острой печеночной недостаточности. Генетическими факторами риска являются полиморфизмы ферментов (CYP 450), человеческого лейкоцитарного антигена (HLA). Вместе с тем, все имеющиеся факторы риска не считаются универсальными, их значение может различаться в зависимости от типа ЛС и иных факторов [5, 41, 42].

Обычно признаки ЛПП появляются в течение первых 6 месяцев после начала приема нового лекарства. Вместе с тем, ряд препаратов может вызывать ЛПП с более длительным латентным периодом (например, нитрофурантоин, статины) [5, 6].

Продолжительность латентного периода составляет 1–5 дней при прямой и 5–90 дней при идиосинкразической гепатотоксичности [5, 45]. Повторное назначение ЛС, которое ранее вызывало ЛПП, может привести к более раннему, прогрессирующему поражению печени, с фульминантной печеночной недостаточностью [5]. Вместе с тем, некоторые лекарственные средства, не подлежащие замене (например, противотуберкулезные, противоопухолевые) могут назначаться повторно под тщательным контролем специалистов [5, 6, 45].

При сборе анамнеза уделяется внимание приему пациентом ЛС, чаще всего вызывающих ЛПП (например, антибиотики, противоэpileптические препараты вызывают более 60% всех ЛПП), учитывается прием пациентом наркотиков (например, при приеме метилгидроксиэтилметамфетамина зарегистрированы случаи острой печеночной

недостаточности), а также фитопрепаратов и/или диетических добавок [39, 40, 41].

Наиболее распространенные и назначаемые ЛС, а также особенности поражения печени при их приеме, а также бесплатная и обновляемая информация о лекарственной гепатотоксичности представлена на онлайн-ресурсах *LiverTox* (www.livertox.org) и *Hepatox* (www.hepatox.org) [5, 43, 46, 49].

Физикальное обследование

Физикальное обследование включает оценку общего состояния, уровня сознания, наличия лихорадки, изменения кожи и слизистых, гепато- и спленомегалии, болезненности при пальпации живота, асцита, отеков, кровоточивости, признаков хронических заболеваний печени (телеангиоэктазии, ксантелазмы и др.) и других органов. У пациентов со специфическими фенотипами могут появляться внепеченочные симптомы, например, лихорадка, кожная сыпь [3, 42, 46, 48].

Лабораторные исследования

При подозрении на ЛПП рекомендуется определение в биохимическом анализе крови АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, общего билирубина, прямого и непрямого билирубина, альбумина. При необходимости исследуется МНО [39, 48] УУР В (УДД 3).

Уровни сывороточной АЛТ, АСТ и ЩФ являются маркерами повреждения печени, тогда как общий билирубин, альбумин и МНО являются маркерами тяжести гепатопатии [3, 39, 48, 49].

Критериями острого ЛПП являются [39, 48] УУР В (УДД 4):

- 1. повышение активности АЛТ $\geq 5 \times$ ВГН;
- 2. повышение активности ЩФ $\geq 2 \times$ ВГН (особенно в сочетании с повышенным уровнем ГГТ при исключении заболевания костей);
- 3. повышение активности АЛТ $\geq 3 \times$ ВГН в сочетании с повышением уровня общего билирубина $\geq 2 \times$ ВГН

Пациенты, у которых показатели биохимического анализа не соответствуют данным критериям, но ассоциированы с приемом лекарств, могут быть определены как пациенты с лекарственно-индуцированной аномальной биохимией печени [43, 49].

Изолированная гипербилирубинемия не квалифицируется как ЛПП, учитывая возможность множественных сопутствующих диагнозов [5].

Умеренный рост трансаминазы, на фоне терапии статинами может отражать адаптивную реакцию, не являясь истинным ЛПП. Учитывая пользу статинов при НАЖБП и сердечно-сосудистых заболеваниях, терапию следует продолжать, если это возможно [40, 50].

Приведенные выше критерии не применимы для диагностики хронического ЛПП, а также некоторых специфических фенотипов ЛПП.

Различные фенотипы ЛПП представлены в таблице 8 [5].

Таблица 8.
Фенотипы лекарственных поражений печени

Фенотип	Характеристики	Лекарственные средства, которые вовлечены в развитие ЛПП
Идиосинкразический	Гепатоцеллюлярный: уровень АЛТ повышен более чем в пять раз выше ВГН или $R \geq 5$. Холестатический: уровень ЩФ в отдельности повышен более чем в два раза относительно ВГН или $R \leq 2$. Смешанный: $R > 2$ до < 5 Хронический ЛПП: ЛПП с острым проявлением, с признаками стойкого поражения печени в течение > 1 года после его начала	Противомикробные, противосудорожные, антиаритмические, андрогенные, Эстрогены / прогестероновые, иммуномодулирующие и противоопухолевые средства
Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами	Лекарственная гиперчувствительность с эозинофилией и системным воспалением, вызванным противосудорожными препаратами	
Аутоиммунный гепатит, вызванный лекарственными средствами	Острое ЛПП с серологическими и/или гистологическими признаками аутоиммунного гепатита	НПВП, статины, миноциклин и нитрофурантоин
Вторичный склерозирующий холангит	Проявляется как острое ЛПП с гистологическими / рентгенологическими признаками склерозирующей холангиопатии	Ингаляционные анестетики, аторвастатин, 6-МП
Гранулематозный гепатит	Гранулемы при гистологическом исследовании с воздействием соответствующего агента	Противосудорожные препараты, сульфаниламиды
Острая жировая дистрофия печени	Острое развитие микровезикулярного стеатогепатита	Ингибиторы обратной транскриптазы
Жировая болезнь печени, связанная с приемом лекарств	Соответствует НАЖБП	Метотрексат, кортикостероиды
Узловая регенеративная гиперплазия	Диффузная узелковая структура, организованная вокруг центральных гепатоцитов	Противоопухолевые / цитотоксические
Дуктопения	Хронический холестаз, потеря протоков	Антимикробные препараты (β -лактамы, тетрациклины и сульфаниламиды)
Опухоли печени	признаки гепатоцеллюлярной аденомы или карциномы в зависимости от гистологических характеристик, данных визуализации	Анаболические андрогенные стероиды и оральные контрацептивы

Пациентам с другими известными заболеваниями печени на фоне приема потенциально гепатотоксичных ЛС рекомендуется незамедлительно сообщать о любых новых симптомах, таких как иктеричность кожи и склер, боль/дискомфорт в животе, тошнота/рвота, кожный зуд, темная моча. Кроме того, на фоне лечения потенциально гепатотоксичным ЛС пациентам рекомендуется контролировать биохимические показатели печени с интервалом в 4–6 недель, особенно в течение первых 6 месяцев лечения [39, 48] УУР В (УДД 5).

В зависимости от типа повреждения дифференциально-диагностический подход может различаться.

У пациентов с подозрением на гепатоцеллюлярное или смешанное ЛППП рекомендуется исключить острые вирусные гепатиты (А, В, С), с помощью стандартных серологических исследований и тестирования на РНК ВГС [5, 52, 53] УУР А (УДД 4).

У пациентов с подозрением на гепатоцеллюлярное или смешанное ЛППП рекомендуется исключить аутоиммунный гепатит с помощью стандартных серологических исследований [40, 53] УУР А (УДД 4).

Определение антител класса М (anti-HEV IgM) к вирусу гепатита Е (Hepatitis E virus) в крови может рассматриваться у отдельных пациентов с гепатоцеллюлярным или смешанным ЛППП в случае клинических подозрений (например, недавнее путешествие в эндемичный район, нетипичный фенотип ЛППП). Вместе с тем, эффективность имеющихся в настоящее время коммерческих тестов не ясна [39, 40, 53] УУР В (УДД 4).

В случае исключения распространенных вирусных гепатитов (А, В, С), а также при наличии характерных клинических признаков (атипичного лимфоцитоза, лимфаденопатии) рекомендуется лабораторное тестирование для исключения следующих заболеваний:

- Острая инфекция, вызванная цитомегаловирусом (ЦМВ)
- Острая инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр
- Острая инфекция, вызванная вирусом простого герпеса [40, 41, 53] УУР А (УДД 4)

Рекомендуется исключить болезнь Вильсона-Коновалова и синдром Бадда-Киари при наличии соответствующих клинических подозрений УУР А (УДД 3).

серологическое тестирование на первичный билиарный холангит рекомендуется проводить тем пациентам, у которых не выявлено явных признаков патологии желчных путей по результатам визуализирующих исследований органов брюшной полости [40, 48] УУР А (УДД 3).

Инструментальные исследования:

У пациентов с подозрением на холестатический тип ЛППП во всех случаях рекомендовано проводить визуализирующие исследования органов брюшной полости (УЗИ, либо КТ, либо МРТ) для исключения патологии желчных путей и инфильтративных процессов [5, 39, 49] УУР А (УДД 3).

Проведение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии ограничивается случаями,

когда рутинные методы визуализации (включая холангио МРТ, эндоскопическое ультразвуковое исследование) не позволяет исключить наличие конкрементов в общем желчном протоке, ПСХ, злокачественные новообразования панкреатобилиарной системы [45, 46, 49] УУР В (УДД 4).

Выполнение биопсии печени с последующим патолого-анатомическим исследованием биопсийного материала печени с целью верификации диагноза рекомендуется в следующих случаях [5, 40, 41, 44, 54]:

- если одной из возможных причин повреждения печени является аутоиммунный гепатит и предполагается проведение иммуносупрессивной терапии УУР А (УДД 3)
- наблюдается неуклонный рост биохимических показателей печени, либо признаки ухудшения функции печени, несмотря на прекращение приема подозреваемого лекарственного средства УУР В (УДД 4)
- максимальный уровень АЛТ не снизился на 50% через 30–60 дней после начала заболевания (в случаях гепатоцеллюлярного ЛППП) или если максимальный уровень ЩФ не снизился на 50% через 180 дней после начала заболевания (в случаях холестатического ЛППП), несмотря на прекращение приема подозреваемого лекарственного средства УУР В (УДД 4)
- предполагается продолжение приема подозреваемого лекарственного средства или повторное его назначение УУР В (УДД 4)
- при сохранении патологического уровня показателей печени более 180 дней (особенно если имеются клинические симптомы, например, желтуха, гепатомегалия, зуд) для оценки наличия хронических заболеваний печени (ХЗП) не связанных с приемом ЛС, и/или диагностики хронического течения ЛППП. УУР В (УДД 4)
- в случае развития ЛППП после трансплантации органов УУР В (УДД 4)

Неинвазивные методы оценки фиброза (лабораторные расчетные методики, эластография) могут быть использованы при хронических ЛППП. Однако их данные следует использовать как ориентировочные, поскольку эти методы не валидизированы для применения при ЛППП [3].

В таблице 9 представлены основные нозологические формы и методы, применяемые для дифференциальной диагностики при ЛППП [3, 41].

В настоящее время растет интерес к определению новых сывороточных биомаркеров.

К ним относятся глутаматдегидрогеназа, кэратин 18, глутатион-S-трансфераза, сорбитолдегидрогеназа, желчные кислоты, цитохром P450, остеопонтин.

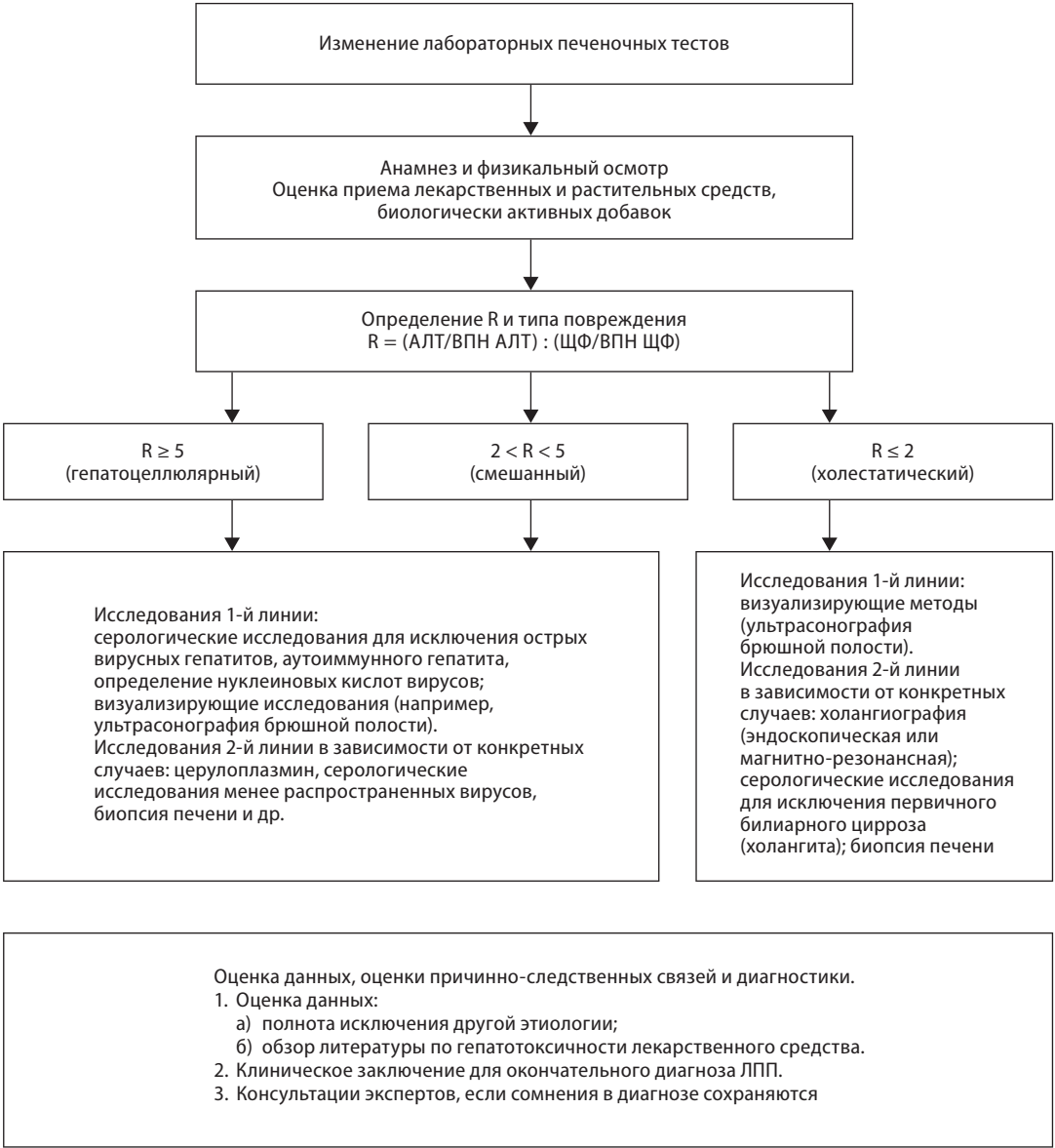
Эти маркеры могут повысить качество диагностики ЛППП и способствовать уточнению прогноза. В настоящее время они не используются рутинно, но представляют перспективное направление для будущих исследований [55].

На рис. 2 представлен алгоритм диагностики при подозрении на лекарственное поражение печени (по рекомендациям ACG, 2014, с изменениями) [3].

Таблица 9.
Дифференциальная диагностика лекарственных поражений печени

Нозологические формы	Основные методы диагностики
Острый вирусный гепатит	Анти-HAV IgM, анти-HCV, HCV-РНК, HBsAg, анти-HBc IgM, HBV-ДНК, анти-HDV, анти-HEV IgM, анти-HEV-IgG, HEV-РНК; анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG; анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG; анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG; анти-VZV-IgM, анти-VZV-IgG
Аутоиммунный гепатит	Общий белок и белковые фракции, Ig G, антинуклеарный фактор, анти-SMA, анти-LKM-1, анти-SLA
Болезнь Вильсона-Коновалова	Сывороточный церулоплазмин, суточная экскреция меди, осмотр невролога, офтальмолога, сывороточный уровень меди, генетическое тестирование гена <i>ATP7B</i>
Синдром Бадда – Киари	Цветная доплеровская сонография, КТ (МР)-ангиография
Первичный билиарный холангит	Антинуклеарный фактор, антимитохондриальные антитела
Первичный склерозирующий холангит	МР-холангиография
ЖКБ	Ультразвуковое исследование брюшной полости, МР (КТ)-холангиография, эндоскопическая ретроградная холангиография
Онкологические заболевания	Ультразвуковое исследование брюшной полости, МР (КТ)-томография и холангиография

Рисунок 2.
Алгоритм диагностики при подозрении на лекарственное поражение печени (по рекомендациям ACG, 2014, с изменениями)



Оценка причинно-следственной связи

Для оценки причинно-следственной связи между применением ЛС и развитием ЛППП используются шкала RUCAM, система Марии и Викторино (клиническая диагностическая шкала – CDS), шкала Digestive-Disease-Week Japan 2004 (DDW-J – опубликована только в японской литературе, но используется в англоязычных литературных публикациях) [5, 39, 40].

Система оценки RUCAM («Метод оценки причинности Roussel Uclaf» (Roussel Uclaf Causality Assessment Method – RUCAM) в честь французской фармацевтической компании, которая организовала его разработку) предназначена для использования врачами в широкой клинической практике для исключения конкурирующих этиологий при оценке пациента с подозрением на ЛППП [56].

Таблица 10.
Шкала RUCAM для
гепатоцеллюлярного
повреждения
печени [3, 56]

Признаки гепатоцеллюлярного поражения печени	Балл	Результат
1. Временной интервал между началом приема ЛС/РС и началом реакции: • 5–90 (повторное назначение: 1–15 дней); • <5или>90 (повторное назначение: >15 дней). Альтернативно: время начала от прекращения ЛС/РС; ≤15 дней (исключение для медленно метаболизирующихся веществ: >15 дней).	+2 +1	
Изменение уровня АЛТ после прекращения приема ЛС/РС. Процент различий между пиком АЛТ и ВПН: • снижение ≥50% за 8 дней; • снижение ≥50% за 30 дней; • нет данных, персистенция, увеличение или дальнейшее использование ЛС/РС; • снижение ≥50% после 30 дней; • снижение <50% после 30 дней или повторное повышение.	+3 +2 0 0 –2	
Факторы риска: • употребление алкоголя (текущее, в алкогольных единицах в день, >2 для женщин, >3 для мужчин); • употребление алкоголя (текущее в алкогольных единицах в день: ≤2 для женщин, ≤3 для мужчин); • возраст ≥55 лет; +1 • возраст	+1 0 +1 0	
Сопутствующие ЛС/РС: • нет или нет данных; • сопутствующий прием ЛС/РС, не связанный с началом реакции; • сопутствующий прием ЛС/РС, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП; • сопутствующий прием ЛС/РС, известного как гепатотоксин, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП. Наличие данного признака отменяет предыдущие баллы, набранные в этом пункте; • сопутствующий прием ЛС/РС с доказанной ролью в этом случае (положительная реакция на повторное назначение или подтверждение тестами).	0 0 –1 –2 –3	
Поиск альтернативных причин. Группа I (7 причин): • инфекция вирусом гепатита А (HAV): анти-HAV-IgM; • гепатобилиарная сонография / цветная доплеровская сонография; • инфекция вирусом гепатита С (HCV): анти-HCV, HCV-RНК; • инфекция вирусом гепатита Е: анти-HEV-IgM, анти-HEV-IgG, HEV-RНК; • гепатобилиарная сонография / цветная доплеровская сонография сосудов • печени / эндосонография / компьютерная томография / магнитно-резонансная томография; • алкоголизм (АСТ/АЛТ ≥ 2); • острый недавний случай гипотензии (в особенности при наличии заболевания сердца как основного заболевания). Группа II (5 причин): • 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; • инфекция, обнаруживаемая с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР): • цитомегаловирус – CMV (анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG); • вирус Эпштейна – Барр – EBV (анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG); • вирус простого герпеса – HSV (анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG); • вирус Varicella zoster (ветряной оспы) – VZV (анти-VZV-IgM, анти-VZV-IgG). Оценка групп I и II: • все причины из групп I и II обоснованно исключены; • обоснованно исключены 7 причин из группы I; • обоснованно исключены 6 или 5 причин из группы I; • обоснованно исключены менее чем 5 причин из группы I; • альтернативная причина высоковероятна.		Отметить, если результат отрицательный
	+2 +1 0 –2 –3	

Таблица 10.
Продолжение

Признаки гепатоцеллюлярного поражения печени	Балл	Результат
Предшествующая гепатотоксичность ЛС/РС:		
• реакция маркирована в инструкции к продукту;	+2	
• реакция опубликована, но не маркирована в инструкции;	+1	
• реакция неизвестна	0	
Ответ на непреднамеренное повторное воздействие		
• удвоение АЛТ после приема только одного ЛС/РС, при условии АЛТ < 5 ВПН перед повторным воздействием;	+3	
• удвоение АЛТ после приема ЛС/РС, данного во время уже текущей первичной реакции;	+1	
• повышение АЛТ, но менее чем пределы для подобных состояний при первом назначении;	-2	
• другие ситуации.	0	
Общий балл для случая		

Таблица 11.
Шкала RUCAM для холестатического или смешанного повреждения печени [3, 56]

Параметры для холестатического и смешанного поражения печени	Балл	Результат
Временной интервал между началом приема ЛС/РС и началом реакции:		
• 5–90 дней (повторное назначение: 1–90 дней);	+2	
• <5 или >90 дней (повторное назначение: >90 дней).	+1	
Альтернативно: время начала от момента прекращения ЛС/РС:		
• (исключение для медленно метаболизирующихся веществ: ≤30 дней).	+1	
Изменение уровня АЛТ после прекращения приема ЛС/РС.		
Процент различий между пиком ЩФ и ВПН:		
• снижение ≥50% за 180 дней;	+2	
• снижение <50% за 180 дней;	+1	
• нет данных, персистенция, увеличение или дальнейшее использование ЛС/РС	0	
Факторы риска:		
• употребление алкоголя (текущее в алкогольных единицах в день: >2 для женщин, >3 для мужчин);	+1	
• употребление алкоголя (текущее в алкогольных единицах в день: ≤2 для женщин, ≤3 для мужчин);	0	
• беременность;	+1	
• возраст ≥55 лет;	+1	
• возраст <55 лет	0	
Сопутствующий прием ЛС/РС:		
• нет или нет данных;	0	
• сопутствующий прием ЛС/РС, не связанный с началом реакции;	0	
• сопутствующий прием ЛС/РС, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП;	-1	
• сопутствующий прием ЛС/РС, известного как гепатотоксин, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП;	-2	
• сопутствующий прием ЛС/РС с доказанной ролью в данном случае (положительная реакция на повторное назначение или подтверждение тестами).	-3	
Поиск альтернативных причин.		Отметить, если результат отрицательный
Группа I (7 причин):		
• инфекция вирусом гепатита А (HAV): анти-HAV-IgM;		
• инфекция вирусом гепатита В (HBV): HBsAg, анти-HBc-IgM, HBV-ДНК;		
• инфекция вирусом гепатита С (HCV): анти-HCV, HCV-РНК;		
• инфекция вирусом гепатита Е (HEV): анти-HEV-IgM, анти-HEV-IgG, HEV-РНК;		
• гепатобилиарная сонография / цветная доплеровская сонография сосудов печени / эндо-сонография / компьютерная томография / магнитно-резонансная томография;		
• алкоголизм (АСТ/АЛТ ≥ 2);		
• острый недавний случай гипотензии (в особенности при наличии заболевания сердца как основного заболевания).		
Группа II (5 причин):		
• 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;		
• инфекция, обнаруживаемая с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР):		
• цитомегаловирус – CMV (анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG);		
• вирус Эпштейна – Барр – EBV (анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG);		
• вирус простого герпеса – HSV (анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG);		
• вирус Varicella zoster (ветряной оспы) – VZV (анти-VZV-IgM, анти-VZV-IgG).		
Оценка групп I и II:		
• все причины из групп I и II обоснованно исключены;	+2	
• обоснованно исключены 7 причин из группы I;	+1	
• обоснованно исключены 6 или 5 причин из группы I;	0	
• обоснованно исключены менее чем 5 причин из группы I;	-2	
• альтернативная причина высоковероятна.	-3	

Параметры для холестатического и смешанного поражения печени	Балл	Результат
Предшествующая гепатотоксичность ЛС/РС:		
• реакция маркирована в инструкции к продукту;	+2	
• реакция опубликована, но не маркирована;	+1	
• реакция неизвестна.	0	
Ответ на непреднамеренное повторное воздействие:		
• удвоение ЩФ после приема только ЛС/РС, при условии АЛТ < 2 ВПН перед повторным воздействием;	+3	
• удвоение ЩФ после приема только ЛС, данного во время первой реакции;	+1	
• повышение ЩФ, но менее чем пределы для подобных состояний при первом назначении;	-2	
• другие ситуации	0	
Общий балл для случая		

Оценка по шкале RUCAM

В современном виде RUCAM состоит из двух частей, по которым отдельно оцениваются гепатоцеллюлярные и холестатические (а также смешанные) критерии ЛПП.

По шкале RUCAM каждый признак оценивается в баллах. При оценке причинно-следственной связи ЛС и ЛПП по данной шкале сумма баллов ≥ 9 указывает на то, что корреляция между подозреваемым лекарством (препаратами) и ЛПП «весьма вероятна», 6–8 баллов – связь «вероятна», 3–5 баллов – «возможна», 1–2 балла – связь «маловероятна», значение ≤ 0 означает «исключение» возможности ЛПП при приеме данного ЛП [56, 57] УУР В (УДД 1).

Если в поражении печени подозреваются несколько препаратов, то шкалу RUCAM необходимо применять к каждому препарату отдельно. Если это невозможно (например, при назначении комбинации противотуберкулезных средств все препараты могут быть причастны к развитию ЛПП), следует

прибегать к мнению специалистов и ранжировать вероятность различных ЛС как причины ЛПП на основании фенотипа поражения и сопоставления с данными литературы [3, 39, 57].

Кроме того, мнение специалистов может быть полезно в тех случаях, когда ЛПП предполагается у пациентов с уже имеющимися заболеваниями печени, а также при оценке гепатотоксичности в клинических испытаниях новых препаратов. Вместе с тем, данный подход не является широко доступным в клинической практике [3, 39, 40] УУР В. (УДД 3).

Полная формулировка диагноза ЛПП должна включать клинический тип ЛПП, острый или хронический вид ЛПП, показатель RUCAM и степень тяжести ЛПП [39]. УУР В. (УДД 1).

Например: лекарственное поражение печени, гепатоцеллюлярное, острое, оценка по шкале RUCAM: 9 (определенный), степень 3.

Медикаментозная терапия

N- ацетилцистеин (NAC)

- Ацетилцистеин** На сегодняшний день FDA одобрено и рекомендовано применение ацетилцистеина только для лечения ЛПП, вызванных парацетамолом** [1]. – В случаях подозрения на ЛПП индуцированное приемом парацетамола, рекомендуется начать лечение ацетилцистеином как можно раньше.

Уровень убедительности рекомендаций А
(Уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: исходя из степени тяжести ЛПП, ацетилцистеин рекомендуется назначать в дозе 50–150 мг / кг / день в течение как минимум 3 дней [58].

Бициклом

- Действующее вещество (4,40-dimethoxy-5,6,50,60-dimethylene-dioxy-2,20-dicarboxylatebiphenyl) препарата Бициклом по химической структуре является лигнаном. Бициклом демонстрирует высокую эффективность в лечении пациентов с ЛПП. У пациентов, находящихся в группе высокого риска по ЛПП, профилактическое применение бициклола может значительно сократить частоту появления ЛПП и гарантировать непрерывность проведения основной терапии [61].

Уровень достоверности рекомендаций А.
Уровень убедительности доказательств 1b.

Необходимы дальнейшие исследования, особенно рандомизированные клинические испытания, чтобы дать однозначный ответ относительно клинической пользы ацетилцистеина при передозировке других нестероидных противовоспалительных препаратов [59]. Недавно проведенное исследование показывает, что ацетилцистеин оказывает терапевтическое воздействие на гепатотоксичность у детей, получающих химиотерапевтические препараты из-за сопутствующих злокачественных заболеваний. У пациентов отмечалось статистически значимое снижение показателей функциональных печеночных проб, что особенно важно для продолжения химиотерапии [60].

Комментарии. Бициклом – гепатопротекторный и противовоспалительный препарат, может подавлять экспрессию и активность нескольких воспалительных факторов, индуцированных поражением печени, купировать оксидативный стресс, ингибировать апоптоз гепатоцитов, стабилизировать плазматическую мембрану гепатоцитов, улучшать функцию митохондрий и защищать структуру и функционирование ядерной ДНК печени [62]. Протективный эффект бициклола доказан в экспериментальных моделях повреждения печени четыреххлористым углеродом, ацетаминофеном, D-галактозамином и конкавалином А [3]. В ходе

двух исследований была оценена эффективность бициклола в предотвращении развития ЛППП у пациентов, получающих химиотерапию [63] или противотуберкулезное лечение [64]. В двух исследованиях оценивалась эффективность бициклола при лечении ЛППП. В целом, у пациентов с поражением печени, получавших бициклол, показатели нормализации были выше, чем у пациентов, получавших стандартную поддерживающую терапию, включающую глицирризинат аммония [65] или полиен-фосфатидилхолин⁷ (ОР = 0,69; 95% ДИ 0,52–0,91), при этом различия между исследованиями отсутствуют (I₂ = 0%; p = 0,556).

Однако, учитывая малое количество исследований, отсутствие информации о методологическом оформлении (т.е. о сокрытии и ослеплении результатов) и некоторые ограничения в исследованиях, результаты следует интерпретировать с осторожностью [66, 67].

Бициклол обладает терапевтическим действием при ЛППП в период после трансплантации почек, и значительно в большей степени улучшает функцию печени и обладает более выраженным терапевтическим действием по сравнению с группой, получавшей тиопронин ($p < 0,05$, $p < 0,01$). Бициклол обладает терапевтическим эффектом при ЛППП, вызванных противоревматическими средствами, и значительно улучшает функциональный уровень восстановления печени [61].

У пациентов с поражением печени, вызванным приемом статинов, лечение бициклолом в течение 4 недель может значительно снизить уровень АЛТ [68].

В 2022 г. были опубликованы результаты многоцентрового, двойного слепого, с двойной имитацией, рандомизированного, с подбором дозы, активно контролируемого клинического исследования превосходства II фазы, которое продемонстрировало эффективность и безопасность

бициклола (25 и 50 мг 3 раза в день) при лечении идиосинкразического острого ЛППП [69]. Бициклол эффективно снижал уровень АЛТ в сыворотке крови в течение 4–8-недельного периода лечения у пациентов с идиосинкразическим острым ЛППП. Это результаты превосходили полиенфосфатидилхолина. Анализ подгрупп показал, что этот эффект наблюдался независимо от возраста, пола, наличия туберкулеза и сопутствующих заболеваний.

Применение с целью лечения: бициклол назначается перорально в дозе 25–50 мг 3 раза в сутки. Рекомендуемая длительность применения составляет 3 месяца, при необходимости, курс приема может быть продлен до 6 месяцев [24].

Применение в профилактических целях: пациенты, которые должны получать противотуберкулезные препараты или химиотерапию с использованием противоопухолевых препаратов, где присутствует комбинация факторов высокого риска ЛППП, для предотвращения такого поражения и гарантии прохождения курса химиотерапии рекомендовано профилактическое применение бициклола. Обычно применяемая дозировка составляет 25 мг 3 раза в день. Дозировка, составляющая 50 мг 3 раза в день, с целью профилактики может применяться в особых случаях (например, при болюсной химиотерапии при заболеваниях крови). У пациентов с хроническим лекарственным гепатитом (нарушение функции печени в течение более, чем 6 месяцев), применяющих бициклол, после восстановления биомаркеров функции печени рекомендовано комбинированное применение бициклола с лекарственными препаратами. У пациентов с острым лекарственным гепатитом (нарушение функции печени в течение менее, чем 6 месяцев) после восстановления биомаркеров функции печени рекомендована консолидационная терапия в течение 1 месяца [61].

L-карнитин

- Левокарнитин рекомендовано назначать всем пациентам с острой или хронической интоксикацией вальпроевой кислотой (даже без признаков нарушения ферментативной функции печени по данным биохимического скрининга и без гипераммонемии) в дозе от 100 мг/кг каждые 6 ч до максимальной дозы, составляющей 3000 мг/сут. При лечении пациентов с симптомами гипераммонемии, клиническими и лабораторными маркерами ВК-индуцированного токсического повреждения печени, дозу левокарнитина рекомендуют увеличивать, при этом стартовая доза должна составлять 100 мг/кг внутривенно болюсно с дальнейшим повышением ее до максимальной дозы – 6000 мг/сут через инфузomat в течение 30–60 мин. А затем препарат дополнительно вводится в дозе 15 мг/кг каждые 4 ч внутривенно медленно в течение 10–30 мин, пока не будет наблюдаться клиническое улучшение состояния пациента [70]. Несмотря на низкое качество доказательств, рекомендации EASL и APASL рекомендуют назначение левокарнитина при повреждении печени, вызванном вальпроевой кислотой.

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: L-Карнитин (природное вещество, родственное витаминам группы В) синтезируется в организме человека в достаточном объеме и присутствует в тканях поперечнополосатых мышц и печени. В исследовании с участием 92 пациентов с тяжелой формой ЛППП, обусловленного вальпроевой кислотой, показано, что почти половина пациентов, получавших левокарнитин, выжили в сравнении с пациентами, получавшими исключительно поддерживающую интенсивную терапию (их выживаемость составила 10%) [70].

В недавнем проведенном исследовании было показано, что прием левокарнитина в течение всего периода индукции ремиссии пегаспаргазой, являющейся неотъемлемым компонентом терапии острого лимфобластного лейкоза, оказывает защитное влияние на печень, что позволяет не отменять и не переносить лечение из-за изменений печеночных проб [71]. Для окончательного подтверждения этих результатов необходимы проспективные исследования [71].

Глюкокортикоиды

- Применение глюкокортикостероидов (ГКС) рекомендуется в случаях подозрения на аутоиммунноподобный фенотип ЛППП [72].

Уровень убедительности рекомендаций С
(Уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: Применение ГКС для лечения пациентов с идиосинкразическим медикаментозным повреждением печени основывается на эмпирических клинических решениях. В опубликованных исследованиях ГКС-терапия при всех видах острого ЛППП продемонстрировала ограниченные преимущества [72].

В одноцентровом ретроспективном исследовании использовались два вида способов введения ГКС (метилпреднизолон в дозе 60–120 мг / сут или преднизолон в дозе 40–60 мг / сут в течение 3–5 дней, а затем преднизолон в дозе 20 мг / сут с ежедневным снижением на 5–10 мг) или (метилпреднизолон в дозе 60–120 мг / сут в течение 3–5 дней) для лечения пациентов с тяжелой формой ЛППП. Результаты показали, что кратковременное применение ГКС может уменьшить повреждение печени и повысить выживаемость пациентов с тяжелой формой ЛППП с гипербилирубинемией [73, 74].

В то же время, отмечается, что применение преднизолона не имеет значимых преимуществ у пациентов с тяжелой формой ЛППП [75].

По данным рандомизированных, мультицентровых исследований (2023) терапия преднизолоном и имеет очевидные преимущества и приводит к более быстрому восстановлению печеночных ферментов, ускоряя восстановление после тяжелого ЛППП [76, 77].

Терапия ГКС с оценкой ответа на терапию в ходе динамического наблюдения позволяет дифференцировать аутоиммунный фенотип ЛППП и истинный лекарственно-индуцированный АИГ.

Глициррилизат

- Применение глицирризиновой кислоты, в том числе в фиксированных комбинациях, не рекомендуется при ЛППП из-за отсутствия доказательств ее эффективности [83].

Уровень убедительности рекомендации С
(Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: влияние глицирризиновой кислоты на течение ЛППП, хоть и представляет собой большой практический интерес, изучено недостаточно. Большинство работ, посвященных данному аспекту использования экстракта солодки и глицирризиновой кислоты, характеризуются низким качественным уровнем. Профилактический эффект глицирризина в отношении ЛППП у больных туберкулезом не доказан; в систематическом обзоре Q. Liu присутствуют только 4 исследования, посвященных данному препарату, ни одно из них не отвечает современным требованиям доказательной медицины [24, 84].

По данным аналитических обзоров [3, 4] частота побочных эффектов глицирризина достигает 20%; наиболее значимыми являются

Преднизолон назначают в дозе 40–60 мг/сутки в течение 3–5 дней, затем 20 мг/сутки с последующим постепенным снижением дозы на 5–10 мг после нормализации биохимических показателей в течение 6 мес.

Аутоиммунноподобный фенотип ЛППП, в отличие от истинного АИГ, не рецидивирует в течение 3–4 лет наблюдения после отмены ГКС. При идиопатическом АИГ через 1 год рецидив возникает в 63% случаев, через 5 лет 75%. [78, 79].

В некоторых случаях короткий курс (1–3 месяца) с быстрым снижением дозы ГКС может быть полезным у пациентов с идиосинкразическим ЛППП, включая пациентов с тяжелыми признаками гиперчувствительности, DRESS – лекарственной реакцией с эозинофилией и системными симптомами, и аутоиммунными признаками при биопсии печени, а также у пациентов с ЛППП, развившимися при терапии ингибиторами иммунных контрольных точек (ICIs) и ингибиторами тирозинкиназы [80].

ГКС в сочетании с УДХК могут использоваться для лечения лекарственно-индуцированного холестатического гепатита, в частности при ЛППП, ассоциированном с такими признаками гиперчувствительности, как эозинофилия, сыпь и лихорадка. ГКС в сочетании с УДХК безопасны и приводят к более быстрому снижению уровня билирубина и трансаминаз после тяжелого ЛППП [81].

Сроки отмены иммуносупрессии и способы подтверждения статуса ремиссии ЛППП перед попыткой прекращения лечения варьируют в зависимости от опыта клинициста и клинических сценариев. Вопрос о прекращении лечения ГКС необходимо принимать индивидуально в ходе обсуждения с пациентом [82].

В рекомендациях EASL по ЛППП (2019) указано, что ГКС обычно назначаются, когда все остальные варианты терапии не дали результатов [43].

кардиоваскулярные реакции. Глицирризин способен подавлять разрушение кортизола и стимулировать синтез альдостерона, в результате возрастающей минералкортикоидной активности провоцировать артериальную гипертензию, нарастание отеочного синдрома, электролитные нарушения (гипокалиемию, в том числе с удлинением интервала QTc на ЭКГ и развитием фатальных желудочковых аритмий). Этот эффект обязательно надо учитывать при назначении препарата пациентам с артериальной гипертензией, отеочным синдромом различного генеза, портальной гипертензией, удлинением электрической систолы желудочков на ЭКГ, исходными нарушениями электролитного баланса или на фоне терапии инъекционными препаратами (аминогликозидами или капреомицином). Входящий в состав фосфоглива глицирризин способен провоцировать холестаз (вызывать развитие синдрома исчезающих желчных протоков), снижать синтез тестостерона, вызывать аллергические (сыпь), нейротоксические и миопатические реакции [84]. Кроме того, необходимо учитывать высокий риск лекарственных взаимодействий глицирризина как на уровне

печеночного метаболизма (ингибирует «ключевую» для противотуберкулезных препаратов изоформу цитохрома CYP3A4), так и вследствие вторичных минералокортикоидных эффектов. Первые описаны для варфарина, дигоксина, циметидина (для

ПТП не изучены); вторые – для гипотензивных препаратов, диуретиков, ГКС. Некоторые лекарства (слабительные группы сенны, пикосульфата натрия, метронидазол) способствуют нарушению всасывания препарата в кишечнике [85].

Экстракт расторопши пятнистой

- Действующими веществами являются комплекс биофлавоноидов из плодов расторопши пятнистой: силибинин, силидианин, силикристин, изосилибинин, среди которых силибинин обладает наибольшей биологической активностью [86]. Силимарин хорошо переносится и может использоваться в качестве поддерживающего лечения при большинстве форм заболеваний печени [67, 87]. Однако общего положительного эффекта силимарина на профилактику ЛПП выявлено не было [67].

Уровень убедительности рекомендаций С
(Уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии. Предполагаемый механизм действия силимарина: антиоксидантные, антифибротические, противовоспалительные, стимулирующие синтез белка и мембранозащитные механизмы [3]. Были описаны гепатопротекторные эффекты силимарина, включая его роль ингибитора нескольких изоформ печеночного цитохрома P450 2E1, индуцируемых противотуберкулезными препаратами [89, 90].

В шести РКИ оценивалась эффективность силимарина в профилактике ЛПП [91–96]. Не было обнаружено различий между пациентами, получавшими силимарин, и пациентами контрольной группы (ОР = 0,60; 95% ДИ 0,29–1,27). Однако между исследованиями была выявлена значительная неоднородность ($I^2 = 56,4\%$; $p = 0,043$). При стратифицированном анализе по продолжительности лечения силимарин оказывал гепатопротекторное действие в виде значительного снижения уровня частоты развития ЛПП у пациентов, получавших противотуберкулезные препараты, только в том случае, если пациенты получали лечение в течение четырех недель (ОР = 0,29; 95% ДИ 0,09–0,92). У пациентов, получавших лечение противотуберкулезными препаратами ни в течение двух, ни в течение восьми недель, не было обнаружено снижения частоты ЛПП (ОР = 0,89; 95% ДИ 0,45–1,74, и ОР = 0,89; 95% ДИ 0,42–1,90 соответственно) [67]. Однако результаты этого анализа следует интерпретировать с осторожностью, чтобы избежать ошибочных выводов в связи с неоднозначностью данных по

времени развития противотуберкулезной гепатотоксичности: одни авторы указывают на длительное время, от шести недель до шести месяцев [97], другие авторы сообщают, что почти у 70% пациентов противотуберкулезная гепатотоксичность развивалась в течение 30 дней, а у 88% – в течение восьми недель [98, 99].

Силимарин не был эффективен в профилактике ЛПП ни в открытых, ни в слепых исследованиях ($n = 1170$; ОР = 0,51; 95% ДИ 0,15–1,69), ни в двойных слепых РКИ ($n = 228$; ОР = 0,68; 95% ДИ 0,18–2,57). При проведении дополнительного анализа тяжести поражения печени у пациентов, получавших силимарин, не было выявлено снижения риска развития легких (ОР = 0,49; 95% ДИ 0,22–1,08) и умеренно выраженных повреждений печени (ОР = 0,49; 95% ДИ 0,12–1,93). Однако применение силимарина было эффективным в предотвращении развития тяжелых ЛПП (ОР = 0,11; 95% ДИ 0,01–0,90) [67].

В двух РКИ оценивалась эффективность силимарина при лечении ЛПП. Marjani и соавт. [100] в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором приняли участие 54 взрослых пациента, получавших противотуберкулезную терапию, осложнившуюся развитием ЛПП, не было обнаружено какого-либо эффекта силимарина на уменьшение продолжительности и тяжести ЛПП или продолжительности госпитализации. Кроме того, Asgarshizari с соавт. [101] провели открытое исследование, в котором приняли участие 55 детей, получавших противоэпилептическую терапию и перенесших ЛПП. Из них 29 – получали силимарин в дозе 5 мг/кг и 26 – фолиевую кислоту в дозе 1 мг/кг. Хотя оба метода лечения были связаны со значительным снижением активности печеночных ферментов в конце исследования, у детей, получавших фолиевую кислоту, процент нормализации показателей АЛТ, АСТ и ГГТ бы выше по сравнению с детьми, получавшими силимарин. К сожалению, из-за неоднородности РКИ результаты этих двух исследований не могут быть объединены при количественном анализе.

Профилактический и лечебный эффект силимарина по отношению к ЛПП требует дальнейшего уточнения и проведения более качественных и масштабных клинических исследований.

Уровень убедительности рекомендаций В
(Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии. Обоснованием механизма действия адеметионина является его направляющая роль в биохимических процессах биосинтеза фосфолипидов мембран клеток, синтезе глутатиона и таурина, детоксикации желчных кислот и ксенобиотиков, а также посредством синтеза полиаминов в регуляции процессов регенерации гепатоцитов [102].

#Адеметионин**

- #Адеметионин** рекомендуется назначить как препарат выбора у пациентов при применении курсов полихимиотерапии в онкологии и иммуносупрессивной терапии при псориазе. Адеметионин рекомендуется при ЛПП с развитием холестатического и/или цитолитического синдромов легкой и средней степени тяжести. При развитии печеночной недостаточности, вследствие ЛПП, оснований для применения адеметионина нет.

У пациентов с тяжелым экссудативным псориазом в ходе проспективного контролируемого исследования установлено, что адеметионин в дозе 400 мг 1 раз/сут предотвращает развитие ЛППП при приеме циклоспорина ($p < 0,05$) [103].

В ретроспективном исследовании эффективности адеметионина в профилактике гепатотоксичности у 105 пациентов с колоректальным раком, получавших адъювантную терапию FOLFOX (фторурацил + кальция фолиат + оксалиплатин) гепатотоксичность регистрировалась достоверно реже в группе, получавшей адеметионин. В группе пациентов не получавших адеметионин изменение протокола химиотерапии, в том числе его отмена фиксировались у 71% больных, тогда как в группе, получавшей адеметионин, нарушения протокола химиотерапии было в 14% случаев ($p < 0,05$). Подобные результаты были получены в исследовании у 78 пациентов с метастатическим колоректальным раком получавших химиотерапию по схеме XELOX (оксалиплатин + капецитабин + бевацизумаб) [104].

В когортном исследовании 50 больных с ЛППП на фоне химиотерапии выявлено достоверное снижение АСТ, АЛТ и ЛДГ после одной недели терапии адеметионином (соответственно $p = 0,009$, $0,0005$ и $0,012$). Снижение АСТ, АЛТ и ЛДГ было подтверждено после двух недель лечения. Кроме того, влияние на уровни этих ферментов сохранялось в течение следующих курсов химиотерапии, что

позволяло проводить запланированные курсы химиотерапии с минимальным снижением дозы или задержками введения химиотерапии.

В проспективной многоцентровой программе P12-717 (применение оригинального адеметионина при хронической болезни печени, обусловленной лекарственно-индуцированным поражением печени вследствие химиотерапии) статистически значимые снижения ($p < 0,05$) в процессе лечения были отмечены при оценке концентрации общего билирубина, АЛТ и АсАТ на 14-й и 42-й день, а ГГТП – на 14-й день терапии [105].

В систематическом обзоре эффективности лечения адеметионином пациентов с внутрипеченочной холестазом, в который вошли пациенты с лекарственным поражением печени показано: адеметионин достоверно улучшает ($p < 0,05$) биохимические показатели печени и симптомы холестаза в течение 2 недель, при этом дальнейшие улучшения наблюдались и после 4 и 8 недель лечения [106].

Назначение адеметионина в дозе 800 мг в сутки парентерально в течение 2 недель, с последующим переходом на пероральный приём в дозе 800–1600 мг в сутки, как показавшее наибольшую эффективность в лечении ЛППП (индуцированном противоопухолевыми препаратами), одобрено Российским обществом клинической онкологии в «Рекомендациях по поддерживающей и сопроводительной терапии RUSSCO» [24].

Орнитин

- Орнитин может быть рекомендован при ЛППП при наличии печеночной энцефалопатии [1, 2]. Способ применения: Внутрь, после еды, по 1–2 пакетику гранулята, предварительно растворенного в 200 мл жидкости, 2–3 раза в сутки. Внутривенно, при печеночной энцефалопатии, в зависимости от степени тяжести состояния – до 40 г (8 ампул) в сутки; максимальная скорость инфузии – 5 г/ч. (согласно инструкции к препарату).

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)

- При ЛППП с холестатическим вариантом гепатотоксичности может быть использована УДХК в дозировке 252–500 мг 3 раза в день.

Уровень убедительности рекомендаций В
(Уровень достоверности доказательств 2)

Эффективность применения УДХК у пациентов с ЛППП, в том числе вызванных приемом антибактериальных ЛС, подтверждены результатами ряда рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований. Так, в проспективном исследовании S.M. Lang и соавт. [111] изучали эффективность назначения УДХК с целью уменьшения поражения печени у пациентов с туберкулезом, получающих антимикобактериальные ЛС. Выявлено, что на фоне лечения УДХК у 77,8% пациентов происходила нормализация «печеночных» ферментов и улучшение клинической картины. Исходя из полученных результатов, авторы считают, что назначение УДХК может быть использовано с целью профилактики потенциальных

Уровень убедительности рекомендаций В
(Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии. Орнитин снижает повышенный уровень аммиака в организме благодаря его участию в орнитиновом цикле мочевинообразования [110]. Показано уменьшение проявлений печеночной энцефалопатии при ЛППП, вызванным химиотерапевтическими средствами, метотрексатом [108, 109].

осложнений фармакотерапии антимикобактериальными средствами [111]. В работе Y.-S. Huang [112] было показано, что у пациентов, получавших УДХК, уровень ЩФ был статистически значимо более низким по сравнению с группой контроля (плацебо) [112].

Доступна информация об исследовании эффективности УДХК при ЛППП, проведенном в Китае. Целью исследования было изучить терапевтическое влияние урсодезоксихолевой кислоты на лекарственное повреждение печени. 152 пациента с лекарственным повреждением печени были случайным образом разделены на группу лечения УДХК (50 случаев) и контрольную группу (52 случая). Функциональные тесты печени исследовали после лечения. АЛТ общий билирубин, АСТ в обеих группах снизились, но результаты были значительно ниже в группе лечения УДХК ($P < 0,05$). По заключению авторов УДХК более эффективна, чем рутинная терапия в лечении ЛППП [113].

УДХК может быть также применена при гепатоцеллюлярном типе ЛПП.

Эффективность и безопасность УДХК была показана в российском исследовании РАКУРС [114], где комбинация статинов с Урсосаном приводила к дополнительному снижению уровня сывороточных трансаминаз и холестерина в сравнении с монотерапией статинами.

Возможности урсодезоксихолевой кислоты в профилактике и лечении лекарственных поражений печени на фоне лечения туберкулеза изучены в нескольких отечественных работах, в том числе у детей. Так, А.А. Возненко изучил эффективность профилактического приема УДХК на фоне химиотерапии 143 больных туберкулезом с сопутствующей патологией печени, исходным нарушением печеночных тестов преимущественно в виде цитолитического синдрома [115].

В ситуациях fulminантного лекарственного поражения печени с развитием острой печеночной недостаточности и холестатическим синдромом вопрос применения УДХК не изучен. Данные о безопасности УДХК должны обязательно учитываться при назначении препарата. Возможные побочные реакции включают: – гастроинтестинальные (чаще всего – диарея, риск которой выше у больных с синдромом раздраженного кишечника и калькулезным

холециститом; дискомфорт в правом подреберье, тошнота); – биохимические – нарастание уровня трансаминаз в первые недели приема; – аллергические (лихеноидная сыпь, васкулит, тромбоцитопения, бронхоспазм – очень редко); – ухудшение симптомов и развитие осложнений цирроза печени при назначении больным с декомпенсированным циррозом; – иммуносупрессия с увеличением риска развития инфекционных заболеваний. При резком прекращении приема препарата возможен синдром отмены [111] в виде резкого нарастания уровня трансаминаз и билирубина, что следует учитывать, рекомендуя постепенное снижение дозы. Прием УДХК не рекомендуют при наличии крупных (более 15 мм) рентгеноположительных конкрементов в желчном пузыре, «отключенном» желчном пузыре, обструкции пузырного и общего желчного протоков (в связи с холеретическим эффектом и риском осложнений желчнокаменной болезни в данных ситуациях). УДХК имеет широкий спектр лекарственных взаимодействий, не изученный в отношении основных противотуберкулезных препаратов. С учетом характера влияния на активность цитохрома, логично предположить потенциальное ускорение метаболизма изониазида и рифампицина в условиях одновременного приема с УДХК.

Эссенциальные фосфолипиды

- Эссенциальные фосфолипиды рекомендуются для профилактики лекарственного поражения печени у пациентов с соответствующими факторами риска [116, 117].

Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств 2)

Частота развития лекарственного поражения печени в 2–4 раза ниже при курсовом приеме ЭФЛ на фоне применения гепатотоксических лекарственных средств [116, 117, 118].

Лекарственное поражение печени, развившееся при приеме гепатотоксических лекарственных средств, на фоне применения ЭФЛ характеризуется более легким клиническим течением заболевания (положительной динамикой астеновегетативного, диспепсического, иммуновоспалительного синдромов, симптомов гепатомегалии) [119, 120].

Курсовой прием ЭФЛ осуществляется в следующем режиме: парентеральное введение 500–1000 мг в течение 5–7 дней внутривенно струйно с разведением кровью пациента в соотношении 1:1, либо внутривенно капельно на 5% или 10% растворе декстрозы; с последующим переходом на пероральный прием по 2 капсулы 3 раза в день для достижения суточной дозировки 1800 мг в течение, как минимум, 3 месяцев. Возможен также полностью пероральный курсовой прием препарата в суточной дозе 1800 мг на протяжении, как минимум, 3 месяцев [118–121].

Эссенциальные фосфолипиды рекомендуются для лечения пациентов с признаками лекарственного поражения печени [121, 122].

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств 2)

Применение ЭФЛ сопровождается достоверным более быстрым купированием цитолитического синдрома (снижение уровня АСТ, АЛТ, ГГТП в 2 раза), повышением антиоксидантной и детоксической функции печени в 2 раза [121, 122].

Применение ЭФЛ при лекарственном поражении печени у беременных оказывало благоприятный исход на течение беременности (снижение в 2 раза числа невынашиваний, в 2,5 раза частоты гестоза) [122].

Курсовой прием ЭФЛ осуществляется в следующем режиме: парентеральное введение 500–1000 мг в течение 5–7 дней внутривенно струйно с разведением кровью пациента в соотношении 1:1, либо внутривенно капельно на 5% или 10% растворе декстрозы; с последующим переходом на пероральный прием по 2 капсулы 3 раза в день для достижения суточной дозировки 1800 мг в течение, как минимум 3 месяцев. Возможен также полностью пероральный курсовой прием препарата в суточной дозе 1800 мг на протяжении, как минимум, 3 месяцев [118–121].

ЭФЛ продемонстрировали антиоксидантный и мембраностимулирующий эффект на животных моделях. ЭФЛ, являясь субстратом для перекисного окисления липидов, снижают избыток продуктов окисления липидов, что обуславливает антиоксидантный эффект. Продукты окисления липидов в данном случае не разрушают мембрану и не нарушают жизнедеятельность клетки за счёт этого демонстрируется цитопротективное/мембраностабилизирующее действие ЭФЛ [123–126].

Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств 2)

Инозин+Меглюмин+Метионин+Никотинамид+Янтарная кислота

- Инозин + Меглюмин + Метионин + Никотинамид + Янтарная кислота рекомендуется назначить как препарат выбора у пациентов с ЛПП: на фоне применения курсов полихимиотерапии (ПХТ) при онкологическом заболевании, при применении противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов, при эрадикационной терапии; в ряде исследований продемонстрирована его эффективность у данных категорий пациентов.

Уровень убедительности рекомендаций В
(Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии. Инозин + Меглюмин + Метионин + Никотинамид + Янтарная кислота повышает устойчивость мембран гепатоцитов к перекисному окислению липидов, восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты, снижает цитолиз, способствует снижению билирубина и его фракций, улучшает экскрецию прямого билирубина в желчь и зарегистрирован с показанием к применению «синдром внутрисекреторного холестаза при хронических диффузных заболеваниях печени (алкогольная болезнь печени, токсическое поражение печени, фиброз и склероз печени, жировая дегенерация печени, хронический гепатит)» и «другие нарушения функции печени вследствие острого или хронического её повреждения (токсические, алкогольные, вирусные, лекарственные гепатиты)». При проведении ПХТ рака молочной железы по схеме FAC (фторурацил, доксорубин, циклофосфамид), выявлено, что сопроводительная терапия препаратом Инозин+Меглюмин+Метионин+Никотинамид+Янтарная кислота уменьшает гепатотоксичность проводимой полихимиотерапии, что проявляется более быстрым и выраженным купированием показателей печеночной активности и повышает качество жизни пациентов за счет увеличения показателей социальной, эмоциональной и физической активности [127]. Проводилась сравнительная оценка эффективности двух схем ПХТ с применением/без применения Инозин+Меглюмин+Метионин+Никотинамид+Янтарная кислота среди 145 больных колоректальным раком, сопоставимых по возрасту, стадии заболевания. ПХТ проводили по двум схемам:

FOLFOX (оксалиплатин, лейковарин, фторурацил) и FOLFIRI (ириротекан, лейковарин, фторурацил). Выявлено, что эффективность терапии повышается за счет снижения гепатотоксичности проводимой ПХТ, проявляющегося более быстрым и выраженным купированием показателей печеночной активности [128]. Обоснована целесообразность применения раствора в качестве адъюванта при проведении ПХТ у пациентов и с другими различными локализациями онкологического процесса (рак легких, желудка, билиарной системы, яичников, слизистой полости рта) [3, 26, 129, 130].

Препарат назначался больным язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) в фазе обострения в дополнение к основной эрадикационной терапии при возникновении цитолитического синдрома к концу первой недели терапии. На фоне применения Инозин + Меглюмин + Метионин + Никотинамид + Янтарная кислота у пациентов с ЛПП отмечалась стабилизация основных биохимических показателей: уровня АСТ, АЛТ, прямого билирубина, ГГТП и щелочной фосфатазы [131]. В нескольких исследованиях показано положительное влияние препарата на нормализацию сыровороточных трансаминаз у пациентов с туберкулезом органов дыхания и коморбидными состояниями (вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекции), получавших специфическую противотуберкулезную терапию, которая осложнилась развитием ЛПП [132–135]. Инозин + Меглюмин + Метионин + Никотинамид + Янтарная кислота купирует клинические симптомы гепатотоксичности антиретровирусных препаратов, подавляет синдром цитолиза и холестаза у ВИЧ-инфицированных [136].

Рекомендуемый режим применения Инозин + Меглюмин + Метионин + Никотинамид + Янтарная кислота: – для профилактики ЛПП на фоне ПХТ – 400 мл внутривенно капельно 1 раз в сутки не менее 4 инфузий; – для лечения ЛПП на фоне ПХТ – 400 мл внутривенно капельно 2 раза в сутки не менее четырех дней после каждого курса. В остальных ситуациях: для лечения и профилактики ЛПП – 400 мл внутривенно 1 раз в сутки в течение 10 дней [3, 26, 131].

Таурин

- При лекарственной гепатотоксичности может быть применен таурин в дозировке 1000 мг в сутки
- Уровень убедительности рекомендаций В**
(уровень достоверности доказательств 2)

Отличительной особенностью таурина по сравнению с другими веществами с гепатопротекторным действием является наличие индуцирующего действия на изофермент цитохрома P450 3A4.

Назначение таурина может быть эффективным способом метаболической профилактики и коррекции нарушений функций печени при возможной передозировке парацетамола. Дополнительное введение таурина препятствует цитотоксическому действию высоких доз парацетамола, способствует выведению метаболитов парацетамола из организма, поддерживает

функционирование эндогенных систем детоксикации и способствует сохранению пула глутатиона. Одновременно таурин оптимизирует изменение внутриклеточного объема за счет регулирования уровня Ca²⁺ в гепатоцитах, способен подавлять процессы перекисного окисления липидов, стабилизировать мембранную проницаемость и транспорт ионов. Таурин, участвуя в фосфорилировании некоторых регуляторных и мембранных белков, изменяет их конформацию и, как следствие, структурно-функциональные свойства мембран клеток. Таким образом, мембраностабилизирующие, антиоксидантные и гепатопротекторные свойства позволяют рассматривать таурин в качестве средства для профилактики и лечения CYP2E1-ассоциированных повреждений печени, в т.ч. при передозировке парацетамола [137].

Таурин нивелирует ингибирование CYP450 3A4 и, возможно, за счет этого устраняет повреждающее действие итраконазола на печень. Одним из возможных гепатопротекторных эффектов таурина в случае одновременного применения с азолами является удержание концентрации итраконазола в плазме крови на уровне, не оказывающем повреждающего действия. Назначение Таурина при длительной те-

рапии интраконазолом достоверно регулировало уровень цитолиза [138]. Назначение Таурина в дозе 1000 мг в сутки профилактирует лекарственно- индуцированное поражение печени туберкулоstaticами. Доказан регресс синдрома цитолиза, системного воспаления, иммунорегулирующий эффект при назначении Таурина в качестве терапии сопровождения при лечении больных туберкулезом [139].

Лаеннек

- При лекарственной гепатотоксичности, особенно при гиперферритинемии, может быть применен Лаеннек (гидролизат плаценты человека) в/м по 2 мл/сут (112 мг гидролизата плаценты). В зависимости от тяжести заболевания частота инъекций может быть увеличена до 2–3 раз (до 6 мл) в сут. В/в капельное введение: 10 мл (560 мг гидролизата плаценты) препарата (5 ампул) в 250–500 мл 5% раствора декстрозы или физиологического раствора и вводят через локтевую вену в течение 1.5–2 ч. Инъекции проводят ежедневно. Курс лечения – 2–3 недели.

Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств 2)

Лаеннек – гидролизат плаценты человека с уникальным составом, в который входят низкомолекулярные пептиды, микро- и макроэлементы, витамины. Гидролизаты плаценты человека отличаются выраженным гепатопротекторным действием. Масс-спектрометрическое de novo секвенирование пептидов в составе препарата «Лаеннек» позволило установить последовательности 293452 пептидов, из которых 55434 пептидов протяженностью 4–8 аминокислот, которые вносят вклад в гепатопротекторные свойства путем поддержания инозитолфосфатзависимых сигнальных путей гепатоцитов, активируя таргетные белки RARA,

AMPK и ингибируя таргетные белки Notch1, GSK-3, RAK1 и TLR4, тем самым проявляя противовоспалительные, антифибротические, вазодилаторные, антиатеросклеротические и антидиабетические свойства жировой дегенерации печени, в том числе и токсического генеза [158].

Отмечено также, что применение полипептидного препарата Лаеннек способствует устранению гемосидероза и гиперферритинемии [159].

Применение Лаеннек проявляет отчетливый гепатопротекторный, нефропротекторный и кардиопротекторный эффекты и при остром лекарственном повреждении печени парацетамол и при хроническом поражении печени алкоголем. Гистологическая картина гепатопротекторного действия препарата Лаеннек подтверждает ся результатами токсикологических исследований. У экспериментальных животных, которым вместе с гепатотоксическим веществом (парацетамол, алкоголь) вводился Лаеннек, степень дистрофии или некроза гепатоцитов была достоверно значимо ниже, чем в контроле, а регенеративные изменения – достоверно значимо более выраженными. Поскольку парацетамол широко используется в терапии, снижение гепатотоксичных эффектов парацетамола посредством Лаеннека весьма актуально, особенно у пациентов с хроническими заболеваниями печени [160].

Общие рекомендации

- Не рекомендуется комбинировать два или более типа противовоспалительных и гепатопротекторных средств для лечения ЛПП или

профилактических целей для снижения риска и заболеваемости ЛПП [26].

Уровень убедительности рекомендаций В.
(Уровень достоверности доказательств 2)

Трансплантация печени

- Трансплантацию печени следует рассматривать для пациентов с острым и подострым ЛПП и декомпенсированным циррозом печени [26].
Уровень убедительности рекомендаций В.
(Уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: в случае неэффективности всех проводимых мероприятий единственным методом лечения, способным спасти жизнь больного, может быть трансплантация печени [3, 26].

Профилактика

- Для пациентов с существующим ХЗП или множественными факторами риска поражения печени рекомендуется тщательно подходить к выбору лекарственного препарата с потенциальной гепатотоксичностью. Важно уметь различать обострение (декомпенсацию) основного заболевания (заболеваний) печени от ЛПП, что важно для дальнейшего правильного лечения [140, 141, 142].

Уровень убедительности рекомендаций С
(Уровень достоверности доказательств 5)

Рекомендуется предупреждать пациентов о необходимости сообщения лечащему врачу о приеме ФДД, также следует предоставлять пациентам информацию о том, что пищевые добавки не проходят столь тщательные проверки на безопасность и эффективность, как рецептурные и даже нерецептурные лекарственные средства [140, 141, 142].

Уровень убедительности рекомендаций С
(Уровень достоверности доказательств 5)

Рекомендуется применять различные стратегии и методы для управления рисками развития ЛППП, включая идентификацию пациентов с высоким риском, отмену препаратов, снижение дозировки ЛС, мониторинг изменений биохимических показателей печени на исходном уровне и последующие наблюдения, а также постоянный контроль пользы терапии и риска ЛППП [140, 141, 142].

**Уровень убедительности рекомендаций С
(Уровень достоверности доказательств 5)**

Рекомендуется назначать лекарственные препараты в соответствии с показаниями при строгом соблюдении принципов совместимости и несовместимости лекарственных средств. Необходимо повышать грамотность специалистов и населения о возможности рисков ЛППП, о потенциальной гепатотоксичности ЛС, в том числе растительных препаратов, БАДов, продуктов для здоровья и пр. [140, 141, 142].

**Уровень убедительности рекомендаций С
(Уровень достоверности доказательств 5)**

Не рекомендуется повторно принимать лекарственные средства, которые могли вызвать гепатотоксичность, особенно если первоначальное повреждение печени было связано со значительным повышением уровня аминотрансфераз (5 и более верхней границы нормы (ВГН) или появление холестаза-желтухи). Исключение из этой рекомендации делается в случаях опасных для жизни ситуаций, когда нет подходящей альтернативы [40].

**Уровень убедительности рекомендаций С
(Уровень достоверности доказательств 5)**

Нет данных, позволяющих рекомендовать конкретный план биохимического мониторинга печени при назначении потенциально гепатотоксичного препарата пациентам с известной ХБП. Информация, содержащаяся во вкладышах к препарату, является неполной. Пациентам следует рекомендовать незамедлительно сообщать о любых новых симптомах, таких как желтуха склер, боль/дискомфорт в животе, тошнота/рвота, зуд или потемнение мочи. Кроме того, целесообразно контролировать биохимические показатели сыворотки крови и печени с интервалом в 4–6 недель, особенно в начальный период лечения [40, 143, 144].

**Уровень убедительности рекомендаций С
(Уровень достоверности доказательств 5)**

Чрезмерное употребление алкоголя является фактором риска развития ЛППП из-за некоторых соединений, таких как парацетамол, метотрексат и изониазид, дулоксетин, вальпроат, анаболические стероиды. Лекарственные взаимодействия и полипрагмазия часто упоминаются в качестве факторов риска развития ЛППП, хотя имеется мало свидетельств того, что они повышают риск развития ЛППП от всех причин [145, 146, 147].

**Уровень убедительности рекомендаций С
(Уровень достоверности доказательств 5)**

Очень важен точный анамнез приема лекарств, а также наличие и течение биохимических нарушений в печени. Как правило, случаи ЛППП возникают в течение первых 6 месяцев после начала приема нового препарата, но бывают исключения. Некоторые соединения имеют склонность вызывать ЛППП после длительного периода ожидания (например, нитрофурантоин, миноциклин и статины). Сбор анамнеза значительно упрощает лечение [148]. Следует также отметить употребление запрещенных наркотиков, поскольку такие вещества, как метилendioксиметамфетамин, были связаны с повреждением печени, а в некоторых случаях и с острой печеночной недостаточностью (ОПН) [149].

Рекомендуется использование врачами и пациентами ресурсов интерактивных веб-сайтов, таких как HepaTox и LiverTox (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852>), создание, развитие и совершенствование которых будет способствовать лучшему пониманию ЛППП медицинским персоналом и общественностью и должно быть активно использовано в клинической практике и научных исследованиях [140, 141, 142].

**Уровень убедительности рекомендаций С
(Уровень достоверности доказательств 5)**

Рекомендуется контролировать уровень биохимических показателей состояния печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубин) в сыворотке крови с интервалом 4–6 недель, особенно в течение первых 6 месяцев лечения лекарственным средством, обладающим побочными действиями в виде поражения печени гепатотоксичностью: повышение уровня печеночных трансаминаз и/или гамма-глутаминтранспептидазы и/или щелочной фосфатазы [148, 150, 151].

**Уровень убедительности рекомендаций С
(Уровень достоверности доказательств 5)**

Для минимизации риска повторного ЛППП врачу, выявившему побочную реакцию на препарат, рекомендуется в обязательном порядке сделать соответствующую запись в истории болезни с указанием подозреваемого или причинного ЛС [151], и выдать пациенту медицинскую документацию с описанием побочной реакции и этиологического фактора [148, 150, 151].

Нет точных данных, свидетельствующих о том, что сопутствующая ХБП является основным фактором риска развития ЛППП от всех причин, но она может увеличить риск развития ЛППП из-за выбранных лекарств. Пациенты с хроническим ВГВ и ВГС могут быть более подвержены повреждению печени из-за специфических препаратов, таких как изониазид и антиретровирусные препараты, и могут иметь более тяжелые исходы [152, 153, 154]. Пациенты с жировой болезнью печени не подвергаются повышенному риску гепатотоксичности статинов. Показания к применению статинов у пациентов с декомпенсированным циррозом печени следует пересмотреть, поскольку у таких пациентов может быть повышен риск развития рабдомиолиза. Пациентам с декомпенсированным циррозом печени и хроническим гепатитом

С следует избегать приема ингибиторов протеазы [155, 156]. Обетихоловая кислота была связана с декомпенсацией функции печени у пациентов с ПБК и циррозом печени классов В и С по классификации Чайлд-Пью, которые получали дозу, превышающую рекомендованную [157]. Решение о применении потенциально гепатотоксичных препаратов у пациентов с ХБП должно основываться на соотношении риска и пользы предлагаемой терапии в каждом конкретном случае (условная рекомендация, низкое качество доказательств).

Диспансерное наблюдение

- Пациентов с ЛПП рекомендовано информировать об их вариантах ЛПП, включая прием пищевых добавок.

Пациентам рекомендовано находиться под наблюдением врача до полного клинического и лабораторного разрешения ситуации. Пациенты с острой формой ЛПП, протекающей по холестатическому типу, имеют более высокий риск

Уровень убедительности рекомендаций С
(Уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: для сообщения о нежелательной реакции используется форма «Извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства»- см. Приложение, которое доступно на сайте Росздравнадзора: <https://roszdravnadzor.gov.ru/drugs/monitpringlr>. Заполненные формы следует направлять по адресу: pharm@roszdravnadzor.ru (Приложение)

развития хронического поражения печени и требуют более тщательного и долгосрочного наблюдения. Пациенты с ЛПП, имитирующим аутоиммунный гепатит, должны наблюдаться пролонгировано, для исключения рецидива истинного аутоиммунного гепатита [141].

Уровень убедительности рекомендаций С
(Уровень достоверности доказательств 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

Организация оказания медицинской помощи больным с ЛПП проводится на основании: Приказа от 12 ноября 2012 г. N906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Гастроэнтерология» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Зарегистрировано в Минюсте России 21 января 2013 г. N2664).

- Медицинская помощь оказывается поэтапно:
- Амбулаторный этап: сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, лабораторные и инструментальные методы обследования (клинический и биохимический анализы крови, УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС и др.).
 - Стационарный этап: госпитализация больных ЛПП рекомендована для проведения диагностики в неясных случаях для уточнения причины поражения печени (если необходимые исследования не могут быть проведены амбулаторно),

для интенсивной терапии при выраженном цитолитическом синдроме (достижении уровня печёночных трансаминаз >10 норм), прогрессирующей печеночно-клеточной недостаточности, печеночной энцефалопатии, для решения вопроса о трансплантации печени.

Уровень убедительности рекомендаций В
(уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: в большинстве случаев наблюдение и лечение больных ЛПП проводится в амбулаторных условиях.

- Амбулаторный этап: проведение лечения, наблюдение (в том числе диспансерное), профилактика обострений, реабилитация. Лечение заболевания, по поводу которого пациент принимал ЛП, вызвавший развитие ЛПП.

7. Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии оценки качества медицинской помощи должны соответствовать Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от

10 мая 2017 года N203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» (табл. 12).

Таблица 12.
Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества оказания медицинской помощи	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Полное обследование для выявления возможных причин поражения печени с применением рекомендуемых методов	A	1
2	Проведение лечения с использованием рекомендованных методов и медикаментов, с учетом их доказательной базы	A	1
3	Снижение клинико-биохимической активности заболевания (снижение выраженности цитолиза, холестаза, восстановление функционального состояния печени)	A	1

Литература | References

- Chalasani N.P., Maddur H., Russo M.W., Wong R.J., Reddy K.R.; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Am J Gastroenterol*. 2021 May 1;116(5):878–898. doi: 10.14309/ajg.0000000000001259.
- Brennan P.N., Cartledge P., Manship T., Dillon J.F. Guideline review: EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury (DILI). *Frontline Gastroenterol*. 2021 Jul 29;13(4):332–336. doi: 10.1136/flgastro-2021-101886.
- Ivashkin V.T., Baranovsky A. Yu., Raikhelson K.L. et al. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):85–115. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131.
Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):101–131. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131.
- Björnsson E.S., Hoofnagle J.H. Categorization of drugs implicated in causing liver injury: Critical assessment based on published case reports. *Hepatology*. 2016 Feb;63(2):590–603. doi: 10.1002/hep.28323.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019 Jun;70(6):1222–1261. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
- Fontana R.J., Liou I., Reuben A., Suzuki A., Fiel M.I., Lee W., Navarro V. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. *Hepatology*. 2023 Mar 1;77(3):1036–1065. doi: 10.1002/hep.32689.
- Wang J., Ma Z., Niu M. et al. Evidence chain-based causality identification in herb-induced liver injury: exemplification of a well-known liver-restorative herb *Polygonum multiflorum*. *Front Med*. 2015 Dec;9(4):457–67. doi: 10.1007/s11684-015-0417-8.
- Byeon J.H., Kil J.H., Ahn Y.C., Son C.G. Systematic review of published data on herb induced liver injury. *J Ethnopharmacol*. 2019 Apr 6;233:190–196. doi: 10.1016/j.jep.2019.01.006.
- Zoubek M.E., Lucena M.I., Andrade R.J., Stephens C. Systematic review: ibuprofen-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Mar;51(6):603–611. doi: 10.1111/apt.15645.
- Björnsson E.S. Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents. *Int J Mol Sci*. 2016 Feb 6;17(2):224. doi: 10.3390/ijms17020224.
- Gaedigk A., Ingelman-Sundberg M., Miller N.A., Leeder J.S., Whirl-Carrillo M., Klein T.E.; PharmVar Steering Committee. The Pharmacogene Variation (PharmVar) Consortium: Incorporation of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. *Clin Pharmacol Ther*. 2018 Mar;103(3):399–401. doi: 10.1002/cpt.910.
- Björnsson H.K., Björnsson E.S. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. *Eur J Intern Med*. 2022 Mar;97:26–31. doi: 10.1016/j.ejim.2021.10.035.
- De Valle M.B., Av Klinteberg V., Alem N., Olsson R., Björnsson E. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Oct 15;24(8):1187–95. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03117.x.
- Shen T., Liu Y., Shang J. et al. Incidence and Etiology of Drug-Induced Liver Injury in Mainland China. *Gastroenterology*. 2019 Jun;156(8):2230–2241.e11. doi: 10.1053/j.gastro.2019.02.002.
- Sgro C., Clinard F., Ouazir K. et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology*. 2002 Aug;36(2):451–5. doi: 10.1053/jhep.2002.34857.
- Bagheri H., Michel F., Lapeyre-Mestre M., Lagier E., Cambus J.P., Valdiguié P., Montastruc J.L. Detection and incidence of drug-induced liver injuries in hospital: a prospective analysis from laboratory signals. *Br J Clin Pharmacol*. 2000 Nov;50(5):479–84. doi: 10.1046/j.1365-2125.2000.00282.x.
- Meier Y., Cavallaro M., Roos M., Pauli-Magnus C., Folkers G., Meier P.J., Fattinger K. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Apr;61(2):135–43. doi: 10.1007/s00228-004-0888-z.
- Chayanupatkul M., Schiano T.D. Acute Liver Failure Secondary to Drug-Induced Liver Injury. *Clin Liver Dis*. 2020 Feb;24(1):75–87. doi: 10.1016/j.cld.2019.09.005.
Иванова Д.А., Борисов С.Е. Оценка риска и мониторинг гепатотоксических реакций у больных туберкулезом. Туберкулез и болезни легких. 2017;95(9):40–48. doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-40-48.
- Ivanova D.A., Borisov S.E. Risk assessment and monitoring of hepatotoxic reactions in tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(9):40–48. (In Russ.) doi: 10.21292/2075-1230-2017-95-9-40-48.
- Ivanikov I.O., Vinogradova N.N., Krashenkov O.P., Kotselapova E. Yu., Grigorieva Yu.V., Myasnikova E.V., Pikunova I.N. Treatment of the chemotherapy induced hepatotoxicity. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(4):7–15. (In Russ.) doi: 10.17116/dokgastro202090417.
Иваников И.О., Виноградова Н.Н., Крашенков О.П., Коцелапова Э.Ю., Григорьева Ю.В., Мясникова Е.В., Пикунова И.Н. Острые повреждения печени вследствие химиотерапии и возможности их лечения. Доказательная гастроэнтерология. 2020;9(4):7–15. doi: 10.17116/dokgastro202090417.
- Wai C.T., Tan B.H., Chan C.L., Sutedja D.S., Lee Y.M., Khor C., Lim S.G. Drug-induced liver injury at an Asian center: a prospective study. *Liver Int*. 2007 May;27(4):465–74. doi: 10.1111/j.1478-3231.2007.01461.x.
- Navarro V.J., Barnhart H., Bonkovsky H.L. et al. Liver injury from herbals and dietary supplements in the U.S. Drug-Induced Liver Injury Network. *Hepatology*. 2014 Oct;60(4):1399–408. doi: 10.1002/hep.27317.
- Polunina T.E., Maev I.V. Medicinal hepatitis. *Consilium medicum. Gastroenterology*. 2008;1:3–10. (In Russ.)
Полунина Т.Е., Маев И.В. Лекарственный гепатит. Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2008;1:3–10.
- Tkachenko P.E., Ivashkin V.T., Maevskaya M.V. [Practical recommendations for the correction of hepatotoxicity induced by antitumor therapy. Practical recommendations RUSSCO, part 2]. *Malignant tumours*. 2023;13(3s2-2):69–82. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-69-82.
Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Практические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли. 2023;13(3s2-2):69–82. doi: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-69-82.

25. Galimova S.F. Drug-induced liver injuries (part I). *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2011;(1):13–21. (In Russ.) doi: 10.23873/2074-0506-2011-0-1-13-21.
Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть I). *Трансплантология*. 2011;(1):13–21. doi: 10.23873/2074-0506-2011-0-1-13-21.
26. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Hlynova O.V. et al. Medicinal liver damage in adults. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;174(2):29–54. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54.
Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;174(2):29–54. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54.
27. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A. et al. Medicinal liver damage in adults. *Therapy*. 2020;6(4(38)):52–76. doi: 10.18565/therapy.2020.5.52–76.
Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А. и др. Клинические рекомендации: лекарственные поражения печени у взрослых. *Терапия*. – 2020. – Т. 6, № 4(38). – С. 52–76. doi: 10.18565/therapy.2020.5.52–76.
28. Quintás G., Martínez-Sena T., Conde I., Pareja Ibars E., Kleinjans J., Castell J.V. Metabolomic analysis to discriminate drug-induced liver injury (DILI) phenotypes. *Arch Toxicol*. 2021 Sep;95(9):3049–3062. doi: 10.1007/s00204-021-03114-z.
29. Ardila-Suárez O.M., Oriz-Benjumea L., Arteta A.A., Guevara-Casallas L.G. Drug-induced liver injury: Relation between the R ratio and histopathology. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2023 Jan-Mar;88(1):19–27. doi: 10.1016/j.rgmex.2022.03.006.
30. Kobayashi T., Iwaki M., Nogami A., Yoneda M. Epidemiology and Management of Drug-induced Liver Injury: Importance of the Updated RUCAM. *J Clin Transl Hepatol*. 2023 Oct 28;11(5):1239–1245. doi: 10.14218/JCTH.2022.00067S.
31. Hoofnagle J.H., Björnsson E.S. Drug-Induced Liver Injury – Types and Phenotypes. *N Engl J Med*. 2019 Jul 18;381(3):264–273. doi: 10.1056/NEJMr1816149.
32. Kleiner D.E., Chalasani N.P., Lee W.M., Fontana R.J., Bonkovsky H.L., Watkins P.B., Hayashi P.H., Davern T.J., Navarro V., Reddy R., Talwalkar J.A., Stolz A., Gu J., Barnhart H., Hoofnagle J.H.; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology*. 2014 Feb;59(2):661–70. doi: 10.1002/hep.26709.
33. Francis P., Navarro V.J. Drug-Induced Hepatotoxicity. 2024 Sep 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 32491467.
34. Ortega-Alonso A., Andrade R.J. Chronic liver injury induced by drugs and toxins. *J Dig Dis*. 2018 Sep;19(9):514–521. doi: 10.1111/1751-2980.12612.
35. Tokushige K., Ikejima K., Ono M. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020. *Hepatol Res*. 2021 Oct;51(10):1013–1025. doi: 10.1111/hepr.13688.
36. Ortega-Alonso A., Stephens C., Lucena M.I., Andrade R.J. Case Characterization, Clinical Features and Risk Factors in Drug-Induced Liver Injury. *Int J Mol Sci*. 2016 May 12;17(5):714. doi: 10.3390/ijms17050714.
37. Fontana R.J., Hayashi P.H., Barnhart H., Kleiner D.E., Reddy K.R., Chalasani N., Lee W.M., Stolz A., Phillips T., Serrano J., Watkins P.B.; DILIN Investigators. Persistent liver biochemistry abnormalities are more common in older patients and those with cholestatic drug induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2015 Oct;110(10):1450–9. doi: 10.1038/ajg.2015.283.
38. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J. et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Jun;89(6):806–15. doi: 10.1038/clpt.2011.58.
39. Mao Y., Ma S., Liu C. et al.; Technology Committee on DILI Prevention, Management, Chinese Medical Biotechnology Association; Study Group on Drug-Induced Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Chinese guideline for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury: an update. *Hepatol Int*. 2024 Apr;18(2):384–419. doi: 10.1007/s12072-023-10633-7.
40. Chalasani N.P., Maddur H., Russo M.W., Wong R.J., Reddy K.R.; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Am J Gastroenterol*. 2021 May 1;116(5):878–898. doi: 10.14309/ajg.0000000000001259.
41. Björnsson H.K., Björnsson E.S. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. *Eur J Intern Med*. 2022 Mar;97:26–31. doi: 10.1016/j.ejim.2021.10.035.
42. Garcia-Cortes M., Robles-Diaz M., Stephens C., Ortega-Alonso A., Lucena M.I., Andrade R.J. Drug induced liver injury: an update. *Arch Toxicol*. 2020 Oct;94(10):3381–3407. doi: 10.1007/s00204-020-02885-1.
43. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019 Jun;70(6):1222–1261. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.
44. Fontana R.J., Björnsson E.S., Reddy R., Andrade R.J. The Evolving Profile of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jul;21(8):2088–2099. doi: 10.1016/j.cgh.2022.12.040.
45. Fontana R.J., Liou I., Reuben A., Suzuki A., Fiel M.I., Lee W., Navarro V. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. *Hepatology*. 2023 Mar 1;77(3):1036–1065. doi: 10.1002/hep.32689.
46. Gudushauri N., Navarro V.J., Haleboua-De Marzio D. A comprehensive update in herbal and dietary supplement-induced liver injury. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2024 Jun 21;23(1):e0185. doi: 10.1097/CLD.0000000000000185.
47. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. PMID: 31643176.
48. Devarbhavi H., Aithal G., Treeprasertsuk S., Takikawa H. et al.; Asia Pacific Association of Study of Liver. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines. *Hepatol Int*. 2021 Apr;15(2):258–282. doi: 10.1007/s12072-021-10144-3.
49. Björnsson E.S. Clinical management of patients with drug-induced liver injury (DILI). *United European Gastroenterol J*. 2021 Sep;9(7):781–786. doi: 10.1002/ueg2.12113.
50. Averbukh LD, Turshudzhyan A, Wu DC, Wu GY. Statin-induced Liver Injury Patterns: A Clinical Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2022 Jun 28;10(3):543–552. doi: 10.14218/JCTH.2021.00271.
51. Chirapongsathorn S., Sukeepaisarnjaroen W., Treeprasertsuk S. et al. Characteristics of Drug-induced Liver Injury in Chronic Liver Disease: Results from the Thai Association for the Study of the Liver (THASL) DILI Registry. *J Clin*

- Transl Hepatol.* 2023 Feb 28;11(1):88–96. doi: 10.14218/JCTH.2021.00479.
52. Wang Q., Huang A., Wang J.B., Zou Z. Chronic Drug-Induced Liver Injury: Updates and Future Challenges. *Front Pharmacol.* 2021 Mar 8;12:627133. doi: 10.3389/fphar.2021.627133.
53. Weber S., Gerbes A.L. Challenges and Future of Drug-Induced Liver Injury Research-Laboratory Tests. *Int J Mol Sci.* 2022 May 27;23(11):6049. doi: 10.3390/ijms23116049.
54. Ahmad J., Barnhart H.X., Bonacini M., Ghabril M., Hayashi P.H., Odin J.A., Rockey D.C., Rossi S., Serrano J., Tillmann H.L., Kleiner D.E.; Drug-Induced Liver Injury Network. Value of liver biopsy in the diagnosis of drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2022 May;76(5):1070–1078. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.043.
55. Roth S.E., Avigan M.I., Bourdet D. et al. Next-Generation DILI Biomarkers: Prioritization of Biomarkers for Qualification and Best Practices for Biospecimen Collection in Drug Development. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Feb;107(2):333–346. doi: 10.1002/cpt.1571.
56. Rockey D.C., Seeff L.B., Rochon J., Freston J., Chalasani N., Bonacini M., Fontana R.J., Hayashi P.H.; US Drug-Induced Liver Injury Network. Causality assessment in drug-induced liver injury using a structured expert opinion process: comparison to the Roussel-Uclaf causality assessment method. *Hepatology.* 2010 Jun;51(6):2117–26. doi: 10.1002/hep.23577.
57. Kobayashi T., Iwaki M., Nogami A., Yoneda M. Epidemiology and Management of Drug-induced Liver Injury: Importance of the Updated RUCAM. *J Clin Transl Hepatol.* 2023 Oct 28;11(5):1239–1245. doi: 10.14218/JCTH.2022.000675.
58. Mironenkova S.E. Application of acetylcysteine as an antidote for paracetamol poisoning in clinical practice. *Bulletin of the Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.* 2022;2(54):28–34. (in Russ.)
Мироненкова С.Е. Применение ацетилцистеина в качестве антидота при отравлении парацетамолом в клинической практике Вестник Челябинской областной клинической больницы. 2022. – № 2 (54). – С. 28–34.
59. Li M., Luo Q., Tao Y., Sun X., Liu C. Pharmacotherapies for Drug-Induced Liver Injury: A Current Literature Review. *Front Pharmacol.* 2022 Jan 5;12:806249. doi: 10.3389/fphar.2021.806249.
60. Eroglu N., Erduran E., Reis G.P., Bahadır A. Therapeutic effect of N-acetylcysteine on chemotherapy-induced liver injury. *Ir J Med Sci.* 2020 Nov;189(4):1189–1194. doi: 10.1007/s11845-020-02219-1.
61. WAN Mobin, WANG Lei, WANG Yuming et al. [Expert consensus on the clinical use of Bicyclol]. *Clin J Exp Clin Dis.* 2014 Dec;8(6).
62. Zhao T.M., Wang Y., Deng Y. et al. Bicyclol Attenuates Acute Liver Injury by Activating Autophagy, Anti-Oxidative and Anti-Inflammatory Capabilities in Mice. *Front Pharmacol.* 2020 Apr 17;11:463. doi: 10.3389/fphar.2020.00463.
63. Li X., Zhou J., Chen S., Guan M., Wang Y., Zhao L., Ying H., Zhou Y. Role of bicyclol in preventing chemotherapeutic agent-induced liver injury in patients over 60 years of age with cancer. *J Int Med Res.* 2014 Aug;42(4):906–14. doi: 10.1177/0300060514527058.
64. Chu N.H., Li L., Zhang X., Gu J., Du Y.D., Cai C., Xiao H.P. Role of bicyclol in preventing drug-induced liver injury in tuberculosis patients with liver disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015 Apr;19(4):475–80. doi: 10.5588/ijtld.14.0579.
65. Tang R.L. [Analysis of the efficacy of bicyclol tablets in the treatment of liver injury caused by anti-tuberculosis drug]. *Xinxueguanbing Fangzhi Zhishi.* 2013;(10):83–85. Chine.
66. Naiqiong W., Liansheng W., Zhanying H., Yuanlin G., Chenggang Z., Ying G., Qian D., Dongchen L., Yanjun Z., Jianjun L. A Multicenter and Randomized Controlled Trial of Bicyclol in the Treatment of Statin-Induced Liver Injury. *Med Sci Monit.* 2017 Dec 4;23:5760–5766. doi: 10.12659/msm.904090.
67. Niu H., Sanabria-Cabrera J., Alvarez-Alvarez I. et al. Prevention and management of idiosyncratic drug-induced liver injury: Systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Pharmacol Res.* 2021 Feb;164:105404. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105404.
68. Naiqiong W., Liansheng W., Zhanying H. et al. A Multicenter and Randomized Controlled Trial of Bicyclol in the Treatment of Statin-Induced Liver Injury. *Med Sci Monit.* 2017 Dec 4;23:5760–5766. doi: 10.12659/msm.904090.
69. Tang J., Gu J., Chu N. et al. Efficacy and safety of bicyclol for treating patients with idiosyncratic acute drug-induced liver injury: A multicenter, randomized, phase II trial. *Liver Int.* 2022 Aug;42(8):1803–1813. doi: 10.1111/liv.15290.
70. Bohan T.P., Helton E., McDonald I. et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology.* 2001 May 22;56(10):1405–9. doi: 10.1212/wnl.56.10.1405.
71. Schulte R., Hinson A., Huynh V., Breese E.H., Pierro J., Rotz S., Mixon B.A., McNeer J.L., Burke M.J., Orgel E. Levocarnitine for pegaspargase-induced hepatotoxicity in older children and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Med.* 2021 Nov;10(21):7551–7560. doi: 10.1002/cam4.4281.
72. Karkhanis J., Verna E.C., Chang M.S., Stravitz R.T., Schilsky M., Lee W.M., Brown R.S. Jr.; Acute Liver Failure Study Group. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology.* 2014 Feb;59(2):612–21. doi: 10.1002/hep.26678.
73. Hu P.F., Wang P.Q., Chen H., Hu X.F., Xie Q.P., Shi J., Lin L., Xie W.F. Beneficial effect of corticosteroids for patients with severe drug-induced liver injury. *J Dig Dis.* 2016 Sep;17(9):618–627. doi: 10.1111/1751-2980.12383.
74. Tujios S.R., Lee W.M. Acute liver failure induced by idiosyncratic reaction to drugs: Challenges in diagnosis and therapy. *Liver Int.* 2018 Jan;38(1):6–14. doi: 10.1111/liv.13535.
75. Wan Y.M., Wu J.F., Li Y.H., Wu H.M., Wu X.N., Xu Y. Prednisone is not beneficial for the treatment of severe drug-induced liver injury: An observational study (STROBE compliant). *Medicine (Baltimore).* 2019 Jun;98(26):e15886. doi: 10.1097/MD.00000000000015886.
76. Fang-JiaoSonga, Hong-LingLiua, YingSuna et al. Prednisolone therapy accelerates recovery of severe drug-induced liver injury: A prospective, randomized controlled study. *iLIVER.* 2023;2(3):156–162. doi: 10.1016/j.iliver.2023.06.001.
77. Niu H., Ma J., Medina-Caliz I. et al. Potential benefit and lack of serious risk from corticosteroids in drug-induced liver injury: An international, multicentre, propensity score-matched analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023 Apr;57(8):886–896. doi: 10.1111/apt.17373.
78. Björnsson E., Talwalkar J., Treeprasertsuk S., Kamath P.S., Takahashi N., Sanderson S., Neuhauser M., Lindor K. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology.* 2010 Jun;51(6):2040–8. doi: 10.1002/hep.23588.
79. Björnsson E.S., Bergmann O., Jonasson J.G., Grondal G., Gudbjörnsson B., Olafsson S. Drug-Induced Autoimmune Hepatitis: Response to Corticosteroids and Lack of Relapse

- After Cessation of Steroids. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Oct;15(10):1635–1636. doi: 10.1016/j.cgh.2017.05.027.
80. Fontana R.J., Liou I., Reuben A., Suzuki A., Fiel M.I., Lee W., Navarro V. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. *Hepatology*. 2023 Mar 1;77(3):1036–1065. doi: 10.1002/hep.32689.
 81. Wree A., Dechène A., Herzer K., Hilgard P., Syn W.K., Gerken G., Canbay A. Steroid and ursodesoxycholic Acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. *Digestion*. 2011;84(1):54–9. doi: 10.1159/000322298.
 82. Czaja A.J. Difficult treatment decisions in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2010 Feb 28;16(8):934–47. doi: 10.3748/wjg.v16.i8.934.
 83. [Diseases of the liver and biliary tract]. / Ed. V.T. Ivashkin. Moscow.: Publishing house "M-Vesti", 2002. 416 p. (in Russ.)
 84. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Издательский дом «М-Вести», 2002. – 416 с.
 85. Matveyev A.V. [Hepatoprotectors. Analysis of international studies on drugs of the group of drugs for the liver]. Simferopol: IT «ARIAL». 2013. 382 p. (in Russ.)
Матвеев А.В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. Симферополь: ИТ «АРИАЛ». 2013. с. 382.
 86. Okovity S.N., Bezborodov N.N., Uleychik S.G., Shulenin S.N. [Hepatoprotectors]. Moscow: GEOTAR-Media. 2010. 112 p. (in Russ.)
Оковитый С.Н., Безбородов Н.Н., Улейчик С.Г., Шуленин С.Н. Гепатопротекторы. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010. – 112 с.
 87. Degtyareva I.I., Skrypnik I.N., Nevoyt A.V. et al. Hepatoprotectors-antioxidants in the therapy of patients with chronic diffuse liver diseases. *New medical Technologies*. 2002;(6):18–23. (in Russ.)
Дегтярева И.И., Скрыпник И.Н., Невойт А.В. и др. Гепатопротекторы-антиоксиданты в терапии больных с хроническими диффузными заболеваниями печени // Новые мед. технологии 2002. № 6. С. 18–23.
 88. Gillissen A., Schmidt H.H. Silymarin as Supportive Treatment in Liver Diseases: A Narrative Review. *Adv Ther*. 2020 Apr;37(4):1279–1301. doi: 10.1007/s12325-020-01251-y.
 89. Niu H., Sanabria-Cabrera J., Alvarez-Alvarez I., Robles-Diaz M., Stankevičiūtė S., Aithal G.P., Björnsson E.S., Andrade R.J., Lucena M.I. Prevention and management of idiosyncratic drug-induced liver injury: Systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Pharmacol Res*. 2021 Feb;164:105404. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105404.
 90. Flora K., Hahn M., Rosen H., Benner K. Milk thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1998 Feb;93(2):139–43. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.00139.x.
 91. Eminzade S., Uraz F., Izzettin F.V. Silymarin protects liver against toxic effects of anti-tuberculosis drugs in experimental animals. *Nutr Metab (Lond)*. 2008 Jul 5;5:18. doi: 10.1186/1743-7075-5-18.
 92. Gu J., Tang S.J., Tan S.Y. et al. An open-label, randomized and multi-center clinical trial to evaluate the efficacy of Silibinin in preventing drug-induced liver injury. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Mar 15;8(3):4320–7. PMID: 26064348.
 93. Luangchosisri C., Thakkinian A., Chitphuk S., Stichtantrakul W., Petraksa S., Sobhonslidsuk A. A double-blinded randomized controlled trial of silymarin for the prevention of antituberculosis drug-induced liver injury. *BMC Complement Altern Med*. 2015 Sep 23;15:334. doi: 10.1186/s12906-015-0861-7.
 94. Marjani M., Baghaei P., Kazempour Dizaji M., Gorji Bayani P., Fahimi F., Tabarsi P., Velayati A.A. Evaluation of Hepatoprotective Effect of Silymarin Among Under Treatment Tuberculosis Patients: A Randomized Clinical Trial. *Iran J Pharm Res*. 2016 Winter;15(1):247–52. PMID: 27610165.
 95. Zhang S., Pan H., Peng X., Lu H., Fan H., Zheng X., Xu G., Wang M., Wang J. Preventive use of a hepatoprotectant against anti-tuberculosis drug-induced liver injury: A randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Feb;31(2):409–16. doi: 10.1111/jgh.13070.
 96. Heo E., Kim D.K., Oh S.H., Lee J.K., Park J.H., Chung H.S. Effect of Prophylactic Use of Silymarin on Anti-tuberculosis Drugs Induced Hepatotoxicity. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2017 Jul;80(3):265–269. doi: 10.4046/trd.2017.80.3.265.
 97. Wu H., J. Li, Q. An, S.P. Zhang, L.N. Shen, [Efficacy of silibinin capsules in the prevention of liver injury induced by anti-tuberculosis drugs]. *Chin. J. Antituberc*. 2017;39 (7):757–760.
 98. Ramappa V., Aithal G.P. Hepatotoxicity Related to Anti-tuberculosis Drugs: Mechanisms and Management. *J Clin Exp Hepatol*. 2013 Mar;3(1):37–49. doi: 10.1016/j.jceh.2012.12.001.
 99. Lee C.M., Lee S.S., Lee J.M. et al. Early monitoring for detection of antituberculous drug-induced hepatotoxicity. *Korean J Intern Med*. 2016 Jan;31(1):65–72. doi: 10.3904/kjim.2016.31.1.65.
 100. Abbara A., Chitty S., Roe J.K. et al. Drug-induced liver injury from antituberculous treatment: a retrospective study from a large TB centre in the UK. *BMC Infect Dis*. 2017 Mar 24;17(1):231. doi: 10.1186/s12879-017-2330-z.
 101. Marjani M., Fahim F., Sadr M., Kazempour Dizaji M., Moniri A., Khabiri S., Tabarsi P., Velayati A.A. Evaluation of Silymarin for management of anti-tuberculosis drug induced liver injury: a randomized clinical trial. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2019 Spring;12(2):138–142. PMID: 31191838.
 102. Asgarshirazi M., Shariat M., Sheikh M. Comparison of efficacy of folic acid and silymarin in the management of antiepileptic drug induced liver injury: a randomized clinical trial. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2017 Jun;16(3):296–302. doi: 10.1016/s1499-3872(16)60142-x.
 103. Vincenzi B., Russo A., Terenzio A. et al. The use of SAME in chemotherapy-induced liver injury. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Oct;130:70–77. doi: 10.1016/j.critrev-onc.2018.06.019.
 104. Neri S., Signorelli S.S., Ierna D. et al. Role of Ademetionine (S-Adenosylmethionine) in Cyclosporin-Induced Cholestasis. *Clin. Drug Investig*. 2002;22:191–195. doi: 10.2165/00044011-200222030-00006.
 105. Vincenzi B., Santini D., Frezza A.M., Berti P., Vespasiani U., Picardi A., Tonini G. 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 May;10(3):345–9. doi: 10.1517/14740338.2011.562888.
 106. Snegovoy A.V., Larionova V.B., Zeynalova P.A., Manyuk L.V., Kreynina Yu.M., Kagonia L.M. Final results prospective, multicenter program p12–717 (same application in chronic liver disease, conditionality of drug-induced liver injury due to chemotherapy). *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2016;27(2):142–156. (in Russ.)

- Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Зейналова П.А., Манзюк Л.В., Крейнина Ю.М., Кагония Л.М. Окончательные результаты проспективной многоцентровой программы р12–717 (применение Гептрала при хронической болезни печени, обусловленной лекарственно-индуцированным поражением печени вследствие химиотерапии) // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2016. Т. 27. № 2. С. 142–156.
107. Nouredin M., Sander-Struckmeier S., Mato J.M. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review. *World J Hepatol.* 2020 Feb 27;12(2):46–63. doi: 10.4254/wjh.v12.i2.46.
108. Tkachenko P.E., Ivashkin V.T., Maevskaya M.V. [Practical recommendations for the correction of hepatotoxicity induced by antitumor therapy. Practical recommendations RUSSCO, part 2]. *Malignant tumours.* 2023;13(3s2–2):69–82. (In Russ.) doi: 10.18027/2224–5057–2023–13–3s2–2–69–82.
Ткаченко П.Е., Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Практические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой терапией. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли. 2023;13(3s2–2):69–82. doi: 10.18027/2224–5057–2023–13–3s2–2–69–82.
109. Maksimova E.V., Klieritskaia I.L. Hepatic encephalopathy, diagnostics, differential diagnostics and therapy with ornithine. *Consilium Medicum.* 2018; 20 (12): 110–116. doi: 10.26442/20751753.2018.12.000019.
Максимова Е.В., Кляритская И.Л. Печеночная энцефалопатия, диагностика, дифференциальная диагностика и терапия при помощи орнитина. *Consilium Medicum.* 2018; 20 (12): 110–116. doi: 10.26442/20751753.2018.12.000019.
110. Larionova V.B., Gorozhanskaya E.G. [Prospects for the use of Hepa-Merz (L-ornithine-L-aspartate) for the prevention and treatment of drug-induced liver injury]. *Effective pharmacotherapy. Oncology, Hematology and Radiology.* 2009; (3): 6–14. (in Russ.)
Ларионова В.Б., Горожанская Э.Г. Перспективы применения Геп-Мерц (L-орнитин-L-аспартат) для профилактики и лечения лекарственного поражения печени. Эффективная фармакотерапия. Онкология, Гематология и Радиология. 2009; (3): 6–14.
111. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A. et al. Russian Consensus “Hyperammonemia in Adults”. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;(12):4–23. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-172–12–4–23.
Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А. и др. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;(12):4–23. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-172–12–4–23.
112. Lang S.M., Ortmann J., Rostig S., Schiffl H. Ursodeoxycholic acid attenuates hepatotoxicity of multidrug treatment of mycobacterial infections: A prospective pilot study. *Int J Mycobacteriol.* 2019 Jan-Mar;8(1):89–92. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_159_18.
113. Yi-Shin Huang. The Therapeutic Efficacy of Ursodeoxycholic Acid (UDCA) in Drug-Induced Liver Injury: Results of a Randomized Controlled Trial. Available at: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016–5085\(10\)63727–4/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016–5085(10)63727–4/pdf) (Accessed: 11.02.2021.)
114. Effect of ursodeoxycholic on drug-induced liver injury FAN Shu-bing, FAN Shu-qi (The First of People’s Hospital of Kunming City, Kunming Yunan 650011, China) *Jilin Medical Journal.* 2011–29.
115. Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Drozdova L.Yu., Lerman O.V., Nevzorova V.A., Reznik I.I. et al. Effect of ursodeoxycholic acid on the efficacy and safety of statin treatment in patients with the diseases of the liver, gall-bladder and/or biliary tract (RAKURS study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014;(10)2:147–52. (In Russ.)
Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лерман О.В., Невзорова В.А., Резник И.И. и др. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность лечения статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;(10)2:147–52.
116. Voznenko A.A. [Drug-induced liver damage in patients with tuberculosis of the respiratory organs and ways to overcome them]. diss... doc. of medical sciences. Moscow. 2012. 25 p. (in Russ.)
Возненко А.А. Лекарственно-индуцированные поражения печени у больных туберкулезом органов дыхания и пути их преодоления: автореф. дисс... кандидата мед. наук. – М., 2012. – 25 с.
117. Zhu S.M. Comparison of the efficacy of different hepatoprotective drugs on the prevention and treatment of liver injury induced by anti-tuberculosis drugs. *Chinese Hospital Pharmacy Journal.* 2013;33(22)
118. Marpaung B., Tarigan P., Zein L.H., Barus A.P., Soekiman I.: Tuberculostatic combination treatment with INH/RMP/EMB and administration of Essentiale forte for the prevention of liver damage (German). *Therapiewoche.* 1988;38:734–740.
119. Kuntz E. “Essentielle” Phospholipide in der Hepatologie – 50 Jahre experimentelle und klinische Erfahrung. *Z. Gastroenterol.* 1991;29 (Suppl.2):7–13.
120. Djuric-Milosavijevic O. Polyunsaturated phosphatidylcholine (EPL) used to prevent hepatic lesions during the treatment of tuberculosis. *Epat.* 1982;28:3–9.
121. Hirose S., Morodoni I., Tanaka M., Toyohara H., Sanemotsu Y., Arakawa H., Kawakami K., Toyota M. The prophylactic effects of polyene phosphatidylcholines (EPL) on liver disorders induced by antitubercular drugs (rifampicin, isoniazid). *Kiso to Rinsho.* 1982;16:4801–4803.
122. Skripnik I.N. Essential phospholipids in the treatment and prevention of drug-induced liver damage. *Modern gastroenterology.* 2009;4:22–31. (in Russ.)
Скрипник И.Н. Эссенциальные фосфолипиды в лечении и профилактике медикаментозных поражений печени. Сучасна гастроентерологія. 2009;4:22–31.
123. Palgova L.K., Borisova I.V., Zhestkova N.V., Tarasova M.A. Essential phospholipids use in the treatment of drug-induced liver injury in pregnant women. *Journal of obstetrics and women’s diseases.* 2017;66(2):14–23. (in Russ.) doi: 10.17816/JOWD66214–23.
Пальгова Л.К., Борисова И.В., Жесткова Н.В., Тарасова М.А. Применение эссенциальных фосфолипидов в лечении лекарственных поражений печени при беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2017;66(2):14–23. doi: 10.17816/JOWD66214–23.
124. Kucheryavy Yu. A. et al. [Hepatoprotectors: rational aspects of use]. Moscow: Forte Print, 2012. 36 p. (in Russ.)
Кучерявый Ю.А. и соавт. Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения: учеб. пособие для врачей / М.: Форте Принт, 2012. – 36 с.
125. Vasilenko I. A. et al. Comparative study of hepatoprotective drugs «Essentiale® Forte N», «Phosphogliv®», «Essliver Forte®». *RMJ.* 2010; 6: 352–354. (in Russ.)

- Василенко И.А. и соавт. Сравнительное изучение гепатопротекторных препаратов «Эссенциале» Форте Н», «Фосфоглив», «Эссливер Форте». РМЖ. 2010; 6: 352–354.
126. Litvitsky P.F. [Pathophysiology]. Textbook – 4th ed. Revised and supplemented. Moscow: GEOTAR-MED, 2007. 497 p. (in Russ.)
Литвицкий П.Ф. Патопфизиология: Учебник – 4 изд. Переработанное и дополненное. /– М.: ГЭОТАР-МЕД, 2007. – 497 с
 127. Martelli et al. Protective effect of phosphatidylcholine on hepatic lipid peroxidation in rats. *Med. Sci. Res.* 1989;17:996–995.
 128. Konopatskova O.M., Averyanova S.V. Accompanying therapy polychemotherapy during breast cancer. Experience of remaxol. P.A. *Herzen Journal of Oncology.* 2015;4(6):35–37. (In Russ.) doi: 10.17116/onkolog20154635–37.
Конопацкова О.М., Аверьянова С.В. Применение Ремаксола при полихимиотерапии у больных раком молочной железы. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2015;4(6):35–37. doi: 10.17116/onkolog20154635–37.
 129. Konopatskova O.M., Averyanova S.V. Adjunct therapy during combination chemotherapy for colorectal cancer. P.A. *Herzen Journal of Oncology.* 2016;5(1):42–46. (In Russ.) doi: 10.17116/onkolog20165142–46.
Конопацкова О.М., Аверьянова С.В. Сопроводительная терапия при проведении полихимиотерапии колоректального рака. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2016;5(1):42–46. doi: 10.17116/onkolog20165142–46.
 130. Matiakin G.G., Ivanov V.M., Ivanova O.V., Sheikin M.M. Toxicity modifying action of remaxol by treatment of advanced oral cancer. *Stomatology.* 2013;92(6):12–15. (In Russ.)
Матякин Г.Г., Иванов В.М., Иванова О.В., Шейкин М.М. Токсико-модифицирующее действие ремаксола при лечении местно-распространенного рака слизистой полости рта. Стоматология. 2013; 92(6):12–15.
 131. Cherenkov V.G., Petrov A.B., Vasilyeva T.M., Strozhenkov M.M. Possibilities of remaxol in prevention of toxic hepatitis during chemotherapy for cancer patients. *Voprosy onkologii.* 2013;59(3):369–374. (in Russ.)
Черенков В.Г., Петров А.Б., Васильева Т.М., Строзженков М.М. Возможности ремаксола для профилактики токсических гепатитов при химиотерапии онкологических больных. Вопросы онкологии. 2013; 59(3):369–374.
 132. Sas E.I., Grinevich V.B. Multi-component infusion hepatoprotectors for liver damage. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(3):84–88. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2019–3–84–88.
Сас Е.И., Гриневич В.Б. Многокомпонентные инфузионные гепатопротекторы при лекарственном поражении печени. Медицинский Совет. 2019;(3):84–88. doi: 10.21518/2079–701X-2019–3–84–88.
 133. Sukhanov D.S., Ivanov A.K., Romantsov M.G., Kovalenko A.L. Treatment of hepatotoxic complications of antituberculosis therapy of succinate – containing drugs. *RMJ.* 2009; 6: 22–25. (in Russ.)
Суханов Д.С., Иванов А.К., Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Лечение гепатотоксических осложнений суцинатсодержащими препаратами. РМЖ. 2009;6:22–5.
 134. Mordyk A.V., Ivanova O.G., Nagibina L.A., Sitnikova S.V., Marekhina O.A. Drug-induced liver lesions and their management in the manifestations of tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2015;(9):47–53. (In Russ.)
Мордык А.В., Иванова О.Г., Нагибина Л.А., Ситникова С.В., Марьехина О.А. Лекарственные поражения печени и их лечение в клинике туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких.* 2015;(9):47–53.
 135. Shevyreva E.V., Ivanov A.K., Sukhanov D.S., Murzina A.A. Remaxol Hepatoprotective Therapy of Patients with Tuberculosis and HIV Infection in Day Unit of Tuberculosis Dispensary. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2012;57(7–8):31–37. (In Russ.)
Шевырева Е.В., Иванов А.К., Суханов Д.С., Мурзина А.А. Гепатопротекторная терапия ремаксолом у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в дневном стационаре противотуберкулезного диспансера. Антибиотики и Химиотерапия. 2012;57(7–8):31–37.
 136. Sukhanov D.S., Pavlova M.V., Yablonsky P.K., Vinogradova T.I. Comparative Efficacy of Clinical Use of Reamberin, Remaxol and Ademethionine in Patients with Tuberculosis of the Respiratory Organs and Liver Drug-Injury. *Antibiot Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy.* 2013;58(1–2):13–18. (In Russ.)
Суханов Д.С., Павлова М.В., Яблонский П.К., Виноградова Т.И. Сравнительная эффективность клинического применения реамберина, ремаксола и адеметионина у больных туберкулезом органов дыхания с лекарственными поражениями печени. Антибиотики и Химиотерапия. 2013;58(1–2):13–18.
 137. Shifman E. M., Khutorskaya N.N., Krugova L.V. et al. Hepatoprotective therapy in HIV-infected pregnant women receiving antiretroviral drugs. *Togliatti Medical Council.* 2012;(1–2):35–41. (in Russ.)
Шифман Е.М., Хуторская Н.Н., Кругова Л.В. и др. Гепатопротекторная терапия у ВИЧ-инфицированных беременных, получающих антиретровирусные препараты. Тольяттинский медицинский консилиум. – 2012. – № 1–2. – С. 35–41.
 138. Shih E.V., Sizova O.S., Machova A.A. Hepatoprotectors in combined therapy of onychomycosis. *RMJ.* 2016;(14):958–963. (in Russ.)
Ших Е.В., Сизова О.С., Махова А.А. Возможности применения гепатопротекторов в комбинированной терапии онихомикозов. РМЖ. 2016;(14):958–963.
 139. Sizova O.S., Shikh E.V. Possibilities of Taurine in Correcting the Hepatotoxic Effect of Antifungal Drugs in Patients with Onychomycosis. *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2012;(9):30–35. (in Russ.)
Сизова О.С., Ших Е.В. Возможности Таурина в коррекции гепатотоксического действия противогрибковых препаратов у больных онихомикозом. Медицинский совет. 2012;(9):30–35.
 140. Koroleva M.V. [Hepatoprotective properties and pharmacodynamics of drugs affecting amebolite processes in patients with exogenous toxic liver damage]. Diss... med. Science. Volgograd. 2015. (in Russ.)
Королева М.В. Гепатопротекторные свойства и фармакодинамика лекарственных средств, влияющих на аметаболические процессы у больных с экзогенно-токсическим поражением печени Автореферат дисс. дмн. Волгоград, 2015.
 141. Yu Y.C., Mao Y.M., Chen C.W. et al.; Drug-induced Liver Injury (DILI) Study Group; Chinese Society

- of Hepatology (CSH); Chinese Medical Association (CMA). CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol Int.* 2017 May;11(3):221–241. doi: 10.1007/s12072-017-9793-2.
142. Chalasani N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L., Navarro V.J., Lee W.M., Fontana R.J.; 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 Jul;109(7):950–66; quiz 967. doi: 10.1038/ajg.2014.131.
143. Chalasani N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L., Navarro V.J., Lee W.M., Fontana R.J.; 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 Jul;109(7):950–66; quiz 967. doi: 10.1038/ajg.2014.131.
144. FDA Guidance for Industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. FDA: Silver Spring, MD, 2019.
145. Papay J.I., Clines D., Rafi R., Yuen N., Britt S.D., Walsh J.S., Hunt C.M. Drug-induced liver injury following positive drug rechallenge. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2009 Jun;54(1):84–90. doi: 10.1016/j.yrtph.2009.03.003.
146. Danan G., Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs – I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993 Nov;46(11):1323–30. doi: 10.1016/0895-4356(93)90101-6.
147. Benichou 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 Nov;46(11):1331–6. doi: 10.1016/0895-4356(93)90102-7.
148. Dakhoul L., Ghabril M., Gu J., Navarro V., Chalasani N., Serrano J.; United States Drug Induced Liver Injury Network. 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 May;16(5):722–729.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.12.036.
149. Chalasani N., Bonkovsky H.L., Fontana R., Lee W., Stolz A., Talwalkar J., Reddy K.R., Watkins P.B., Navarro V., Barnhart H., Gu J., Serrano J.; United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology.* 2015 Jun;148(7):1340–52.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.006.
150. Cajanding R.J.M. MDMA-Associated Liver Toxicity: Pathophysiology, Management, and Current State of Knowledge. *AACN Adv Crit Care.* 2019 Fall;30(3):232–248. doi: 10.4037/aacnacc2019852.
151. Regev A., Avigan M.I., Kiazand A. et al. Best practices for detection, assessment and management of suspected immune-mediated liver injury caused by immune checkpoint inhibitors during drug development. *J Autoimmun.* 2020 Nov;114:102514. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102514.
152. Maria V.A., Victorino R.M. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology.* 1997 Sep;26(3):664–9. doi: 10.1002/hep.510260319.
153. Núñez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatology.* 2010 Sep;52(3):1143–55. doi: 10.1002/hep.23716.
154. Ungo J.R., Jones D., Ashkin D., Hollender E.S., Bernstein D., Albanese A.P., Pitchenik A.E. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Jun;157(6 Pt 1):1871–6. doi: 10.1164/ajrccm.157.6.9711039.
155. Wong W.M., Wu P.C., Yuen M.F. et al. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. *Hepatology.* 2000 Jan;31(1):201–6. doi: 10.1002/hep.510310129.
156. Sembera S., Lammert C., Talwalkar J.A. et al. Frequency, clinical presentation, and outcomes of drug-induced liver injury after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2012 Jul;18(7):803–10. doi: 10.1002/lt.23424.
157. Hoofnagle J.H. Hepatic decompensation during direct-acting antiviral therapy of chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2016 Apr;64(4):763–5. doi: 10.1016/j.jhep.2016.01.007.
158. Obeticholic acid. In: LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. NIDDK: Bethesda, MD, 2012.
159. Torshin I. Yu., Gromova O.A., Tikhonova O.V., Zgoda V.G. Hepatoprotective peptides of the drug Laennec. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;(7):21–30. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-21-30.
Торшин И.Ю., Громова О.А., Тихонова О.В., Згода В.Г. Гепатопротекторные пептиды препарата Лаеннек. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;(7):21–30. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-21-30.
160. Gromova O.A., Torshin I. Yu., Maksimov V.A., Chuchalin A.G., Zgoda V.G., Gromov A.N., Tikhonova O.V. Peptides contained in the composition of Laennec that contribute to the treatment of hyperferritinemia and iron overload disorders. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2020;13(4):413–425. (In Russ.) doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.070.
Громова О.А., Торшин И.Ю., Максимов В.А., Чучалин А.Г., Згода В.Г., Громов А.Н., Тихонова О.В. Пептиды в составе препарата Лаеннек, способствующие устранению гиперферритинемии и перегрузки железом. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020;13(4):413–425. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.070.
161. Gromova O.A., Torshin I. Yu., Demidov V.I., Zhidomirov N.Yu., Kalacheva A.G., Bogacheva T.E., Grishina T.R. Experimental medicinal hepatitis. Hepatoprotective effects of the drug Laennec in models of toxic liver injury with paracetamol or alcohol. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;(3):86–92. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-86-92.
Громова О.А., Торшин И.Ю., Демидов В.И., Жидоморов Н.Ю., Калачева А.Г., Богачева Т.Е., Гришина Т.Р. Экспериментальный лекарственный гепатит. Гепатопротекторные эффекты препарата Лаеннек на моделях токсического повреждения печени парацетамолом или алкоголем. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;(3):86–92. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-86-92.

Приложение A1

Состав рабочей группы по разработке и пересмотру рекомендаций

Драпкина Оксана Михайловна, директор; главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава России, заслуженный врач Российской Федерации, академик РАН, профессор, президент РНМОТ

Маев Игорь Вениаминович, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, д.м.н., профессор, академик РАН

Ахмедов Вадим Адильевич, зав. кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования, д.м.н., профессор

Вологжанина Людмила Георгиевна, доцент кафедры факультетской терапии № 2 с курсом курортологии и немедикаментозной терапии, к.м.н.

Долгушина Анастасия Ильинична, зав. кафедрой госпитальной терапии, д.м.н., профессор

Игумнова Оксана Александровна, ассистент кафедры факультетской терапии № 2 с курсом курортологии и немедикаментозной терапии, к.м.н.

Козлова Ирина Вадимовна, зав. кафедрой терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, д.м.н., профессор

Лазебник Леонид Борисович, президент НОГР; вице-президент РНМОТ; профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, д.м.н., профессор

Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии; профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии

Пирогова Ирина Юрьевна, профессор кафедры Общей врачебной практики, д.м.н., доцент

Саенко Анна Алексеевна, доцент кафедры госпитальной терапии, к.м.н.

Тарасова Лариса Владимировна, зав. кафедрой госпитальной терапии; член Президиума РНМОТ; руководитель Гастроцентра Минздрава Чувашии; главный внештатный специалист по терапии, гастроэнтерологии МЗ Чувашии; д.м.н., профессор

Тихонова Татьяна Андреевна, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии, к.м.н.

Туркина Светлана Владимировна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, кафедра внутренних болезней

Oksana M. Drapkina, Director of the National Medical Research Center; Corresponding Member RAS Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief freelance specialist in therapy and general medical practice of the Ministry of Health of the Russian Federation; *ORCID: 0000 0002 4453 8430*

Igor V. Maev, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology; *ORCID: 0000–0001–6114–564X*

Vadim A. Akhmedov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation of Additional Professional Education; *ORCID: 0000–0002–7603–8481, Web of Science ID: AAU-3847–2020, Scopus Author ID: 6603891660, SPIN: 264627*

Ludmila G. Vologzanina, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the department Faculty Therapy No2; *ORCID: 0000–0003–3105–4645*

Anastasia I. Dolgushina, MD, PhD, Head of the Department of Hospital Therapy; *ORCID: 0000–0003–2569–1699*

Oksana A. Igumnova, assistant of the department of faculty therapy No. 2 with a course in balneology and non-drug therapy, PhD; *ORCID: 0000–0001–9870–7132*

Irina V. Kozlova, Doctor of Medical Science, professor, head of the Department of Therapy, gastroenterology and pulmonology; *ORCID: 0000–0002–5056–4504, Scopus Author ID: 7102626490, SPIN: 7995–5124*

Leonid B. Lazebnik, President of the GSSR, Vice President of the RSMST, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine and Preventive Medicine; *Scopus Author ID: 7005446863, ORCID: 0000–0001–8736–5851*

Sergey V. Okovityi, PhD, MD, Prof., head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology; professor at the Scientific, Clinical and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology; *ORCID: 0000–0003–4294–5531, Researcher ID: Q-5122–2018, Scopus Author ID: 6603899800*

Irina Yu. Pirogova, Head of the Center for Gastroenterology, Hepatology, Nutritionology, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of General Medical Practice

Anna A. Saenko, Teaching Assistant, Department of Hospital Therapy; *ORCID: 0000–0002–3481–8092*

Larisa V. Tarasova, Head of the Hospital Therapy Department, Assistant Professor, Doctor of Medical Sciences; *Scopus Author ID: 35777248600, ORCID: 0000–0003–1496–0689*

Tatyana A. Tikhonova, Associate Professor of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology, Ph.D.

Svetlana V. Turkina, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine; *ORCID: 0000–0002–8844–2465, Researcher ID: GMX-2135–2022, Scopus Author ID: 6505698721*

Хлынов Игорь Борисович, доцент кафедры госпитальной терапии; главный внештатный гастроэнтеролог Минздрава России в Уральском Федеральном округе, д.м.н.

Хлынова Ольга Витальевна, зав. кафедрой госпитальной терапии и кардиологии, д.м.н., профессор, член-корр. РАН

Цыганова Юлия Вадимовна, доцент кафедры факультетской и госпитальной терапии, к.м.н.

Igor B. Khlynov, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Geriatrics; *ORCID: 0000–0003–0763–0542*

Olga V. Khlynova, PhD, Sc.D., corresponding academician, the Head of the hospital therapy and cardiology department; *ORCID: 0000–0003–4860–0112, Researcher ID: Y-6422–2018, Scopus Author ID: 6507749784*

Yulia V. Tsyganova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Chair of Hospital Therapy; *ORCID: 0000–0002–8339–9496*

Приложение A2

Методология разработки клинических рекомендаций

- Настоящие Рекомендации созданы с учетом:
- действующего Федерального Закона О внесении изменений в статью 40 Федерального Закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федерального Закона «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций, принятого Государственной Думой 19 декабря 2018 г. и одобренного Советом Федерации 21 декабря 2018 г.;
 - методических рекомендаций по разработке и актуализации клинических рекомендаций (ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России) (2015).

Методы, используемые для отбора информации, доказательств

- Анализ публикаций по теме, входящих в базы данных EMBASE, PubMed и MEDLINE, а также материалов, опубликованных ведущими профильными медицинскими журналами, изданных не ранее, чем за последние 10 лет.

Методы, используемые для оценки достоверности (доказательности) информации:

- консенсус экспертов;
- оценка уровня доказательности в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1, 2)

Методология оценки информации по уровню достоверности в отношении лекарственных препаратов:

- А – высокая (основана на заключительных обзорах);
- В-умеренная достоверность – результаты нескольких независимых рандомизированных контролируемых исследованиях;
- С- ограниченная достоверность -одно клиническое испытание, не удовлетворяющего критериям качества, например без рандомизации;
- D- неопределенная достоверность – мнение экспертов, клинические исследования отсутствуют.

Описание методов, используемых для анализа доказательств:

вся информация, используемая в клинических рекомендациях, имеет доказательную базу, апробирована на практике и одобрена Российским научным медицинским обществом терапевтов (РНМОТ) и Научным обществом гастроэнтерологов России (НОГР).

Экономический анализ:

анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Настоящие рекомендации являются руководством для практических врачей с целью систематизации имеющихся данных по лекарственным поражениям печени, их диагностике, лечению и профилактике.

В связи с отсутствием на сегодняшний день национальных рекомендаций по данной проблеме, в связи с имеющимися трудностями в реальной клинической практике по ведению данной категории больных в эпоху лекарственной стандартизованной терапии и, в ряде случаев, лекарственной полипрагмазии РНМОТ и НОГР организовало рабочую группу экспертов для разработки данного проекта. Этот документа является результатом

коллективной работы специалистов-экспертов гастроэнтерологов, терапевтов, клинических фармакологов. По мере появления новых российских и международных данных по лекарственному поражению печени, рекомендации будут обновляться в надлежащее время в будущем.

Рекомендации применимы при осуществлении медицинской деятельности в рамках Порядка оказания медицинской помощи населению при заболеваниях гастроэнтерологического профиля.

Клинические рекомендации составлены на основании соответствующих разделов международных и национальных рекомендаций по лекарственному поражению печени.

Таблица1.
Сила рекомендаций в системе GRADE

Сила рекомендаций	Описание
Сильные рекомендации (1 класс)	Меры вмешательства явно показывают, что преимущества перевешивают недостатки или просто наоборот
Слабые рекомендации (класс 2)	Преимущества и недостатки являются неопределенными или эквивалентными, как показывают доказательства с любым качеством

Таблица 2.
Качество доказательств и их определение в системе GRADE

Качество доказательств	Определение
Высокое качество (A)	Мы очень уверены, что истинный эффект близок к оценке эффекта. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке эффекта
Умеренное качество (B)	Мы умеренно уверены в оценке эффекта: истинный эффект, вероятно, будет близок к оценке эффекта, но по-прежнему
Качество доказательств	Определение
	существует вероятность, что он существенно отличается, дальнейшие исследования, вероятно, окажут важное влияние на нашу уверенность в оценке эффекта и может изменить оценку
Низкое качество (C)	Наша уверенность в оценке эффекта ограничена: истинный эффект может существенно отличаться от оценки эффекта. Дальнейшие исследования, скорее всего, окажут значительное влияние на нашу уверенность и, вероятно, изменят оценку
Очень низкое качество (D)	Мы очень мало уверены в оценке эффекта: истинный эффект, вероятно, существенно отличается от оценки эффекта. Любая оценка эффекта очень неопределенная

Таблица 3.

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референтным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референтным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референтным методом или исследования с референтным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 4.

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 5.

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Приложение А3

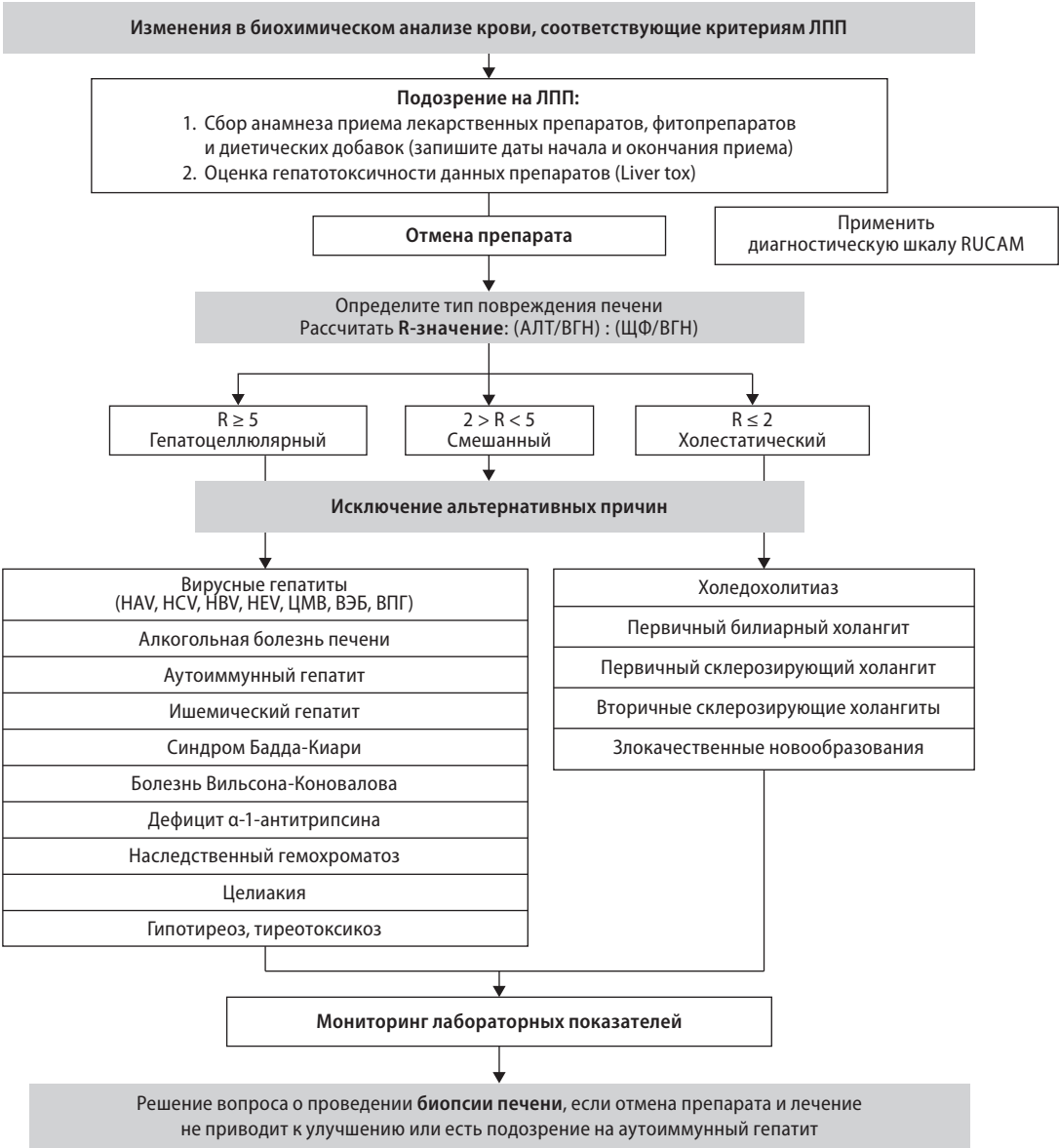
Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, организуется и оказывается согласно:

- Федеральному закону от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»
- Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. № 906н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «гастроэнтерология»
- Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»
- Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23.12.2020 № 1363н «Об утверждении Порядка направления застрахованных лиц в медицинские организации, функции и полномочия учредителей в отношении которых осуществляют Правительство Российской Федерации или федеральные органы исполнительной власти, для оказания медицинской помощи в соответствии с едиными требованиями базовой программы обязательного медицинского страхования»
- Постановлению Правительства Российской Федерации от 17.11.2021 г. № 1968 «Об утверждении Правил поэтапного перехода медицинских организаций к оказанию медицинской помощи на основе клинических рекомендаций, разработанных и утвержденных в соответствии с частями 3, 4, 6–9 и 11 статьи 37 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»
- Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.03.2022 № 168н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми»
- Приказу Министерства здравоохранения РФ от 28 декабря 2022 г. N 810н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при циррозе и фиброзе печени (диагностика и лечение)»
- Постановления Правительства Российской Федерации от 29 декабря 2022 г. № 2497 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов»

Приложение Б

Алгоритм действий врача



Приложение В

Информация для пациента

В случае необходимости или собственного желания пациента приема каких-либо лекарственных препаратов, в том числе, фитопрепаратов, а также БАДов, пищевых добавок и т.д., необходимо проконсультироваться с врачом. Самостоятельный прием подобного рода медикаментов и пищевых добавок может быть очень опасным. Самостоятельное изучение инструкции по применению лекарственных средств часто не оказывает помощи пациенту в этом вопросе, поскольку этот документ может содержать неполную, либо непонятную для некомпетентного в медицине лица информацию.

Также необходимо проконсультироваться с врачом при необходимости приема одновременно нескольких лекарственных препаратов, поскольку эта ситуация усиливает риск развития лекарственного

поражения печени. Необходимо помнить, что потенциально смертельным вследствие развития острой печеночной недостаточности может стать прием больших доз такого широко распространенного жаропонижающего препарата, как парацетамол.

Следует незамедлительно сообщать о развитии любых симптомов, появившихся на фоне или вскоре после приема новых лекарственных средств или биодобавок. Должны особенно насторожить следующие симптомы: желтое окрашивание склер, ощущение боли/дискомфорта в животе, тошнота/рвота, зуд кожных покровов, появление светлого кала и темный цвет мочи, лихорадка, выраженная слабость. Самолечение в случаях появления симптоматики недопустимо и может быть очень опасным.

Признаки гепатоцеллюлярного повреждения печени	Балл
6. Предшествующая гепатотоксичность ЛП/РС:	
• реакция маркирована в инструкции к продукту;	+2
• реакция опубликована, но не маркирована в инструкции;	+1
• реакция неизвестна.	0
7. Ответ на непреднамеренное повторное воздействие	
• двукратное увеличение АЛТ после приема только одного ЛП/РС, при условии, что АЛТ < 5 ВГН перед повторным воздействием;	+3
• двукратное увеличение АЛТ после приема ЛП/РС, данного во время уже текущей первичной реакции;	+1
• повышение АЛТ, не превышающее ВГН, в тех же условиях, что и при первом назначении;	-2
• другие ситуации.	0

Обновленная шкала RUCAM для холестатического или смешанного повреждения

Признаки холестатического или смешанного повреждения печени	Балл
1. Временной интервал между началом приема ЛП/РС и началом реакции:	
• 5–90 дней (повторное назначение: 1–90 дней);	+2
• <5 или >90 дней (повторное назначение: >90 дней).	+1
Альтернативно: время начала от момента прекращения ЛП/РС:	
• ≤30 дней (исключение для медленно метаболизирующихся веществ: >30 дней).	+1
2. Изменение уровня ЩФ после прекращения приема ЛП/РС.	
Процент различий между пиком ЩФ и ВГН:	
• снижение ≥50% за 180 дней;	+2
• снижение <50% за 180 дней;	+1
• нет данных или дальнейшее использование ЛП/РС.	0
3. Факторы риска:	
• употребление алкоголя (текущее в алкогольных единицах в день: >2 для женщин, >3 для мужчин);	+1
• употребление алкоголя (текущее в алкогольных единицах в день: ≤2 для женщин, ≤3 для мужчин);	0
• беременность;	+1
• возраст ≥55 лет;	+1
• возраст <55 лет.	0
4. Сопутствующий прием ЛП/РС:	
• нет или нет данных;	0
• сопутствующий прием ЛП/РС, не связанный с началом реакции;	0
• сопутствующий прием ЛП/РС, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП;	-1
• сопутствующий прием ЛП/РС, известного как гепатотоксин, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП;	-2
• сопутствующий прием ЛП/РС с доказанной ролью в данном случае (положительная реакция на повторное назначение или подтверждение тестами).	-3
5. Поиск альтернативных причин.	
Группа I (7 причин):	
• инфекция вирусом гепатита А (HAV): анти-HAV-IgM;	
• инфекция вирусом гепатита В (HBV): HBsAg, анти-HBc-IgM, HBV-ДНК;	
• инфекция вирусом гепатита С (HCV): анти-HCV, HCV-RНК;	
• инфекция вирусом гепатита Е (HEV): анти-HEV-IgM, анти-HEV-IgG, HEV-RНК;	
• ультразвуковое исследование/ цветное доплеровское ультразвуковое исследование сосудов печени / эндосонография / компьютерная томография / магнитно-резонансная томография гепатобилиарной системы;	
• алкоголизм (АСТ/АЛТ ≥ 2);	
• острый недавний случай гипотензии (в особенности при наличии заболевания сердца как основного заболевания).	
Группа II (5 причин):	
• 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;	
• инфекция, обнаруживаемая с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и изменения титра антител:	
• цитомегаловирус (анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG);	
• вирус Эпштейна – Барр (анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG);	
• вирус простого герпеса (анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG);	
• вирус Varicella zoster (ветряной оспы) (анти-VZV-IgM, анти-VZV-IgG).	
Оценка групп I и II:	
• все причины из групп I и II обоснованно исключены;	+2
• обоснованно исключены 7 причин из группы I;	+1
• обоснованно исключены 6 или 5 причин из группы I;	0
• обоснованно исключены менее чем 5 причин из группы I;	-2
• альтернативная причина высоковероятна.	-3

Признаки холестатического или смешанного повреждения печени	Балл
6. Предшествующая гепатотоксичность ЛП/РС:	
• реакция маркирована в инструкции к продукту;	+2
• реакция опубликована, но не маркирована;	+1
• реакция неизвестна.	0
7. Ответ на непреднамеренное повторное воздействие:	
• удвоение ЩФ после приема только одного ЛП/РС, при условии, что ЩФ < 2 ВГН перед повторным воздействием;	+3
• удвоение ЩФ после приема ЛП/РС, данного во время уже текущей первичной реакции;	+1
• повышение ЩФ, не превышающее ВГН, в тех же условиях, что и при первом назначении;	-2
• другие ситуации.	0

Оценка по шкале RUCAM. Суммарная оценка и классификация причинно-следственной связи:

≤0 баллов – исключено;

1–2 балла – маловероятно;

3–5 баллов – возможно;

6–8 баллов – вероятно;

≥9 баллов – с высокой степенью вероятности

Источники:

- Danan G., Teschke R. RUCAM in Drug and Herb Induced Liver Injury: The Update. *Int J Mol Sci.* 2015 Dec 24;17(1):14. doi: 10.3390/ijms17010014.
- Danan G., Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs – I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993 Nov;46(11):1323–30. doi: 10.1016/0895-4356(93)90101-6.
- Benichou 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 Nov;46(11):1331–6. doi: 10.1016/0895-4356(93)90102-7.
- Fontana R.J., Liou I., Reuben A., Suzuki A., Fiel M.I., Lee W., Navarro V. AASLD practice guidance on drug, herbal, and dietary supplement-induced liver injury. *Hepatology.* 2023 Mar 1;77(3):1036–1065. doi: 10.1002/hep.32689.
- European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019 Jun;70(6):1222–1261. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.