

Клинические рекомендации

Лекарственные поражения печени (ЛПП)

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: K71

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: **20**

Разработчик клинических рекомендаций

Российское общество по изучению печени (РОПИП)

Соработчики

Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА)

Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ)

Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ)

Российское общество клинической онкологии (RUSSCO)

Научное сообщество по изучению микробиома человека (НСОИМ)

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений	4
Термины и определения	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	9
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	9
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	14
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	15
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	16
1.5.1 Классификация ЛПП по основному механизму повреждения печени	16
1.5.2 Лабораторные (биохимические) типы (паттерны) лекарственного повреждения печени	16
1.5.3 Классификация ЛПП по длительности	16
1.5.4 Фенотипы ЛПП	17
1.5.5 Гистологическая классификация ЛПП	18
1.5.6 Классификация ЛПП по степени тяжести	19
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	20
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.	
Критерии постановки диагноза ЛПП	27
2.1 Жалобы и анамнез	30
2.2 Физикальное обследование	31
2.3 Лабораторные диагностические исследования	32
2.3.1. Основные лабораторные диагностические исследования	32
2.3.2 Дифференциальная лабораторная диагностика при ЛПП	35
2.4 Инструментальные диагностические исследования	38
2.4.1 Патологоанатомическое исследование	40
2.5.1. Оценка причинно-следственных взаимосвязей при подозрении на ЛПП	41
2.5.2. Определение прогноза ЛПП	42

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	
3.1 Немедикаментозное лечение	44
3.1.1 Немедикаментозное лечение при ЛПП, индуцированных противоопухолевыми препаратами	46
3.2 Медикаментозная терапия	47
3.2.1 Медикаментозная терапия ЛПП препаратами, оказывающими специфическое воздействие	47
3.2.2 Медикаментозная терапия отдельных типов или фенотипов ЛПП	48
3.2.3 Фармакотерапия некоторых фенотипов ЛПП	59
3.3 Хирургическое лечение (трансплантация печени)	63
3.4 Иное лечение	63
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	65
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	65
5.1.1 Первичная профилактика ЛПП	66
5.1.2 Вторичная профилактика ЛПП	67
5.2 Наблюдение	68
5.3 Медикаментозная профилактика ЛПП	69
6. Организация оказания медицинской помощи	74
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	76
Критерии оценки качества медицинской помощи	76
Список литературы	77
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	106
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	111
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	113
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	130

Список сокращений

АГМА — антигладкомышечные антитела

АИГ — аутоиммунный гепатит

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АМА — антимитохондриальные антитела

АНА — антинуклеарные антитела

АСТ — аспаратаминотрансфераза

БАД — биологически активная добавка к пище

ВГН — верхняя граница нормы

ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза

ГДФ — гемодиализация

ГК — глюкокортикоиды

ДИ — доверительный интервал

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖК — желчные кислоты

ИКТ — ингибиторы иммунных контрольных точек

КБКК — критерии больницы Королевского колледжа (King's College Hospital)

КР — клинические рекомендации

КТ — компьютерная томография

ЛИ-АПГ — лекарственно-индуцированный аутоиммуноподобный гепатит

ЛИ-ВСХ — лекарственно-индуцированный вторичный склерозирующий холангит

ЛИ-ОПН — лекарственно-индуцированная острая печеночная недостаточность

ЛПП — лекарственное поражение печени

ЛС — лекарственное средство

МНО — международное нормализованное отношение

МРТ — магнитно-резонансная томография

МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография

НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени

НПВП — нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты

Обил — общий билирубин

ОБП — органы брюшной полости

ОПН — острая печеночная недостаточность

ПГ — портальная гипертензия

ПХТ — полихимиотерапия

ПЦР — полимеразная цепная реакция

ПФ — плазмаферез

ПЭ — печеночная энцефалопатия

РКИ — рандомизированное клиническое исследование

РНК — рибонуклеиновая кислота

СИЖП — синдром исчезающих желчных протоков

ТП — трансплантация печени

ТЭ — транзиентная эластометрия

УДХК — урсодезоксихолевая кислота**

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа

ЦП — цирроз печени

ЩФ — щелочная фосфатаза

ЭМД — экстракорпоральные методы детоксикации

ЭУС — эндосонография панкреатобилиарной зоны

АМПК — Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase (АМФ-активируемая протеинкиназа)

CIOMS — Council for International Organizations of Medical Sciences (Совет международных организаций медицинских наук)

СТСАЕ — Common Terminology Criteria for Adverse Events (Общие терминологические критерии для нежелательных явлений)

DILIN — Drug Induced Liver Injury Network (регистр исследований в области лекарственных поражений печени)

DRESS — Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (синдром лекарственной гиперчувствительности)

Ig — immunoglobulin (иммуноглобулин)

IL — interleukin (интерлейкин)

MELD — Model for End-Stage Liver Disease (модель для оценки терминальной стадии заболеваний печени)

NF- κ B — Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (транскрипционный ядерный фактор каппа-В)

NRF2 — Nuclear factor E2-related factor 2 (транскрипционный фактор NRF2)

RECAM — Revised Electronic Causality Assessment Method (пересмотренный электронный метод оценки причинности лекарственных поражений печени)

RUCAM — Roussel Uclaf Causality Assessment Method (метод оценки достоверности причинно-следственной связи при лекарственных поражениях печени компании Roussel Uclaf)

Термины и определения

Бессимптомное повышение трансаминаз — преходящее повышение АЛТ, АСТ в ответ на назначение нового лекарственного средства, не сопровождающееся другими признаками повреждения печени, представляющее собой адаптационную реакцию.

Гепатотоксичность — это повреждение печени, вызванное чужеродными веществами (ксенобиотиками), частным случаем которой является лекарственное поражение печени.

Закон Хая — прогностическое правило, сформулированное Хаем Циммерманом для ЛПП гепатоцеллюлярного типа: повышение активности АЛТ > 3 ВГН с желтухой (повышение уровня билирубина более 42 мкмоль/л) определяет высокий (10% и более случаев) риск развития острой печеночной недостаточности с летальным исходом.

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа — класс противоопухолевых лекарственных препаратов (моноклональных антител), нацеленных на цитотоксический Т-лимфоцитарный ассоциированный антиген 4 (CTLA-4) ипилимумаб** и др., рецептор программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) ниволумаб**, пембролизумаб** и др. и его лиганд (PD-L1) (относятся к группе АТХ: ингибиторы PD-1/PDL-1 (белок запрограммированной гибели клеток 1/лиганд запрограммированной смерти 1) , ген активации лимфоцитов-3 (LAG-3).

Иммуноопосредованная нежелательная реакция — побочный эффект, обусловленный избыточной активацией иммунной системы при проведении противоопухолевой иммунотерапии.

Клиническое исследование — любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и (или) фармакологических эффектов исследуемых продуктов и (или) выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты и (или) изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и (или) эффективность.

Коэффициент R — отношение сывороточной активности АЛТ/АЛТВГН, поделенное на отношение сывороточной активности ЩФ/ЩФВГН. Значение $R \geq 5$ идентифицирует гепатоцеллюлярный тип поражения печени, тогда как значение $R \leq 2$ классифицирует холестатический тип поражения печени, а значение $R > 2 < 5$ отражает смешанный тип ЛПП.

Лекарственное средство — это вещество или смесь веществ для профилактики, диагностики, лечения заболеваний или изменения физиологических функций организма.

Лекарственное поражение печени — повреждение печени, вызванное любым лекарственным средством, включая малые синтетические молекулы, препараты биологического происхождения, фитопродукты, диетические и биологически активные добавки.

Лекарственное взаимодействие — явление, при котором одновременное применение двух и более лекарственных средств дает эффект, отличающийся от эффекта каждого из них в отдельности.

Лекарственно-индуцированный аутоиммунноподобный гепатит — поражение печени, вызванное приемом лекарственных препаратов и имитирующее классический аутоиммунный гепатит.

Медицинская реабилитация — комплекс мероприятий медицинского и психологического характера, направленных на полное или частичное восстановление нарушенных и (или) компенсацию утраченных функций пораженного органа либо системы организма, поддержание функций организма в процессе завершения остро развившегося патологического процесса или обострения хронического патологического процесса в организме, а также предупреждение, раннюю диагностику и коррекцию возможных нарушений функций поврежденных органов либо систем организма, предупреждение и снижение степени возможной инвалидности, улучшение качества жизни, сохранение работоспособности пациента и его социальную интеграцию в общество.

Нежелательная реакция — непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, которая может быть связана с применением лекарственного препарата.

Острая печеночная недостаточность — быстрое (менее 26 недель) и внезапное нарушение функции печени с развитием гипокоагуляции ($MHO > 1,5$) и печеночной энцефалопатии у пациента без предшествующего заболевания печени.

Печеночная энцефалопатия — комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих в результате печеночной недостаточности и (или) портосистемного шунтирования крови.

Показатели состояния печени или печеночная панель — параметры биохимического анализа крови, которые включают АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, билирубин, альбумин и отражают воспаление, холестаза, синтетическую функцию

Пациент — физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния.

Подозреваемое лекарственное средство — вещество или смесь веществ для профилактики, диагностики, лечения заболеваний или изменения физиологических функций организма, прием которого связывают с развитием лекарственного поражения печени.

Причинное лекарственное средство — вещество или смесь веществ для профилактики, диагностики, лечения заболеваний или изменения физиологических функций организма, прием которого привел к развитию лекарственного поражения печени.

Рабочая группа по разработке/актуализации клинических рекомендаций — коллектив специалистов, работающих совместно и согласованно в целях разработки/актуализации клинических рекомендаций и несущих общую ответственность за результаты данной работы.

Синдром — устойчивая совокупность ряда симптомов с единым патогенезом.

Состояние — изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и (или) физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи.

Средние базовые значения трансаминаз — средние уровни АЛТ и АСТ, которые были у пациента с фоновым заболеванием печени при развитии лекарственного поражения печени.

Стеатоз печени — аккумуляция жира в печени, при которой накопление липидов происходит более чем в 5% гепатоцитов.

Стеатогепатит — аккумуляция жира в печени, сопровождающаяся внутридольковым воспалением, баллонной дегенерацией гепатоцитов и возможным развитием фиброза.

Трансплантация печени — хирургическая операция, которая заключается в замене поврежденной печени целой и частью здоровой печени, полученной от другого человека, называемого донором.

Тяжелое заболевание печени — общее название для различных состояний, при которых печень значительно повреждена и не может выполнять свои функции

Уровень достоверности доказательств — степень уверенности в том, что полученный от применения медицинского вмешательства эффект является истинным.

Уровень убедительности рекомендаций — степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации.

Феномен адаптации (толерантности) — снижение реакции организма на повторное введение лекарственного средства.

Фармакодинамика — раздел фармакологии, изучающий локализацию, механизм действия и фармакологические эффекты лекарственных средств, силу и длительность их воздействия.

Фармакокинетика — раздел фармакологии, который изучает, как организм абсорбирует, распределяет, метаболизирует и выделяет лекарственные средства после их введения. Она описывает, какие процессы происходят с лекарствами в организме, насколько быстро и в каком объеме они попадают в кровь и ткани, а также как долго они остаются в организме.

Фоновое заболевание печени — заболевание печени, которое предшествует другому заболеванию печени и может влиять на его течение и прогноз.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Лекарственное поражение печени (ЛПП) — повреждение печени, вызванное любым лекарственным средством (ЛС), включая малые синтетические молекулы, препараты биологического происхождения, фитопродукты, диетические и биологически активные добавки (БАД). Мишенями для повреждающих агентов могут быть гепато-, холангиоциты, звездчатые клетки и эндотелий синусоидов [1, 2].

В англоязычной литературе для обозначения таких заболеваний используется термин drug-induced liver injury (DILI), в русскоязычной литературе — термины «лекарственные поражения печени» (ЛПП) и «лекарственно-индуцированные поражения печени» (ЛИПП) [1, 2].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Этиология

ЛПП может вызываться широким спектром лекарств, фитопродуктов, диетических добавок и БАД. Существуют различные базы данных, регистрирующие и содержащие информацию о нежелательных реакциях на ЛС, в том числе ЛПП:

- База данных ВОЗ VigiBase® (www.who-umc.org);
- База данных Европейского медицинского агентства (<http://www.adrreports.eu/en/search.html>);
- Центр по фармаконадзору Lareb, Нидерланды (<https://www.lareb.nl/en/databank/>);
- Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (<http://www.meddra.org/>);
- Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN), Food and Drug Administration (FDA) (<https://diln.org/>);

- The Liver Toxicity Knowledge Base (LTKB), FDA (<https://www.fda.gov/science-research/liver-toxicity-knowledge>) и др.

Удобным информационным ресурсом служит LiverTox — регистр DILIN (онлайн-ресурс: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>), включающая рецептурные и безрецептурные ЛС и развернутую характеристику ЛПП (эпидемиологические данные, механизм гепатотоксичности и особенности клиники и т. д.), которые они вызывают. Оценить потенциал отдельных ЛС вызывать ЛПП, а также составить прогноз возможной тяжести ЛПП позволяет другая база данных — DILIRank. В настоящее время в нее входит 1036 препаратов (онлайн-ресурс: <https://www.fda.gov/science-research/liver-toxicity-knowledge-base-ltkb/drug-induced-liver-injury-rank-dilirank-dataset>).

Патогенез

ЛПП реализуется посредством ряда патогенетических механизмов (таблица 1.2.1), к ним относятся:

- прямые, вызванные препаратами с прямым и предсказуемым дозозависимым эффектом. Такое повреждение встречается чаще, чем другие, воспроизводимо на животной модели. Оно развивается, как правило, при достижении высоких терапевтических или превышающих их доз (конкретные значения могут варьировать для разных людей) после короткого латентного периода (в течение 1–5 дней);
- идиосинкразические, для которых характерно использование препаратов без исходного гепатотоксического потенциала и не зависящие от его дозы. Токсический эффект непредсказуем, индивидуален, не воспроизводим на животной модели, как правило, обусловлен генетическими особенностями пациента. Латентный период variabelен, может продолжаться от нескольких дней до нескольких месяцев, в некоторых случаях — лет [3].
- непрямые (опосредованные) повреждения — это повреждения печени, которые вызваны не непосредственным воздействием ЛС на данный орган, а развиваются опосредованно (вторично по отношению к воздействию ЛС на иммунные реакции, метаболические процессы, другие органы и системы и т. п.) [4, 5].

Таблица 1.2.1. Механизмы лекарственного повреждения печени (по CIOMS (2020) с изм.) [4, 5].

Параметры	Прямое (гепатотоксическое поражение)	Идиосинкразическое поражение	Непрямое (опосредованное)
Частота	Часто	Редко	Средняя
Дозозависимость	+	–	–
Предсказуемость	+	–	частично

Воспроизводимость	+	–	частично
Латентный период	Быстро (дни)	Вариабельно (дни, месяцы, годы)	Медленно (месяцы)
Лекарственные средства (примеры)	Парацетамол**, метотрексат**	Амоксициллин + клавулановая кислота**, другие бета-лактамы, антибактериальные препараты (цефалоспорины), изониазид**, нитрофурантоин	Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, моноклональные антитела к В-лимфоцитарным антигенам CD20, ингибиторы протеинкиназы
Механизм	Дозозависимая гепатотоксичность	Идиосинкразическая метаболическая или иммунная реакция хозяина	Косвенное воздействие на печень или иммунитет

Факторы риска ЛПП

Универсальных факторов риска развития ЛПП не существуют, они варьируют в зависимости от применяемого ЛС (см. также таблицу 4 «Основные факторы риска развития ЛПП» в приложении А3, раздел 5.1.1 «Первичная профилактика ЛПП»).

К факторам риска развития ЛПП относят следующие.

I. Факторы, связанные с пациентом:

- **Возраст.** Пожилые люди более восприимчивы к ЛПП из-за возрастных изменений в метаболизме лекарств и функции печени [6]. С возрастом возрастает риск ЛПП из-за приема некоторых лекарственных препаратов, таких как изониазид**, амоксициллин + клавулановая кислота** и нитрофурантоин [7]. С практической точки зрения возраст как фактор риска имеет значение при прогнозировании конкретных типов и фенотипов ЛПП. У пожилых лиц чаще встречается холестатический тип ЛПП и хроническое ЛПП [8, 9]. Напротив, у молодых чаще встречается гепатоцеллюлярный тип ЛПП, выше риск ЛПП вследствие приема вальпроевой кислоты** и нестероидных противовоспалительных и противоревматических препаратов (НПВП) [8–10].
- **Пол.** Считается, что женщины страдают ЛПП чаще, чем мужчины, возможно, из-за гормональных различий и особенностей метаболизма некоторых ЛС, однако этому положению нет убедительных доказательств. Женский пол может служить независимым фактором риска гепатоцеллюлярного фенотипа ЛПП с развитием фульминантной печеночной недостаточности (женщины составляют 77–89%) [11, 12].
- **Недостаточность питания (мальнутриция) / ожирение** [13]. Например, ожирение

повышает риск развития поражения печени при применении галотана**, а тамоксифен** является триггером развития стеатогепатита и фиброза печени. Гепатотоксичность изониазида** и парацетамола** повышается при голодании [14].

- Генетическая предрасположенность играет значимую роль при идиосинкразических ЛПП. Некоторые мутации могут играть основную роль в их развитии, в случаях если продукт гена имеет определяющее значение в метаболизме ЛС. Но чаще имеется полигенная восприимчивость, связанная с влиянием генетических факторов на иммунный ответ, митохондриальную функцию и т. п. [15]. Доказано, что некоторые генетические варианты увеличивают риск развития ЛПП. Полиморфизм *PTPN22 rs2476601* является генетическим фактором риска для многих ЛС и основных этнических групп, вероятно, из-за его воздействия на иммунный ответ [16]. Для гепатотоксичности ряда ЛС описаны ассоциации с HLA. Так, предрасположенность к амоксициллин-клавуланат-индуцированному ЛПП определяется гаплотипом DRB1*1501-DRB5*0101-DQB1*0602 [17]. Выявлен ряд не-HLA-ассоциаций, например, полиморфизмы в гене N-ацетилтрансферазы 2 являются фактором риска при ЛПП, вызванном изониазидом** [18, 19].
- Заболевания печени. Отдельные заболевания печени могут быть факторами риска развития ЛПП, обусловленных некоторыми ЛС. Например, вирусный гепатит — фактор риска ЛПП, ассоциированным с изониазидом**, а неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — с ЛПП, ассоциированным с тамоксифеном**. Кроме того, фоновое заболевание печени при развитии ЛПП может ухудшать их течение и прогноз. Подробную информацию об этом следует смотреть в инструкциях по применению ЛС и базах данных ЛПП.
- Внепеченочные заболевания. Имеющиеся соматические заболевания могут быть взаимосвязаны с риском ЛПП или ухудшать их прогноз. Например, у пациентов с сахарным диабетом тяжесть течения ЛПП повышается на фоне применения противотуберкулезных препаратов, сахарный диабет ассоциирован с риском смерти или трансплантации печени (ТП) [13, 20].
- ЛПП в анамнезе. Следует избегать повторного приема причинного или подозреваемого ЛС или его аналога, поскольку тяжесть повторной лекарственной реакции может быть выше первичной. Для некоторых ЛПП характерны перекрестные реакции с другими ЛС.
- Алкоголь. Употребление алкоголя — фактор риска развития ЛПП при

использовании определенных ЛС. Хроническое злоупотребление алкоголем способствует возникновению гепатотоксических реакций при более низких дозах некоторых препаратов, значительно увеличивает их тяжесть при применении парацетамола**, изониазида** взаимосвязано с ЛПП, вызванными анаболическими стероидами [21, 22]. При этом злоупотребление алкоголем, по-видимому, не взаимосвязано с риском тяжелых исходов при идиосинкразических ЛПП [22].

- Табакокурение индуцирует повышение активности ферментов, участвующих в биотрансформации ЛС, в частности CYP1A2, поэтому обсуждается как возможный фактор риска ЛПП [10]. Но значение табакокурения для развития ЛПП не доказано. В то же время имеются описания случаев, когда курение электронных сигарет само по себе может вызвать тяжелое поражение печени [23].

II. Факторы, связанные непосредственно с ЛС:

- Химическая структура, молекулярная масса, липофильность. ЛС с большой молекулярной массой или высокой липофильностью в целом активнее задерживаются в печени и обладают более выраженным потенциалом индуцировать гепатотоксичность [24, 25].
- Суточная доза препарата. Учет этого параметра важен как для ЛС, для которых характерна четкая дозозависимая гепатотоксичность (например, парацетамола**), так и для препаратов, способных вызывать идиосинкразические реакции (считается, что при дозе менее 50–100 мг/сут риск идиосинкразической гепатотоксической реакции ниже, чем при использовании более высоких доз) [26, 27].
- Фармакодинамика (особенности взаимодействия с биосубстратом). Некоторые ЛС способны напрямую повреждать ключевые метаболические пути в клетках печени, вызывая нарушение их функций (например, парацетамол**, вальпроевая кислота**, амиодарон** и др.) [28, 29].
- Фармакокинетика (период полувыведения, образование активных метаболитов, гаптенизация). Особенности прохождения ЛС по метаболическим путям трансформации могут привести к образованию токсичных метаболитов, которые способны вызвать повреждение печени. Наиболее часто этот механизм реализуется при участии цитохрома P450 (например, CYP3A4 и др.), а также через механизм гаптенизации, приводящий к индукции опосредованного лимфоцитами иммунного ответа. При этом важное значение имеет длительность экспозиции ЛС или его

метаболита. Чем активнее (более чем на 50%) идет метаболизм ЛС в печени, тем более высокая корреляционная связь обнаруживается с повышением аланинаминотрансферазы (АЛТ), риском развития печеночной недостаточности и летальным исходом [24, 30].

- Класс-эффект ЛС, перекрестная реактивность. Учитывая, что химическая структура ЛС значимо влияет на риск и характер ЛПП, в рамках схожих химических классов можно ожидать те или иные проявления гепатотоксичности (например, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), производные фенотиазина и др.) [31].
- Лекарственные взаимодействия (комбинация двух и более потенциально гепатотоксичных препаратов повышает риск ЛПП в 6 раз [32].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Оценка распространенности ЛПП затруднительна в связи с различиями в отчетности в разных странах мира, разнообразием методов оценки эпидемиологических данных, недостаточной настороженностью врачей, сложностью точного определения причин повреждения печени.

Сложности выявления и диагностики ЛПП также связаны с неспецифичностью их симптомов, вариабельностью сроков манифестации, фоновыми и (или) сопутствующими заболеваниями и (или) осложнениями, а также возможной полипрагмазией. Кроме того, нужно помнить и о других факторах, мешающих оценке распространенности ЛПП: возможном нежелании как пациента сообщать о приеме некоторых препаратов (антидепрессантов, антипсихотических средств (нейролептиков), препаратов для лечения эректильной дисфункции и др.), так и врачей документировать ятрогенные заболевания; неверной трактовкой весьма разнообразной симптоматики, недостаточным количеством крупномасштабных исследований по этой проблеме. Кроме того, регистрируются преимущественно тяжелые поражения печени, что сопровождается недостаточным учетом легких форм ЛПП.

По разным оценкам, в развитых странах заболеваемость ЛПП среди населения в целом составляет 3–19 на 100 000 человек в год, по другим данным — 3–6% от всех случаев применения ЛС [33–35]. Распространенность ЛПП среди госпитализированных пациентов составляет 1,4–4,4% [33, 36, 37].

По данным метаанализа (2022), общая заболеваемость ЛПП в мире — 4,94 на 100 000 человеко-лет (95%-й доверительный интервал (ДИ) 4,05–5,83) [6]. При этом частота ЛПП

отличается в разных регионах: в Азии — 17,82 на 100 000 человеко-лет (95% ДИ) 6,26–29,38, в Северной Америке — 1,72 на 100 000 человеко-лет (95% ДИ 0,48–2,95). Однако в силу ранее описанных причин эти цифры, вероятнее всего, существенно занижены.

ЛПП является одной из основных причин острой печеночной недостаточности (ОПН) в развитых странах, например, в США и Западной Европе [38]. Во всем мире отмечается рост ЛПП вследствие приема фитопродуктов и БАД (до 25–50% случаев ЛПП), что, вероятнее всего, связано с их широкой доступностью, активной рекламой, возможностью приобрести без рецепта и использовать самостоятельно в различных комбинациях, а также зачастую ошибочное представление о натуральности и безопасности этих препаратов [39–41]. Кроме того, разработка и внедрение новых методов лечения, в том числе злокачественных новообразований, ожидаемо могут привести к увеличению числа случаев ЛПП. В разных странах и регионах список препаратов, вызывающих ЛПП, может отличаться из-за особенностей назначения лекарств и преимущественного использования разных БАДов, фитопродуктов.

В РФ острые ЛПП регистрируются у 2,7% госпитализированных пациентов, однако полных и точных эпидемиологических данных в открытом доступе нет [42]. Это связано с отсутствием общенационального регистра ЛПП и систематического сбора данных о случаях их развития, причинах и исходах. В РФ контроль за оборотом и безопасностью ЛС ведет Росздравнадзор (<https://roszdravnadzor.gov.ru/>).

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

К71 — токсическое поражение печени. Включены:

- 1.1.1. лекарственная идиосинкразическая (непредсказуемая) болезнь печени;
- 1.1.2. токсическая (предсказуемая) болезнь печени.

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

К71.0 Токсическое поражение печени с холестазом.

К71.1 Токсическое поражение печени с печеночным некрозом.

К71.2 Токсическое поражение печени, протекающее по типу острого гепатита.

К71.3 Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического персистирующего гепатита.

К71.4 Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического лобулярного

гепатита.

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

K71.9 Токсическое поражение печени неуточненное.

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.5.1 Классификация ЛПП по основному механизму повреждения печени

ЛПП подразделяют (таблица 1.2.1):

- на прямые,
- идиосинкразические,
- опосредованные (см. раздел «1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)»).

1.5.2 Лабораторные (биохимические) типы (паттерны) лекарственного повреждения печени

Препараты и их метаболиты воздействуют на разные клетки-мишени (гепатоциты, холангиоциты, звездчатые клетки, эндотелий синусоидов) и структуры печени, что находит отражение в повышении активности различных ферментов. Учитывая это, выделяют три лабораторных типа (паттерна) ЛПП в зависимости от преобладания повышения активности АЛТ или щелочной фосфатазы (ЩФ):

- гепатоцеллюлярный,
- холестатический,
- смешанный.

Для определения типа ЛПП используют коэффициент R (R-value) — соотношение активности АЛТ (кратность к верхней границе нормы (ВГН)) и ЩФ (кратность к ВГН). (Подробно определение типа ЛПП описано в разделе 2.3.1 «Основные лабораторные диагностические исследования».)

На основании лабораторного типа ЛПП определяется диагностическая тактика, с его учетом проводится установление причинно-следственных связей и оценка прогноза (см. раздел 2) [2, 43].

1.5.3 Классификация ЛПП по длительности

В зависимости от времени, на протяжении которого сохраняются лабораторные и (или) инструментальные и (или) клинические признаки повреждения печени, различают острое и хроническое ЛПП. Хроническое ЛПП не обязательно означает прогрессирующее поражение печени, а подразумевает длительное сохранение изменений в ее состоянии после воздействия ЛС. Обсуждаются различные сроки для установления диагноза хронического ЛПП, поскольку фиброз печени может формироваться уже через 3 мес. от начала гепатоцеллюлярного типа ЛПП, в то же время холестатические ЛПП разрешаются, как правило, медленно. Большинство гепатологических ассоциаций предлагают выделять следующие временные критерии:

- острое ЛПП (при сохранении изменений со стороны печени менее 3 мес. при гепатоцеллюлярном типе и менее 6 мес. при холестатическом типе);
- персистирующее ЛПП (при сохранении изменений со стороны печени более 3 мес. при гепатоцеллюлярном ЛПП и более 6 мес. при холестатическом ЛПП);
- хроническое ЛПП при сохранении изменений более 1 года [13, 44].

1.5.4 Фенотипы ЛПП

ЛПП принято подразделять на фенотипы на основании клинических, лабораторных, инструментальных, а в отдельных случаях и морфологических данных. Фенотипы ЛПП достаточно разнообразны и могут имитировать практически любой вариант острого или хронического заболевания печени. Некоторые из них ассоциированы с жизнеугрожающими исходами и крайне негативным прогнозом (например, ОПН, синдром исчезающих желчных протоков (СИЖП), цирроз печени (ЦП), декомпенсация уже имеющегося у пациента ЦП) [4, 5].

Деление на фенотипы предлагается, чтобы описать различные формы заболевания. Оно полезно для диагностики и дифференциальной диагностики ЛПП, помогает в установлении причинно-следственной связи (поскольку с разными ЛС связаны различные фенотипы).

Общепринятой классификации по фенотипам не существует. Наиболее часто выделяемые фенотипы, их лабораторная характеристика (тип) и морфологическое выражение приведены в таблице 1.5.4. Наиболее значимые фенотипы рассмотрены далее (раздел «1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)»).

Таблица 1.5.4 Основные фенотипы ЛПП, сопоставление их с типами и морфологическими паттернами

Фенотип	Лабораторный тип	Основные морфологические признаки
Острый некроз печени	Гепатоцеллюлярный	Центролобулярный некроз
Острый гепатит	Гепатоцеллюлярный	Острый гепатит
Острый холестатический гепатит	Холестатический и смешанный	Холестатический гепатит
DRESS-синдром с вовлечением печени	Чаще холестатический	Зональный или сливной некроз, лимфоцитарно-эозинофильный инфильтрат
Лекарственно-индуцированный аутоиммунноподобный гепатит	Гепатоцеллюлярный	Признаки аутоиммунного гепатита (лимфоплазмочитарный перипортальный или лобулярный гепатит)
Острый/чистый холестаза	Холестатический	Внутрипеченочный холестаза
Синдром исчезающих желчных протоков	Холестатический	Дуктопения
Иммунноопосредованный гепатит	Гепатоцеллюлярный	Панлобулярный гепатит или центрозональный некроз, лимфоцитарно-эозинофильный инфильтрат
Вторичный склерозирующий холангит (лекарственно-индуцированный вторичный склерозирующий холангит)	Холестатический и смешанный	Холангит
Стеатоз и стеатогепатит	Возможен гепатоцеллюлярный	Микро- или макровезикулярный стеатоз, стеатогепатит
Синдром синусоидальной обструкции / веноокклюзионная болезнь печени	Гепатоцеллюлярный	Повреждение эндотелия синусоидов, обструкция просвета сосудов
Пелиозный гепатит	–	Образование пелиозных лакун
Узловая регенераторная гиперплазия	–	Доброкачественная пролиферация гепатоцитов, формирующих узлы
Доброкачественные и злокачественные опухоли	–	Аденома, карцинома, холангиокарцинома, ангиосаркома

1.5.5 Гистологическая классификация ЛПП

В настоящее время не существует единой валидизированной гистологической классификации ЛПП.

Морфологические изменения при ЛПП разнообразны, могут имитировать практически все заболевания печени, иметь признаки острого и хронического поражения, продвинутого фиброза или ЦП [2, 45]. Исследование биоптатов печени пациента позволяет определить характер гистологического повреждения, но не является необходимым при

большинстве случаев ЛПП (см. раздел «2.4.1 Патологоанатомическое исследование») [46, 47].

При гепатоцеллюлярном типе ЛПП могут выявляться: некрвоспалительные изменения в биоптатах печени (воспалительные инфильтраты и некрозы различной степени выраженности в дольках (очаговые, сливные, мостовидные); портальное и перипортальное воспаление; пограничный гепатит; признаки апоптоза; гранулемы и др., что чаще соответствует картине острого или хронического гепатита. Изменения могут сопровождаться признаками холестаза [46].

При холестатическом типе ЛПП в биоптатах могут быть обнаружены следующие признаки:

- чистый холестаз — скопление желчи в расширенных канальцах и внутри цитоплазмы гепатоцитов без признаков сопутствующего воспаления;
- хронический холестаз, который сохраняется в течение длительного времени и приводит к тяжелому повреждению желчных протоков и их потере [48]. При потере более 50% желчных протоков диагностируется СИЖП;
- острый холестатический гепатит — наличие холестаза сопровождается более выраженным дольковым воспалением [49].

Лекарственный стеатоз и стеатогепатит относятся к менее часто диагностируемым гистологическим проявлениям ЛПП. При ЛПП выделяют микровезикулярный, макровезикулярный и смешанный стеатоз [50].

ЛПП с поражением сосудов может привести к развитию узелковой регенеративной гиперплазии, облитерирующей портальной венопатии и синдрому синусоидальной обструкции (веноокклюзионной болезни) [47, 51].

Также при приеме некоторых ЛПП описаны гистологические признаки, специфичные для причинного ЛС: матово-стекловидная цитоплазма гепатоцитов при приеме фенитоина** и барбитуратов [52]; фосфолипидоз (гепатоциты с пенистой зернистостью цитоплазмы) при приеме противомаларийных препаратов [50, 53] и др.

Наличие признаков фиброза и (или) ЦП в биоптатах определяет длительное (хроническое) течение заболевания печени [2, 54].

Некоторые морфологические изменения печени ассоциированы с прогнозом ЛПП [2]. Поражение протоков служит маркером худшего прогноза ЛПП, тогда как наличие эозинофильной инфильтрации и гранул в биоптатах печени ассоциировано с лучшим исходом заболевания [54, 55].

1.5.6 Классификация ЛПП по степени тяжести

Повышение уровня трансаминаз (АЛТ в частности) не может быть самостоятельной

основой для оценки степени тяжести ЛПП, поскольку не служит прогностическим маркером того или иного исхода заболевания.

Международной рабочей группой экспертов (International DILI Expert Working Group) была предложена шкала с 4 степенями тяжести (таблица 1.5.6) [56].

Таблица 1.5.6 Степени тяжести ЛПП International DILI Expert Working Group (2011)
[56, 57]

Степень	Критерии диагностики
Легкая	АЛТ \geq 5 ВГН или ЩФ \geq 2 ВГН и общий билирубин <2 ВГН
Умеренная	АЛТ \geq 5 ВГН или ЩФ \geq 2 ВГН и общий билирубин \geq 2 ВГН или наличие симптомов гепатита*
Тяжелая	АЛТ \geq 5 ВГН или ЩФ \geq 2 ВГН и общий билирубин \geq 2 ВГН или наличие симптомов гепатита* и выполняется как минимум один из критериев: МНО>1,5 асцит и (или) энцефалопатия, продолжительность заболевания <26 нед., отсутствие ЦП острая недостаточность другого органа вследствие ЛПП
Фатальная/ трансплантация	Смерть или трансплантация печени вследствие ЛПП

* К симптомам гепатита относят: утомляемость, слабость, тошноту, рвоту, боль в правом подреберье, кожный зуд, сыпь, желтуху, снижение аппетита, немотивированное, непреднамеренное снижение массы тела.

При оценке гепатотоксичности противоопухолевых препаратов тяжесть нежелательных реакций со стороны печени оценивается с использованием критериев Национального института рака США (Common Terminology Criteria for Adverse Events — Общие терминологические критерии нежелательных явлений, СТСАЕ), которые указаны в (приложении Г2).

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая картина ЛПП зависит от его лабораторного типа, клинического фенотипа, а также тяжести повреждения печени (имеются признаки печеночной недостаточности или нет), острого или хронического течения. В ряде случаев ЛПП протекают бессимптомно и выявляются при исследовании лабораторных показателей или применении методов визуальной диагностики (например, фокальная нодулярная гиперплазия аденомы печени). Помимо этого, у некоторых лекарственных препаратов есть

хорошо документированные гепатотропные нежелательные реакции с определенными клиническими симптомами и характеристиками.

Типичными и неспецифическими клиническими признаками гепатоцеллюлярного типа повреждения печени являются утомляемость и слабость, иногда — ощущение тяжести в области правого подреберья, желтуха (при повышении уровня билирубина в крови, как правило, за счет его обеих фракций).

При холестатическом типе ЛПП пациенты жалуются на кожный зуд (на теле видны следы расчесов), что нередко нарушает их сон; желтуху (уровень билирубина повышается преимущественно за счет прямой фракции).

Развитие/присоединение печеночной недостаточности клинически проявляется печеночной энцефалопатией (ПЭ) разной степени тяжести (скрытая и явная), геморрагическим синдромом (экхимозы, преимущественно в местах инъекций), иногда отеками и асцитом за счет нарушения синтеза альбумина, особенно при хроническом течении ЛПП с продвинутым фиброзом/ЦП.

При смешанном типе ЛПП указанные выше симптомы могут сочетаться.

Некоторые формы ЛПП имеют специфическую симптоматику, которая помогает установить диагноз.

Лекарственно-индуцированный аутоиммунноподобный гепатит

Лекарственно-индуцированный аутоиммунноподобный гепатит (ЛИ-АПГ, другие определения: аутоиммунноподобный лекарственный гепатит, иммуноопосредованный аутоиммунный гепатит) — это поражение печени, вызванное приемом лекарственных препаратов и имитирующее классический аутоиммунный гепатит (АИГ), относится к категории идиосинкразических и опосредованных реакций.

Термин ЛИ-АПГ предложен экспертами в результате совместной работы Консорциума по лекарственным поражениям печени (Drug-Induced Liver Injury consortium) и Международной группы по аутоиммунному гепатиту (International Autoimmune Hepatitis Group) [58].

По данным отдельных исследований, ЛИ-АИГ составляет 2,0–9,2% от зарегистрированных случаев ЛПП [59–62].

В клинической картине могут иметь место общие симптомы, такие как слабость, утомляемость, тошнота, снижение аппетита, лихорадка, боль в суставах. Печеночные проявления могут включать желтуху, потемнение мочи, осветление кала, гепатомегалию, боль или дискомфорт в правом подреберье.

Описано более 40 различных препаратов, которые могут вызывать ЛИ-АПГ, в том числе нитрофурантоин, метилдопа**, миноциклин, интерфероны, ингибиторы ГМГ-КоА-

редуктазы (преимущественно аторвастатин**, реже симвастатин** и розувастатин, что составляет 8,5–27,2% от всех связанных с применением ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) ЛПП [63], метилпреднизолон**, диклофенак**, противоопухолевые препараты классов ингибиторов протеинкиназы (наиболее часто — иматиниб**, реже — пазопаниб**) и моноклональных антител и конъюгатов антител (например, ипилимумаб**, ниволумаб** и др.), иммунодепрессанты из группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) (например, инфликсимаб**, адалимумаб**), фитопродукты и БАД (например, тиноспора сердцелистная (*Tinospora cordifolia*)). При этом некоторые ЛС и вакцины могут служить триггером развития истинного АИГ [58, 64–66].

Лабораторные гистологические признаки, которые могут быть выявлены при ЛИ-АПГ, идентичны таковым при АИГ, а специфические маркеры, которые позволили бы разграничить эти два состояния, отсутствуют. Для ЛИ-АПГ характерен гепатоцеллюлярный тип ЛПП, повышение уровня сывороточного иммуноглобулина G (IgG) и выявление аутоантител. Гистологические изменения, определяемые в печени при ЛИ-АПГ, также близки к таковым при классическом АИГ, за исключением отсутствия выраженного фиброза и ЦП [67]. В то же время при длительном приеме ЛС, вызывающих ЛИ-АПГ, были зафиксированы и случаи ЦП [68].

Основным отличием ЛИ-АПГ от истинного АИГ служит отсутствие рецидивов [58, 68] после отмены иммунодепрессантов.

В последние годы произошли существенные изменения в спектре препаратов, вызывающих ЛИ-АПГ, что связано с увеличением использования биологических препаратов, широким внедрением иммунотерапии в онкологию, изменением подходов к лечению различных заболеваний.

DRESS-синдром (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

Редкая форма ЛПП — DRESS-синдром (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), заболеваемость составляет 0,9 на 100 000 населения и от 2,18 до 40 на 100 000 стационарных пациентов [69]. Согласно проспективному исследованию RegiSCAR, летальность составляет 1,7% [70].

Чаще всего к развитию DRESS-синдрома приводят противоэпилептические препараты (карбамазепин**, ламотриджин, фенобарбитал**, фенитоин**, окскарбазепин**), антибактериальные препараты системного действия (амоксициллин**, ампициллин**, азитромицин**, левофлоксацин**, миноциклин, ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм]**, ванкомицин**), противотуберкулезные препараты (этамбутол**, изониазид**, пипразинамид**, рифампицин**), препараты класса НПВП (ацетилсалициловая кислота**, целекоксиб, диклофенак**, ибупрофен**, пироксикам), а

также такие средства, как аллопуринол**, амитриптилин**, дапсон**, гидроксихлорохин**, иматиниб**, невирапин**, омепразол**, сульфасалазин** [69]. В патогенезе DRESS-синдрома рассматриваются три ключевых компонента: генетическая предрасположенность, изменение метаболизма ЛС, в частности противоэпилептических препаратов с ароматическими кольцевыми структурами; реактивация вируса герпеса человека 6-го типа, которая приводит к опосредованной Т-лимфоцитами воспалительной реакции и повреждению тканей.

При сборе анамнеза нужно помнить о том, что клинические проявления DRESS-синдрома обычно проявляются через 2–6 недель после введения препарата, запускающего патологический процесс [69, 71].

DRESS-синдром клинически проявляется сыпью с эозинофилией (в ряде случаев → крапивницей) в лабораторных тестах и системными симптомами как общего характера (озноб, лихорадка, лимфаденопатия), так и связанными с вовлечением в патологический процесс внутренних органов, в частности печени. Прицельный осмотр кожных покровов позволяет обнаружить пятнисто-папулезную сыпь, в некоторых случаях — везикулы, буллы, пустулы, пурпуру, отек лица, хейлит и эритродермию.

Вовлечение печени может проявляться по-разному: от бессимптомного повышения сывороточных трансаминаз и ЩФ более чем в 2 и 1,5 раза от ВГН соответственно до обширного некроза печени с увеличением уровня АЛТ более чем в 10 раз и клиническими признаками печеночной недостаточности с коагулопатией, ПЭ, желтухой. Наблюдается также поражение других внутренних органов с развитием пневмонита, миокардита, перикардита, нефрита и колита. Именно повреждение внутренних органов, в том числе печени, служит основной причиной летальности при этом синдроме [70].

Характерные гематологические изменения: лейкоцитоз, эозинофилия (90%) и (или) мононуклеоз (40%). Важно знать, что повышение уровня печеночных ферментов может сохраняться в течение многих месяцев после клинического разрешения DRESS-синдрома [69, 72, 73].

DRESS-синдром может служить индуктором развития аутоиммунных заболеваний (аутоиммунная гемолитическая анемия, болезнь Грейвса и т. д.), при этом ЛИ-АПГ как исход данного состояния в литературе не описан [69, 73, 74].

Поражение печени на фоне применения ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ): иммуноопосредованный гепатит и вторичный склерозирующий холангит (лекарственно-индуцированный вторичный склерозирующий холангит (ЛИ-ВСХ))

Иммуноопосредованный гепатит относится к категории иммуноопосредованных нежелательных реакций на фоне лечения ИКТ, такими как ипилимумаб**, ниволумаб** и

пембролизумаб**». В подавляющем большинстве случаев он развивается при использовании комбинации ипилимумаба** и ниволумаба** (13–83%) [75, 76], при монотерапии ипилимумабом** его частота составляет 4,5%, при монотерапии ингибиторами анти-PD-1 — 1,8% [75].

Среднее время до реализации клинической картины иммуноопосредованного гепатита составляет 47 дней (диапазон — 4–476), а среднее время до пика подъема АЛТ — 71 день (диапазон — 4–478) [76].

Иммуноопосредованный гепатит проявляется неспецифическими симптомами: слабостью, в некоторых случаях повышением температуры тела, ощущением тяжести и болью в области правого подреберья, желтухой. Если у пациентов развивается печеночная недостаточность, то присоединяется ПЭ и коагулопатия. Лабораторные отклонения в подавляющем большинстве случаев соответствуют гепатоцеллюлярному типу ЛПП с повышением сывороточных трансаминаз 3-й степени СТСАЕ и выше. Встречаются случаи смешанного типа ЛПП. Иммуноопосредованный гепатит — диагноз исключения.

Ингибиторы программируемой клеточной смерти 1-го типа (анти-PD-1) применяются для лечения многих злокачественных новообразований. Среди их иммуноопосредованных нежелательных реакций описан ЛИ-ВСХ, который встречается с частотой 0–4,5% и характеризуется холестатическим типом гепатотоксичности. Основные препараты, которые его вызывают: ниволумаб**, пембролизумаб**, авелумаб**, дурвалумаб**, атезолизумаб** [77].

ЛИ-ВСХ проявляется следующими клиническими симптомами: общая слабость, лихорадка, кожные элементы, боль в спине, потеря аппетита и рвота, диарея, абдоминальная боль или дискомфорт, желтуха. В лабораторных тестах отмечается повышение уровней билирубина, ЩФ, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), сывороточных трансаминаз, IgG. Методами визуальной и эндоскопической диагностики обнаруживают следующие отклонения: стеноз внутри- и внепеченочных желчных протоков, в том числе с множественными стриктурами; расширение и преимущественно диффузное утолщение стенки желчных протоков. При гистологическом исследовании биоптатов печени в большинстве случаев обнаруживают воспалительные изменения с инфильтрацией Т-клетками CD8⁺.

Особенности ЛИ-ВСХ, ассоциированного с применением ИКТ (в частности, анти-PD-1): манифестация в среднем через 55 дней от начала противоопухолевого лечения, билиарная дилатация и утолщение стенки желчных протоков без обструкции и (или) множественные стриктуры внутрипеченочных желчных путей, дисфункция печени с доминирующим повышением активности ферментов, отражающих холестаза (ЩФ 2-й

степени и выше по критериям STCAE v 5.0 (2017)), повышение уровня ГГТ (см. приложение Г2), нормальный уровень сывороточного IgG4 и умеренный или слабый ответ на стероидную терапию.

Диагностические критерии данного состояния не разработаны, однако лицам, получающим лечение ИКТ, при развитии холестаза с увеличением активности ЩФ 2-й степени и выше по критериям STCAE целесообразно использовать в диагностических целях методы визуализации билиарного дерева [75, 77].

Помимо ИКТ, к развитию ЛИ-ВСХ может привести прием кетамина**, доцетаксела**, моксифлоксацина**, амоксициллина + клавулановой кислоты**, цефазолина** и др. [78–80].

Синдром исчезающих желчных протоков (СИЖП)

СИЖП — редкая форма ЛПП холестатического типа, которое характеризуется гистологически потерей по меньшей мере половины междольковых желчных протоков или отношением количества желчных протоков к числу порталных трактов составляет <0,5. Данное состояние обычно развивается через 1–6 мес. после эпизода тяжелого холестатического гепатита, часто — с иммуноаллергическими признаками, разрешение которого не происходит.

Прогрессирующее разрушение внутрипеченочных желчных протоков с развитием дуктопии обычно не зависит от дозы ЛС или фитопродукта. Иммуноопосредованное или прямое повреждение холангиоцитов лекарственными препаратами или их метаболитами, попадающими в желчь, и длительное воздействие токсичных солей желчных кислот (ЖК) при нарушении защитных функций желчного эпителия являются основными механизмами повреждения холангиол.

Клиническая картина: утомляемость, постоянный кожный зуд, желтуха, ксантомы и ксантелазмы.

Иммуноаллергические признаки: сыпь, лихорадка, отек лица, лимфаденопатия и эозинофилия; в более тяжелых случаях — синдром Стивенса — Джонсона или токсический эпидермальный некролиз. Заболевание может приводить к печеночной недостаточности и потребовать ТП. В ряде случаев наблюдается выздоровление или клиническое улучшение пациента, однако при гистологическом исследовании биоптата печени продолжает определяться дуктопия и фиброз той или иной степени. В лабораторных параметрах наблюдается стойкое повышение уровней ЩФ и билирубина, а также ЖК и холестерина. Развитие СИЖП ассоциировано с применением бета-лактамов антибактериальных препаратов, пенициллинов (например, амоксициллина + клавулановой кислоты** и

других), макролидов, фторхинолонов, сульфаниламидов, противогрибковых препаратов системного действия, НПВП, производных фенотиазина, трициклических антидепрессантов и ароматических противоэпилептических препаратов и т. д.

Дифференциальный диагноз проводится со склерозирующим холангитом, первичным билиарным холангитом, болезнью Ходжкина и другими. СИЖП — гистологический диагноз, однако его можно заподозрить на основании вышеперечисленных клинических признаков и лабораторных данных [81–83].

Синдром синусоидальной обструкции (веноокклюзионная болезнь печени)

Синдром синусоидальной обструкции (веноокклюзионная болезнь печени) — редкая форма поражения печени, возникающая после циторедуктивной терапии перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, воздействия некоторых противоопухолевых препаратов (оксалиплатин**, гемтузумаб озогамин, ИКТ и др.), а также пирролизидиновых алкалоидов. Частота синдрома синусоидальной обструкции колеблется от 8,3 до 54% на фоне применения противоопухолевых режимов на основе оксиплатина, например, FOLFOX, FOLFIRI для лечения колоректального рака.

Диагностика этого состояния — сложная задача, поскольку клинические критерии имеют низкую специфичность, а надежные неинвазивные биомаркеры отсутствуют. Считается, что в основе синдрома синусоидальной обструкции лежит повреждение синусоидальных эндотелиальных клеток, что приводит к дилатации и капилляризации синусоидов, фиброзу и обструкции центральных вен с узловой регенеративной гиперплазией и без нее.

Подумать о данном состоянии нужно, если у пациента на фоне применения определенных ЛС повышается уровень аспаратаминотрансферазы (АСТ) в сочетании с тромбоцитопенией. Развернутая клиническая картина включает увеличение печени и селезенки, желтуху [84].

Увеличение размеров селезенки коррелирует с увеличением степени синусоидального повреждения печени и может служить простым методом выявления пациентов, подверженных риску развития этой формы токсичности.

Индуцированное оксалиплатином** увеличение размеров селезенки следует рассматривать как потенциальную причину стойкой тромбоцитопении после лечения оксалиплатином** [85].

В редких ситуациях синдром синусоидальной обструкции на фоне применения противоопухолевых режимов на основе оксалиплатина** приводит к портальной гипертензии (ПГ) с развитием варикозного расширения вен пищевода и желудка с риском

кровотечений, массивного асцита и панцитопении. Такие пациенты могут требовать хирургического и эндоскопического лечения [86].

Лекарственно-индуцированная острая печеночная недостаточность (ЛИ-ОПН)

ЛИ-ОПН — состояние, при котором потеря функции гепатоцитов происходит в течение нескольких дней или недель и сопровождается развитием ПЭ и коагулопатии под воздействием лекарственных препаратов, БАД или фитопродуктов. При этом пациенты не имеют истории хронического заболевания печени.

Согласно международным литературным данным, около 39–60% ЛИ-ОПН связано с передозировкой парацетамола**, 46% — с приемом противомикробных препаратов системного действия и других лекарственных препаратов и БАД [87].

Время манифестации ЛИ-ОПН и особенности ее клинического течения зависят от причинного ЛС. Например, при передозировке парацетамола** клиническая картина реализуется через несколько часов; на фоне применения изониазида** наблюдается подострое течение ЛИ-ОПН, а ПЭ обычно возникает как минимум через 2–4 нед. от начала заболевания.

При ЛИ-ОПН всегда развивается гепатоцеллюлярный тип повреждения печени с повышением уровней сывороточных трансаминаз и билирубина. К лабораторным признакам нарушения синтетической функции печени относится гипокоагуляция. ЛИ-ОПН вследствие передозировки парацетамола** характеризуется очень высоким уровнем сывороточных трансаминаз, нередко достигающим >10 000 МЕ/л в сочетании с незначительным повышением уровня билирубина (<5 мг/дл).

Клиническая картина ЛИ-ОПН:

Общие симптомы: утомляемость, тошнота, потеря аппетита, дискомфорт в области правого подреберья.

По мере нарастания печеночной недостаточности присоединяются желтуха, потемнение мочи, различная степень тяжести ПЭ вплоть до комы и отека мозга, гипокоагуляция с геморрагическим синдромом.

Специфическая терапия проводится для ЛИ-ОПН на фоне передозировки парацетамолом** (см. раздел 3). Тяжелые случаи ЛИ-ОПН могут требовать ТП (см. раздел «3.3 Хирургическое лечение») [87, 88].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагностика ЛПП включает оценку следующих позиций:

- интервал между началом приема ЛС и развитием поражения печени;
- клинические симптомы;
- длительность и течение периода восстановления;
- факторы риска;
- исключение других причин повреждения печени;
- учет предшествующих данных о гепатотоксичности ЛС и установление причинно-следственных связей (см. раздел 2.5.1);

Дополнительными позициями при постановке диагноза могут быть:

— реакция на повторное назначение ЛС (если оно выполнялось) (см. раздел 2.5.1);

— данные патологоанатомического исследования ткани печени (если проводилась биопсия печени) (см. раздел 2.4.2) [14, 89].

Выявление причинно-следственной связи между приемом ЛС (или БАД, или фитопродукта) является ключевым моментом в диагностике ЛПП и основой решения вопроса об отмене ЛС (подробно рассмотрено в разделе 2.5).

- **Рекомендовано** пациентам при подозрении на ЛПП проведение приема (осмотра, консультации) врача-терапевта или врача общей практики (семейного врача) или врача-гастроэнтеролога для установления диагноза, назначения обследования и лечения [14, 90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: ЛПП следует подозревать при любом из следующих обстоятельств:

- 1) при повышении активности исходно нормальных значений сывороточных АЛТ, АСТ, ЩФ и уровня общего билирубина (Обил) после начала приема ЛС;
- 2) при увеличении значений сывороточных АЛТ, АСТ, ЩФ и билирубина в два и более раза от исходных или ухудшении функции печени после начала приема ЛС у пациентов с ранее измененными лабораторными тестами печеночной панели, когда это нельзя объяснить течением предшествующего хронического заболевания печени;
- 3) у пациентов с симптомами заболевания печени, возникшими после начала приема ЛС;
- 4) у пациентов с неизвестной причиной повреждения или заболевания печени при исключении других возможных этиологических факторов в процессе обследования [45].

Критерии установления диагноза/состояния: Для диагностики ЛПП используются критерии, перечисленные в таблице 2.0.

Таблица 2.0 Критерии диагноза лекарственного поражения печени (на основе рекомендаций Международной экспертной рабочей группы (2011) и критериев CIOMS (1999) с изменениями) [4, 45, 56]

Причинно-следственная взаимосвязь между использованием лекарственного средства (или БАД, или фитопродукта) в сочетании с одним и более из следующих признаков повреждения печени*:
а) повышение активности АЛТ ≥ 5 ВГН*. **
б) повышение активности ЩФ ≥ 2 ВГН (в отсутствие известного заболевания костной ткани)*. ***
в) повышение активности АЛТ ≥ 3 ВГН и повышение уровня общего билирубина > 2 ВГН*
г) повышенные значения лабораторных показателей, не достигающие уровня а), б), в) при наличии клинически значимых симптомов
д) убедительные данные о повреждении печени (например, результаты гистологических исследований, визуализирующих исследований) при отсутствии а), б), в)
е) повышение активности АЛТ ≥ 2 ВГН* у пациентов из групп риска тяжелого течения ЛПП (например, предшествующее заболевание печени с ее выраженным повреждением)
Примечания: * Если повышенные значения лабораторных показателей наблюдались до начала лечения подозреваемым ЛС (предшествующее повреждение печени), то ВГН заменяется средними базовыми значениями до его воздействия. ** Использование АСТ вместо АЛТ возможно в случаях, если АСТ преобладает над АЛТ и нет известного поражения мышечной ткани. *** Печеночное происхождение ЩФ может быть подтверждено повышением активности ГГТ.

- У пациентов, получающих ЛС и (или) БАД и (или) фитопродукты, для диагностики предполагаемого ЛПП **рекомендовано** использовать критерии, указанные в таблице 2.0 [4, 56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Международная экспертная рабочая группа в 2011 году повысила пороговые значения параметров печеночной панели в сравнении с предложенными ранее, во избежание гипердиагностики ЛПП и необоснованной отмены ЛС [4]. Преходящее повышение активности сывороточных трансаминаз может быть обусловлено адаптивной реакцией печени на воздействие различных агентов. Пример такой адаптации (феномена толерантности): первоначальное повышение активности АЛТ в ответ на прием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) [91]. Изолированное повышение уровней ГГТ или билирубина не служит признаком ЛПП [92]. Отдельные фенотипы ЛПП, такие как стеатоз или очаговые изменения печени могут не сопровождаться лабораторными отклонениями и диагностируются с применением других методов обследования [56].

- **Рекомендовано** у пациентов с фоновыми тяжелыми заболеваниями печени и факторами риска тяжелого течения ЛПП использовать более низкие лабораторные

критерии ЛПП: а) повышение активности АЛТ в крови $>2 \times$ ВГН или б) повышение уровня связанного (конъюгированного) билирубина $>2 \times$ ВГН или в) повышение активности АСТ, ЩФ в крови и уровня общего билирубина в крови (один из показателей $>2 \times$ ВГН) [4, 45, 93].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: У пациентов с предшествующим тяжелым заболеванием печени смертность или потребность в ТП при развитии ЛПП в 3–4 раза выше в сравнении с общей популяцией [94, 95]. У данной категории пациентов ЛПП может проявляться ухудшением параметров, которые отражают функцию печени: повышением уровня билирубина и его фракций, и (или) удлинением международного нормализованного отношения (МНО) [4].

- **Рекомендовано** у пациентов с фоновым заболеванием печени и исходно измененными лабораторными показателями (до применения подозреваемого в развитии ЛПП ЛС, БАД, фитопродукта) вместо ВГН использовать их средние базовые значения во избежание гипердиагностики ЛПП [56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: При подозрении на ЛПП необходимо учитывать следующие факты: предшествующее заболевание печени или возможность исходного бессимптомного повышения активности сывороточных трансаминаз у ряда пациентов [96].

Кратность повышения средних значений базово измененных лабораторных параметров состояния печени указана в табл. 2.0 [56].

- **Рекомендовано** у всех пациентов с подозрением на ЛПП проводить дифференциальную диагностику с другими причинами ухудшения лабораторных показателей состояния печени и (или) появления клинических симптомов / ухудшения клинического течения заболевания печени [93].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

2.1 Жалобы и анамнез

Сбор жалоб и анамнеза должен быть направлен на выявление вероятного агента (ЛС, БАД и другие продукты из растительного сырья), приведшего к развитию ЛПП, а также возможных фоновых и триггерных факторов. Необходимо подробное уточнение течения такого случая: длительности и дозы ЛС, даты начала и окончания его приема, а также установления опыта применения этого ЛС ранее. Требуется исключить возможную роль иных факторов: наследственность, эпидемиологический анамнез, аллергологический

анамнез, наличие ранее нежелательных реакций / толерантности к ЛС, предшествующие медицинские манипуляции (переливание продуктов крови и др.), употребление алкоголя или других потенциально вредных веществ (частота, длительность, дозы). Следует уточнить наличие и течение других заболеваний печени, сопутствующих, фоновых заболеваний и состояний (хронические и острые заболевания, беременность). Недостаточно данных, подтверждающих, что возраст, пол, раса и этническая принадлежность являются надежными предикторными факторами риска развития лекарственно-индуцированной гепатотоксичности.

Клинические проявления ЛПП варьируют от бессимптомного варианта заболевания до тяжелых фульминантных форм с ОПН, а также зависят от типа ЛПП (холестатический, гепатоцеллюлярный, смешанный). Это могут быть: утомляемость и слабость, измененное сознание, повышение температуры тела; отсутствие аппетита; потеря массы тела, тошнота, рвота, абдоминальная боль; зуд, кожная сыпь; желтуха (изменения цвета кожи и слизистых, кала, мочи); кровотечения [2, 14, 33, 97]. В некоторых случаях данные анамнеза являются основой дифференциальной диагностики. Так, пациенты с недавно перенесенными гипотонией, сепсисом или сердечной недостаточностью подвержены риску ишемического поражения печени, которое обычно характеризуется быстрым и выраженным повышением активности сывороточных трансаминаз с их последующим быстрым снижением при нормальных или пограничных уровнях билирубина. Такая клиническая картина может имитировать ЛПП.

У пациентов с преобладанием активности АСТ над АЛТ и высоким уровнем ГГТ следует рассмотреть вероятность алкогольного гепатита, особенно в сочетании с другими клиническими и лабораторными маркерами данного заболевания [98, 99].

Пациенты с ЛПП, измененным сознанием и коагулопатией ($MHO > 1,5$) с высокой степенью вероятности имеют ОПН. У них должны быть оценены показания и противопоказания к ТП, поскольку вероятность их спонтанного выздоровления составляет менее 30% [20, 100] (см. раздел «3.3 Хирургическое лечение»).

2.2 Физикальное обследование

Физикальное обследование пациентов с ЛПП проводится по стандартному протоколу и включает оценку общего состояния, уровня сознания, наличия лихорадки, изменения кожных покровов, слизистых и подкожной клетчатки (высыпания, желтушность, сухость кожных покровов, следы расчесов, петехии, экхимозы, гематомы, отеки и асцит), определения размеров и эластичности печени (гепатомегалия различной степени выраженности, уплотнение печени) и селезенки (спленомегалия не характерна для

ЛПП, за исключением случаев хронического повреждения печени с развитием ПГ). При бессимптомном варианте течения ЛПП внешние проявления могут полностью отсутствовать [14].

Физикальный осмотр также позволяет заподозрить поражение печени в рамках синдрома лекарственной гиперчувствительности (DRESS-синдром) [101], при котором будут наблюдаться кожная сыпь, лимфаденопатия, лихорадка (см раздел 1.6).

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Диагностические исследования, выполняемые при подозрении на ЛПП, можно разделить на три группы:

- а) исследования, направленные на оценку типа и выраженности поражения печени;
- б) дифференциально-диагностические исследования 1-й линии, направленные на исключение наиболее распространенных заболеваний печени, которые могут имитировать ЛПП;
- в) дифференциально-диагностические исследования 2-й линии, направленные на исключение более редких заболеваний печени, которые могут имитировать ЛПП.

Исследования группы а выполняются всем пациентам с предполагаемым ЛПП. Дифференциально-диагностические исследования 1-й линии выполняются всем пациентам с соответствующим типом ЛПП. Дифференциально-диагностические исследования 2-й линии выполняются только при негативных результатах исследований 1-й линии (в дальнейшем тексте указаны как выполняемые у отдельных пациентов).

2.3.1 Основные лабораторные диагностические исследования

Исследования, направленные на оценку типа и выраженности поражения печени

Лабораторные показатели состояния печени при большинстве фенотипов ЛПП служат ведущим методом диагностики ЛПП, определения его типа и оценки эффекта лечения.

- **Рекомендовано** проведение общего (клинического) анализа крови пациентам с предполагаемым и установленным ЛПП для выявления признаков лекарственной гиперчувствительности и дифференциальной диагностики [2, 71, 92].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: В гемограмме нужно обратить внимание на уровень тромбоцитов (отражают стадию заболевания печени); гемоглобина, эритроцитов (необходимы для дифференциации с надпеченочной желтухой при непрямой гипербилирубинемии). Для DRESS-синдрома характерен лейкоцитоз, часто с атипичными лимфоцитами, эозинофилия. [71, 102, 103, 104].

- **Рекомендовано** пациентам с предполагаемым и установленным диагнозом ЛПП выполнение анализа крови биохимического общетерапевтического с определением активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, исследованием уровня общего, связанного (конъюгированного), свободного (неконъюгированного) билирубина, уровня альбумина в крови, определение международного нормализованного отношения (МНО), протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме для диагностики ЛПП, определения его типа (холестатический, гепатоцеллюлярный или смешанный) и оценки тяжести [2, 43, 105].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Умеренное повышение сывороточных трансаминаз в первые недели терапии некоторыми ЛС (например, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы) чаще всего отражает адаптивную реакцию. При холестатическом типе ЛПП повышение активности ЩФ в сыворотке крови сопровождаются повышением уровня ГГТ [56]. Активность АЛТ используется для выявления и мониторинга гепатоцеллюлярного типа ЛПП [106, 107]. Разрабатываются новые сывороточные биомаркеры (глутаматдегидрогеназа, цитокератин 18, и другие) [108]. Желтуха предполагает существенную потерю функционирующих гепатоцитов [112], гепатоцеллюлярный тип ЛПП с желтухой характеризуется наиболее тяжелыми исходами [11]. Показатели билирубина и МНО используются при определении тяжести ЛПП. Повышение МНО/ протромбинового времени может быть проявлением ОПН. Альбумин и показатели гемостаза отражают функцию печени.

- **Рекомендовано** у пациентов с предполагаемым и установленным диагнозом ЛПП и повышенными лабораторными показателями состояния печени определить коэффициент R (соотношение кратности повышения активности АЛТ и ЩФ к ВГН) в дебюте заболевания для определения типа ЛПП (гепатоцеллюлярный, холестатический или смешанный) и выбора тактики обследования и лечения [2, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Значение $R \geq 5$ идентифицирует гепатоцеллюлярный тип поражения печени (преобладает повышение АЛТ, АСТ), значение $R < 2$ идентифицирует холестатический тип поражения печени (преобладает повышение ЩФ), значение $R > 2 < 5$ отражает смешанный

тип ЛПП. [4]. Тип ЛПП (коэффициент R) позволяет выработать тактику дифференциальной диагностики и лечения ЛПП, учитывается при оценке причинно-следственных взаимосвязей между ЛС и повреждением печени (см. раздел 2.5.1) [109–111].

- **Рекомендовано** всем пациентам с предполагаемым ЛПП гепатоцеллюлярного типа для исключения АИГ, а также выявления ЛИ-АПГ определить уровень IgG и исследовать сывороточные аутоантитела в крови методом непрямой иммунофлюоресценции: (АНА, определение содержания антител к антигенам ядра клетки и дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК)), антигладкомышечные антитела (АГМА, определение содержания антител к антигенам мышечной ткани) [2, 43, 60, 61, 113, 114].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Некоторые ЛС могут вызывать ЛИ-АПГ (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, противоопухолевые препараты классов ингибиторов протеинкиназы, иммунодепрессанты из группы ингибиторов ФНО- α), его лабораторные признаки идентичны таковым при АИГ, а специфические дифференциально-диагностические маркеры отсутствуют. Для ЛИ-АПГ характерен гепатоцеллюлярный тип ЛПП, повышение уровня сывороточного IgG и выявление аутоантител [67]. Низкие уровни (например, менее 1 : 80 разведения) сывороточных аутоантител неинформативны [115].

- **Рекомендовано** при предполагаемом и установленном ЛПП холестатического и смешанного типа у всех пациентов определить антимитохондриальные антитела (АМА, определение содержания антител к антигенам митохондрий в крови) и антинуклеарные антитела методом нРИФ (АНА, определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК) в крови с определением типа свечения для исключения первичного билиарного холангита [2, 43, 122].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Антитела к митохондриям (АМА, подтип АМА-M2), направленные против ферментов пируватдегидрогеназного комплекса при первичном билиарном холангите (ЦП), обладают высокой диагностической специфичностью [123]. При наличии антител, характерных для первичного билиарного холангита (ЦП) (АМА, анти-gp210 и анти-sp100), при проведении нРИФ выявляются АНА с типами свечения АС-21, -12 и -6 (в соответствии с международной номенклатурой типов свечения) [124].

2.3.2 Дифференциальная лабораторная диагностика при ЛПП

Расчет коэффициента R позволяет разработать целенаправленную дифференциальную диагностику ЛПП с другими причинами повреждения печени, протекающими по гепатоцеллюлярному, холестатическому или смешанному типу. Дифференциальный диагноз острого гепатоцеллюлярного повреждения включает острые (прежде всего, вирусные) гепатиты, алкогольную болезнь печени, АИГ, ишемическое повреждение печени, синдром Бадда — Киари и болезнь Вильсона. Необходимо исключить внепеченочные причины повышения показателей.

При холестатическом типе ЛПП диагностический поиск должен быть направлен на исключение причин внепеченочного холестаза (заболевания панкреато-билиарной зоны — желчнокаменная болезнь, опухоли, стриктуры и т. п.), первично-холестатических заболеваний (таких как первичный билиарный холангит). Следует иметь в виду, что острая билиарная обструкция может изначально носить гепатоцеллюлярный характер повреждения, но впоследствии демонстрировать холестатическую картину.

В процессе дифференциальной диагностики следует вначале исключать наиболее частые причины поражения печени (например, при гепатоцеллюлярном типе — вирусные гепатиты и т. п.), а уже затем у отдельных пациентов — более редкие заболевания (например, болезнь Вильсона, наследственный гемохроматоз).

Дифференциально-диагностические исследования 1-й линии, направленные на исключение наиболее распространенных заболеваний печени, которые могут имитировать ЛПП

- **Рекомендовано** у пациентов с предполагаемым ЛПП и преобладающим повышением АСТ над АЛТ определить общую креатинкиназу (анализ крови биохимический общетерапевтический) для исключения мышечного генеза гиперферментемии [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендовано** пациентам с предполагаемым ЛПП гепатоцеллюлярного или смешанного типа для исключения острого вирусного гепатита А, В, С выполнить определение антител класса М к вирусу гепатита А (anti-HAV IgM), поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), антител к вирусу гепатита С (anti-HCV), а также у отдельных пациентов — определение рибонуклеиновой кислоты (РНК)

гепатита С (методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), качественное исследование) в крови [2, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Острые вирусные гепатиты могут имитировать ЛПП, чаще гепатоцеллюлярного типа [116, 117]. В недавнем отчете проспективного исследования DILIN острая инфекция вирусом гепатита С маскировалась под ЛПП в 1,5% случаев, что привело к рекомендации исключить острую инфекцию гепатита С у пациентов с подозрением на острое гепатоцеллюлярное ЛПП методом определения РНК HCV в крови [94, 116].

Дифференциально-диагностические исследования 2-й линии, направленные на исключение более редких заболеваний печени, которые могут имитировать ЛПП

- **Рекомендовано** у пациентов с предполагаемым ЛПП для исключения острого гепатита Е рассмотреть определение в крови антител класса М (anti-HEV IgM) и класса G (anti-HEV IgG), а также РНК вируса гепатита Е в кале методом ПЦР при доступности метода для дифференциального диагноза [2, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Имитатором ЛПП служит острая инфекция вируса гепатита Е, которая все чаще регистрируется в развитых странах. Тестирование на острый гепатит Е следует рассматривать в отдельных случаях: отсутствие явной причины повреждения печени; тип и фенотип ЛПП нетипичен для подозреваемого ЛС; резкое повышение трансаминаз у лиц, проживающих в эндемичных районах или их посещающих, а также у пожилых [118, 119].

- **Рекомендовано** у пациентов с предполагаемым ЛПП исследование уровня церулоплазмينا в крови и суточной экскреции меди с мочой (исследование уровня меди в моче) для дифференциального диагноза ЛПП по гепатоцеллюлярному или смешанному типу с нарушением обмена меди (болезнью Вильсона) [120].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендовано** пациентам с предполагаемым ЛПП рассмотреть исследование насыщения трансферрина железом и уровня ферритина в крови для дифференциальной диагностики ЛПП по гепатоцеллюлярному или смешанному типу с первичным гемохроматозом [2, 43, 57, 113].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Снижение уровня сывороточного церулоплазмينا — основание для дальнейшего обследования с целью исключения болезни Вильсона: исследование уровня меди в крови и моче, осмотр глаз с помощью щелевой лампы на наличие колец Кайзера — Флейшера, генетическое тестирование гена *ATP7B* [120]. Насыщение трансферрина и уровень ферритина — основные тесты для скрининга гемохроматоза [121].

- **Рекомендовано** пациентам с предполагаемым ЛПП исследование антител класса М и G к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типов (*Herpes simplex virus types 1, 2*), антител класса М и G к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая (*Varicella-Zoster virus*), антител класса М и G к цитомегаловирусу (*Cytomegalovirus*), антител IgM VCA, IgG EA, IgG VCA, IgG к вирусу Эпштейна — Барр (*virus Epstein-Barr*) для дифференциального диагноза ЛПП по гепатоцеллюлярному или смешанному типу с герпетическими инфекциями [2, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендовано** пациентам с предполагаемым ЛПП по гепатоцеллюлярному типу проводить скрининг заболеваний щитовидной железы и целиакии для их своевременного выявления во избежание гипердиагностики ЛПП. [2].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Гипо- и гиперфункция щитовидной железы, как и целиакия, могут быть причиной повышения активности трансаминаз и имитировать ЛПП [2]. Скрининг этих заболеваний проводится в соответствии с существующими клиническими рекомендациями (КР).

- **Рекомендовано** рассмотреть исследование уровня аммиака в крови у пациентов, получающих ЛС, при появлении клинических проявлений гипераммониемии для ее диагностики и дифференциальной диагностики с другими состояниями при доступности метода [125–128].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Описано более 70 ЛС, способных вызывать гипераммониемию как следствие развития ЛПП, либо как нарушение метаболических процессов из-за воздействия ЛС: вальпроат-индуцированная гипераммониемия [125, 129], противоопухолевые, противоэпилептические препараты, психолептики, иммунодепрессанты и другие [126]. Клинические признаки гипераммониемии неспецифичны: от потери аппетита и рвоты до измененного психического состояния, судорог и комы [126, 127, 130]. Острая тяжелая

гипераммониемия может привести к фатальной ПЭ, а хроническая вызывает прогрессирующие когнитивные, поведенческие и другие нейропсихиатрические изменения [126]. Уровень аммиака в крови обычно коррелирует с выраженностью клинических проявлений [130], некоторые факторы (гемолиз, задержка разделения образцов или их неправильное хранение) могут привести к его искусственно завышенным результатам определения в крови [131]. Специфических тестов для подтверждения или исключения лекарственного генеза гипераммониемии не существует [127]. В дифференциальном диагнозе гипераммониемии оказывают помощь определение в крови тестов печеночной панели, уровня мочевины, глюкозы, лактата, кетонов, кислотно-основного равновесия [132].

2.4 Инструментальное обследование

Визуализирующие методы исследования органов брюшной полости (ОБП) при подозрении на ЛПП направлены на дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, в первую очередь — с механической желтухой и инфильтративными процессами при холестатическом типе ЛПП.

- **Рекомендовано** всем пациентам с подозрением на ЛПП для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями печени, билиарного тракта и ОБП проводить ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) [2, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: УЗИ (Ультразвуковое исследование) ОБП является доступным методом скрининга, который позволяет провести первичную оценку, дифференциальную диагностику ЛПП с другими заболеваниями печени и желчных протоков (желчнокаменная болезнь, опухоли, стриктуры протоков и др.), а также исключить осложнения (ПГ и др.) [133].

- **Рекомендовано** всем пациентам с предполагаемым ЛПП холестатического и смешанного типа выполнить магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ) для исключения поражения желчевыводящих путей [2, 45, 79, 133].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: МРХПГ - надежный и безопасный метод визуализации билиарного дерева, который позволяет выявить ЛИ-ВСХ, дифференцировать холестатический и смешанный тип ЛПП с другим заболеванием желчевыводящих путей [2, 13, 45]. ЛИ-ВСХ описан при

внутриартериальном введении аналогов пиримидинов (фторпиримидинов) [134], вследствие приема моксифлоксацина**, аторвастатина** и БАД [133]. Выполнение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии ограничивается случаями, когда другие методы визуализации не позволяют установить диагноз, а предполагаемая польза исследования превышает риски нежелательных явлений [13].

- **Рекомендовано** пациентам с предполагаемым ЛПП холестатического типа проводить эндосонографию панкреатобилиарной зоны (эндоскопическую ультразвуковую сонографию (ЭУС)) для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями при недостаточной информативности МРХПГ [2, 45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: ЭУС позволяет получить изображения с очень высоким разрешением из-за близости зонда эндоскопа к внутренним структурам и превышает разрешение МРХПГ [135]. ЭУС показана в случаях предполагаемого холестатического ЛПП, при недостаточной информативности МРХПГ и необходимости дальнейшей дифференциальной диагностики с заболеваниями панкреатобилиарной зоны.

- **Рекомендовано** у пациентов с предполагаемым ЛПП гепатоцеллюлярного типа рассмотреть выполнение ультразвуковой доплерографии сосудов брюшной полости для выявления поражения сосудов печени и признаков ПГ [2, 45, 136].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Некоторые ЛС могут вызывать поражение сосудов печени. Например, гормональные контрацептивы системного действия могут приводить к внепеченочной обструкции воротной вены и вызывать гиперплазию интимы печеночной артерии, описан некротизирующий васкулит печеночной артерии вследствие приема метамфетамина (токсикант) [137]. В ряде случаев ЛПП необходимо дифференцировать с заболеваниями сосудов печени иной природы. Золотым стандартом диагностики тромбозов сосудов является ангиография, но это инвазивная процедура [138]. Ультразвуковая доплерография доступна, безопасна и неинвазивна, она – метод 1-й линии диагностики сосудистой окклюзии, актуальна в диагностике ПГ, показана для дифференциации ЛПП с синдромом Бадда — Киари и другими заболеваниями сосудов [138]. Более точную визуализацию сосудов позволяет получить компьютерная томография (КТ) ОБП с внутривенным контрастированием.

- **Рекомендовано** у пациентов с предполагаемым ЛПП при подозрении на поражение сосудов печени или новообразование гепатобилиарной зоны рассмотреть выполнение КТ ОБП с внутривенным болюсным контрастированием с целью дифференциальной диагностики [2, 45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Неинвазивные методы оценки фиброза (лабораторные расчетные методики, эластометрия печени), вероятно, могут быть использованы при хронических ЛПП, однако их данные следует использовать как ориентировочные, поскольку эти методы не валидизированы для применения при ЛПП [14, 45]. Наибольшее количество сведений по использованию неинвазивных методик опубликовано в когорте ревматологических пациентов, длительно принимающих метотрексат** [139, 140]. У них ТЭ печени показала высокую чувствительность и специфичность для исключения продвинутого фиброза [141, 142]. Кроме того, ТЭ актуальна в ведении пациентов с веноокклюзионной болезнью при трансплантации костного мозга [143].

2.4.1 Патологоанатомическое исследование

- **Рекомендовано** рассмотреть выполнение биопсии печени (чрескожной биопсии печени под контролем ультразвукового исследования или биопсии печени при помощи лапароскопии) с патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала печени пациентам с предполагаемым или установленным ЛПП для диагностики и (или) дифференциальной диагностики, если результаты биопсии могут повлиять на тактику ведения и (или) прогноз пациента, а неинвазивные методы не обеспечили достаточную информацию [2, 13, 45, 144].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: Гистологическая оценка ткани печени обычно применяется для исключения альтернативной этиологии поражения, реже - для подтверждения диагноза ЛПП или определения его фенотипа [144, 145, 146]. К ситуациям, требующим ее, относятся: а) рост лабораторных показателей состояния печени или ухудшение функции печени после отмены подозреваемого ЛС; б) отсутствие положительной динамики лабораторных показателей после отмены подозреваемого ЛС (при гепатоцеллюлярном типе снижение активности АЛТ < 50% в течение 30–60 дней, при холестатическом типе снижение активности ЩФ < 50% в течение 180 дней, указанные сроки ориентировочны и могут быть изменены в соответствии с клинической ситуацией); в) подозрение на хроническое ЛПП; г) подозрение на развитие ЛПП на фоне уже существующего заболевания печени; е)

дифференциальная диагностика между ЛПП с состояниями, требующими проведения биопсии печени перед назначением лечения: ЛИ-АПГ и истинный АИГ; подозрение на развитие ЛПП у пациента после трансплантации органа для дифференциации с реакцией «трансплантат против хозяина» [2, 13, 45, 109, 111, 146].

2.5.1 Оценка причинно-следственных взаимосвязей при подозрении на ЛПП

Выявление причинно-следственных связей между приемом ЛС, БАД, фитопродуктов является ключевым моментом в диагностике ЛПП и основой решения вопроса об отмене ЛС.

Для доказательства причинно-следственной связи требуется:

- определить временную связь между воздействием ЛС или отменой его приема и изменением показателей состояния печени;
 - выявить соответствие клинических и диагностических признаков повреждения печени (фенотип) опубликованным данным о гепатотоксичности подозреваемого ЛС;
 - оценить динамику состояния после отмены подозреваемого ЛС или снижения дозы;
 - оценить реакцию на повторный прием подозреваемого ЛС в случаях, если его повторно назначили;
 - исключить другие заболевания / причины повреждения печени или обострение/рецидив ранее существовавшего заболевания печени [45].
- **Рекомендовано** при отсутствии очевидной взаимосвязи между приемом ЛС и повреждением печени у пациентов для установления причинно-следственной связи использовать шкалу RUCAM (см. приложение Г1) и ее модификации [109, 111, 147–152].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: Для решения вопроса о продолжении или отмене лечения разработан ряд шкал [153, 154, 155], среди которых оптимален метод Roussel Uclaf (Roussel Uclaf Causality Assessment Method — RUCAM) под эгидой CIOMS (1989) [109, 111], он же служит как профессиональной, так и юридической защитой в дальнейшем ведении пациента [145]. В 2022 г. предложена модифицированная электронная версия RECAM (Revised Electronic Causality Assessment Method — пересмотренный электронный метод оценки причинности лекарственных поражений печени, <https://dilirecam.com>), предположительно более воспроизводимая и надежная, чем RUCAM [151]. Системы RUCAM и RECAM не должны использоваться в качестве единственного диагностического инструмента при ЛПП [13]. Их

надежность снижается при одновременном приеме нескольких ЛС или БАД, лечении фитопродуктами или БАД с не до конца установленным составом, в период развития ОПН и или обострения основного заболевания печени. RUCAM не применяется для оценки случаев с тяжелыми или смертельными исходами после прекращения приема подозреваемого ЛС [156–160].

- **Рекомендовано** при подозрении на ЛПП сопоставлять клинико-лабораторные данные пациента с опубликованными сведениями о гепатотоксичности подозреваемого ЛС для выявления причинно-следственной связи (рисунок 1, приложение Б) [14, 42, 161, 162].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Анализ причинно-следственных связей между приемом ЛС и поражением печени, особенно в сложных случаях, требует сопоставления типа и фенотипа поражения с данными литературы, электронных ресурсов, содержащих информацию о зарегистрированных случаях ЛПП и их особенностях, например, LiverTox (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>). В сложных диагностических случаях для подтверждения ЛПП и определения причинно-следственной связи с подозреваемым агентом (ЛС, БАД, фитопродуктом) необходимо рассмотреть возможность получения экспертного мнения, это - золотой стандарт диагностики (таблица 5, приложение А3) [1, 2, 4, 13, 163, 164].

2.5.2 Оценка прогноза при ЛПП

По данным регистра DILIN, ЛПП прямо или косвенно приводят к летальному исходу в 7,6% зарегистрированных случаев, при этом основной причиной смерти является ОПН [20].

Метаанализ, включавший 12 исследований и 4290 пациентов, показал, что при холестатическом и гепатоцеллюлярном типе ЛПП показатели развития ОПН и смерти, связанной с печенью, близки, при этом холестатический тип ЛПП чаще приводит к хронизации [165]. Смерть от ОПН, как правило, наступает в течение 6 мес. от исходного воздействия ЛС [145]. Анализ данных, полученных различными регистрами ЛПП, выявил ряд факторов, предрасполагающих к развитию неблагоприятных исходов: женский пол, этнические особенности, пожилой возраст, фоновые заболевания печени и сопутствующие заболевания [95, 166–168]. Ряд лабораторных параметров (высокий уровень гипербилирубинемии, лейкоцитоз, гипоальбуминемия, тромбоцитопения, коагулопатия) ассоциированы с летальностью при ЛПП [20, 168]. Гистологические особенности также имеют прогностическое значение: показано, что обширный некроз и дуктулярная реакция

были связаны с более высоким риском летального исхода, тогда как наличие эозинофилов в инфильтрате и гранулема было предиктором спонтанного выздоровления [47].

Идентифицированные факторы риска позволяют прогнозировать развитие тяжелого течения ЛПП. Раннее выявление пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода способствует оптимизации тактики их ведения. Так, пациенты с ЛПП с гепатоцеллюлярным повреждением и желтухой в связи с высоким риском неблагоприятного исхода нуждаются в госпитализации и тщательном лабораторном мониторинге.

- **Рекомендовано** у пациентов с гепатоцеллюлярным типом ЛПП оценить прогноз с помощью закона Хая (или его модификации) для своевременного выявления риска развития ОПН и неблагоприятного исхода [11, 169, 170].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: В классическом виде закон Хая [160] состоит из трех положений: ЛС вызывает гепатоцеллюлярное повреждение (повышение активности АЛТ или АСТ в крови >3 ВГН); также повышен общий билирубин в крови >2 ВГН без признаков холестаза (активность ЩФ в крови <2 ВГН); нет другой причины, объясняющей сочетание повышенной активности АЛТ и общего билирубина в крови. Закон Хая валидирован [168, 170, 171], обладает высокими специфичностью и отрицательной прогностической ценностью, но низкой чувствительностью [172]. Закон Хая не применим к пациентам с исходным холестатическим и смешанным типом ЛПП. Разработана его модификация (новый закон Хая): общий билирубин в крови ≥ 2 ВГН в сочетании $nR > 5$, где $nR = (\text{активность АЛТ или АСТ в крови в зависимости от того, что выше} / \text{ВГН}) \div (\text{активность ЩФ в крови} / \text{ВГН})$, который лучше идентифицирует риск смерти в течение 26 нед. [172]. Предложен ряд новых прогностических моделей [172 - 178].

- **Рекомендовано** у пациентов с ЛПП и печеночной недостаточностью определить показатель MELD (или его модификации) для оценки прогноза и выбора тактики лечения (см. приложение А3) [20, 178, 179, 185].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарии: У пациентов с ЛПП MELD >19 взаимосвязан с риском смерти в течение 26 недель [20], эффективно прогнозирует летальность в течение года [178]. Важно, что MELD ранжирует пациентов в листе ожидания ТП. В трансплантологии в настоящее время применяются модификации MELD-Na, MELD 3.0, но их диагностическая ценность при ЛПП не изучалась. Исследуются комбинации MELD с отдельными лабораторными показателями [186].

- **Рекомендовано** у пациентов с ЛПП с ОПН, вызванной парацетамолом**, для выбора тактики лечения рассмотреть оценку прогноза с помощью критериев Королевского Колледжа и/или модели прогнозирования выживаемости группы по изучению ОПН (см. приложение А3) [179, 180].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: ОПН определяется как нарушение коагуляции (МНО>1,5) и любой степени психические изменения (ПЭ) у пациента без предшествующего ЦП и с продолжительностью заболевания <26 нед. [181]. Разработан ряд шкал для оценки краткосрочной выживаемости [182-184], наиболее изучены среди них критерии больницы Королевского колледжа (КБКК, King's College Hospital) [182] и модель прогнозирования краткосрочной выживаемости без ТП группы по изучению ОПН [180] (Приложение А3). В решении вопроса об экстренной ТП при парацетамоловой ОПН оценка MELD не должна заменять специфичных шкал [179].

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Немедикаментозное лечение

Несмотря на то что отмена подозреваемого ЛС (или БАД, или фитопродукта) представляет собой важнейший этап лечения пациентов с ЛПП [14, 187], всегда необходимо анализировать клинические, лабораторные данные и обстоятельства, связанные с приемом подозреваемого ЛС. Это также поможет избежать необоснованной отмены препарата:

1. При повышении уровня АЛТ < 3 раз от ВГН (или среднего значения при исходно повышенном АЛТ), отсутствии других признаков повреждения печени (клинических, лабораторных, инструментальных, морфологических) целесообразно рассмотреть возможность продолжения терапии [188–190]. [191]. Кроме того, хорошо описан феномен адаптации к ЛС — асимптомное преходящее повышение АЛТ и АСТ на фоне начала приема ЛС, которое носит временный характер и исчезает при продолжении приема [190-192].

2. При повышении уровня АЛТ > 3 раз от ВГН (или исходного показателя), вызванного ЛС, в отсутствие других клинических или лабораторных признаков повреждения печени следует отменить ЛС (или модифицировать его дозу, если это допустимо) [188, 193, 194]. Повышение активности АЛТ > 3 раз выше ВГН рассматривается как возможный предиктор развития ЛПП, что определяет необходимость отмены ЛС [194, 195]. Исключением

являются отдельные ЛС с высоким риском гепатотоксичности (такие как противоопухолевые препараты), для которых разработаны специфические критерии по допустимым отклонениям показателей состояния печени [196].

- **Рекомендовано** пациентам с предполагаемым и доказанным ЛПП для предотвращения риска развития неблагоприятного исхода отменить подозреваемое ЛС за исключением случаев, когда оно жизненно необходимо пациенту и ему нет альтернативы [14, 187].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Предполагается, что при идиосинкразических ЛПП ранняя отмена подозреваемого ЛС предотвращает прогрессирование поражения печени и более 80% пациентов полностью выздоравливают [13, 94], однако примерно у 10% существует высокий риск неблагоприятного исхода [2].

- **Рекомендовано** пациентам с предполагаемым и доказанным ЛПП с целью предотвращения риска развития неблагоприятного исхода отменить БАД, фитопродукты [187].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендуется** пациентам с предполагаемым и доказанным ЛПП в ситуациях, когда подозреваемое ЛС жизненно необходимо и ему нет альтернативы, для предотвращения риска неблагоприятного исхода при решении вопроса об его отмене следует руководствоваться следующими критериями:
 - повышение активности АЛТ или АСТ в крови >8 ВГН;
 - повышение активности АЛТ или АСТ в крови >5 ВГН более 2 нед.;
 - повышение активности АЛТ или АСТ в крови >3 ВГН и уровня общего билирубина в крови >2 ВГН или МНО $>1,5$;
 - повышение активности АЛТ или АСТ в крови >3 ВГН в сочетании с клиническими симптомами (слабость, тошнота, рвота, боли или болезненность при пальпации в правом верхнем квадранте живота, лихорадка, сыпь и (или) эозинофилия) [14, 187, 197].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Разработанные в 2009 г. FDA критерии для отмены ЛС в клинических исследованиях в дальнейшем стали использоваться на практике для решения вопроса о продолжении терапии ЛС на фоне ЛПП, если оно необходимо [14, 187]. Для некоторых ЛС с высоким гепатотоксичным потенциалом и отдельных состояний разработаны конкретные рекомендации для решения вопроса о продолжении или отмене лечения, (например, при противоопухолевой терапии) [196, 198].

3.1.1 Немедикаментозное лечение при ЛПП, индуцированных противоопухолевыми препаратами

Чаще всего в онкологической практике встречаются ЛПП с идиосинкразическим или непрямым механизмом, что, как правило, диктует необходимость редукции доз противоопухолевых химиопрепаратов или их полной отмены, в ряде случаев постоянной. Помощь в принятии решений оказывают критерии тяжести гепатотоксичности Национального института рака США (приложение Г2) и критерии закона Хая [196, 197]. Тем не менее для ряда фармакологических групп противоопухолевых препаратов разработаны отдельные указания, которые представлены ниже.

- **Рекомендовано** пациентам, получающим противоопухолевую терапию, с предполагаемым или доказанным ЛПП для предотвращения развития жизнеугрожающих состояний модифицировать дозу или отменить подозреваемое ЛС, руководствуясь критериями, разработанными для конкретного препарата (при их наличии, см. таблицу 6, приложение А3) [196, 199, 200].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: В полном объеме информация представлена в инструкции по применению каждого препарата или на сайте Государственного реестра лекарственных средств (<https://grls.rosminzdrav.ru>) [196, 199, 200], а также в КР по каждой группе онкологических заболеваний, представленных в рубрикаторе Министерстве здравоохранения РФ [201].

- **Рекомендовано** пациентам с ЛПП, развившемся вследствие применения противоопухолевых препаратов, относящихся к классу ИКТ, с целью предотвращения риска развития неблагоприятного исхода при модификации дозы или отмене подозреваемого ЛС руководствоваться степенью гепатотоксичности по шкале Национального института рака США (приложение Г2): 1) при степени 2 (G2) временно прекратить лечение до достижения G1;

2) при степени 3–4 (G3–4) перманентно прекратить лечение до достижения G2 [202, 203].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Общепринято, что развитие гепатотоксичности степени G2 требует временной отмены подозреваемого ЛС с его возможным повторным назначением при положительной лабораторной динамике. При гепатотоксичности степени G3–4 повторное назначение подозреваемого ЛС нецелесообразно [204], тем не менее, этот вопрос продолжает изучаться [205]. Принципы лечения гепатотоксичности у пациентов с онкологическими заболеваниями изложены в практических рекомендациях RUSSCO, <https://www.rosoncoweb.ru/standarts/suptherapy/2024/>.

3.2 Медикаментозная терапия

Применение препаратов для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей (гепатотропных препаратов) при ЛПП направлено на минимизацию случаев вынужденной отмены жизненно важного подозреваемого ЛС, снижения его дозы и задержки терапии. Не существует универсальных препаратов, которые могли бы эффективно использоваться в лечении любых форм ЛПП [1, 13]. Условно фармакологические средства, используемые при ЛПП, можно разделить на две группы:

1) препарат-специфичные агенты, эффективные при поражении определенным ЛС — ацетилцистеин** (при поражении парацетамолом**), #левокарнитин (при поражении вальпроевой кислотой**);

2) препараты, эффективные в рамках отдельных типов или фенотипов ЛПП — глюкокортикоиды (ГК), гепатотропные препараты (А 05, препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей)

3.2.1 Медикаментозная терапия ЛПП препаратами, оказывающими специфическое воздействие

- **Рекомендовано** назначение ацетилцистеина** парентерально 150 мг/кг в течение 15 мин, далее — 50 мг/кг в течение 4 ч и затем 100 мг/кг в течение 16 ч пациентам с поражением печени, вызванным парацетамолом**, с целью улучшения прогноза [206–208].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Действие ацетилцистеина**: снижение образования активных форм и соединений кислорода [209, 210], уменьшение экспрессии Toll-подобных рецепторов-2 и -4 и ФНО- α , [211] и активации гуанилатциклазы [212]. При ЛПП, вызванных парацетамолом**, применяют 2 схемы назначения #ацетилцистеина**: 1) внутривенный

21-часовой режим (см. выше); 2) пероральный 72-часовой режим с насыщающей дозой 140 мг/кг, далее — 70 мг/кг каждые 4 ч (до 72 ч), обеспечивающий выживаемость без ТП 40% в сравнении с плацебо — 27% [2, 208, 213]. Внутривенное введение предпочтительно при рвоте, желудочно-кишечных заболеваниях, печеночной недостаточности, беременности [214, 215]. При массивных отравлениях парацетамолом** возможно увеличение дозы ацетилцистеина** до #200 мг/кг в течение 16 ч [213, 216]. Оптимальное начало лечения ацетилцистеином** - не более 24 ч после отравления парацетамолом** (разница в летальности - 28%) [206]. Основные доказательства эффективности #ацетилцистеина для лечения и профилактики ЛПП представлены в таблице 7 (Приложение А3).

- **Рекомендовано** пациентам с ЛПП, вызванным вальпроевой кислотой**, назначение #левокарнитина однократно внутривенно капельно в дозе 100 мг/кг (но не более 6 г) со скоростью инфузии 30 мин с последующим переходом на дозу 15 мг/кг внутривенно капельно каждые 4 ч до стабилизации состояния пациента в целях улучшения прогноза [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Левокарнитин регулирует транспорт и обмен ацетилкоэнзима А, необходимого для пластического и энергетического обмена, детоксикации ксенобиотиков, оказывает антиапоптотическое действие [234]. #Левокарнитин назначают при ЛПП вальпроевой кислотой** на фоне снижения уровня сознания и (или) с гипераммониемией. Продолжительность: до клинического улучшения, уменьшения уровня аммиака в крови (если был повышен изначально), либо появления побочных эффектов #левокарнитина [233, 235]. Результат: увеличение выживаемости на 40%. Парентеральное введение препарата эффективнее перорального [236, 237]. Существуют данные о позитивном влиянии #левокарнитина на гепатотоксичность при терапии пэгаспаргазой** [238, 239].

Основные доказательства эффективности #левокарнитина для лечения и профилактики ЛПП представлены в таблице 7 (Приложение А3).

3.2.2 Медикаментозная терапия отдельных типов или фенотипов ЛПП

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК**) и спектр ее применения при ЛПП**

УДХК** стимулирует клеточный эффлюкс токсичных липофильных ЖК, способствует их детоксикации, оказывает антихолестатический эффект. Препарат

напрямую нейтрализует активные формы кислорода, индуцирует синтез ацетилцистеина и глутатиона, стимулирует антиоксидантные и противовоспалительные пути транскрипционного фактора NRF2, препятствует активации ядерного фактора каппа-В (NF-κB), замедляет апоптоз гепатоцитов [242, 243]. Возможность применения #УДХК** при ЛПП рассматривается рядом профессиональных сообществ и систематических обзоров, обычно в дозе 10–15 мг/кг в сутки (в 2–3 приема) перорально продолжительностью до 6–12 мес. и более в отсутствие тяжелой печеночной недостаточности [2, 242, 244, 245]. Не было обнаружено корреляции между повышением доз препарата и терапевтической эффективностью [246, 247]. Влияет как на выраженность холестаза, так и на гепатоцеллюлярный тип поражения [245].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение #УДХК** в дозе 10–15 мг/кг/сут пациентам с ЛПП на фоне антибактериальной фармакотерапии для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов антибактериальной терапии при отсутствии выраженной печеночной недостаточности [242, 243, 245].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Применение #УДХК** (750–1500 мг/сут) при ЛПП на фоне проведения противотуберкулезной фармакотерапии улучшает профиль печеночных маркеров (АЛТ, ЩФ, ОБил) по сравнению с контролем [248]. В описании случаев холестатических и гепатоцеллюлярных ЛПП и их серий (на фоне лечения амоксициллином + клавулановой кислотой**, азитромицином**, рифампицином**, изониазидом**, пиразинамидом**) применение #УДХК** в дозах 10–40 мг/кг/сут приводило к полному или частичному улучшению клинико-биохимических показателей состояния печени в сроки от 2 до 5 мес. после начала лечения препаратом [242, 247].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение #УДХК** пациентам с ЛПП на фоне противоопухолевой или иммунодепрессивной химиотерапии для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов фармакотерапии при отсутствии выраженной печеночной недостаточности [242, 243, 245, 249].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: В описании случаев холестатических и гепатоцеллюлярных ЛПП и их серий (на фоне применения флутамида**, метотрексата**, капматиниба, пембролизумаба**, ниволумаба**, лефлуномида** и др.) применение #УДХК** в дозах 10–

40 мг/кг/сут приводило к полному или частичному улучшению клинико-биохимических показателей состояния печени в сроки от 2 до 5 мес. от начала лечения [242]. В сравнительном РКИ применение #УДХК** в дозе 20 мг/кг/сут на протяжении 8 нед. у пациентов ревматологического профиля с ЛПП на фоне метотрексата** оказало положительное влияние на биохимические показатели состояния печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, ОБил) и степень нарушения детоксикационной функции печени (по ¹³С-метацетиновому дыхательному тесту). Доза 20 мг/кг оказалась более эффективной, чем доза 15 мг/кг/сут [249].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение УДХК** в дозе 10–15 мг/кг/сут пациентам с выраженным зудом на фоне холестатического ЛПП при отсутствии выраженной печеночной недостаточности [2, 242].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: УДХК** в дозах 750–900 мг/сут уменьшала выраженность зуда при ЛПП на фоне антиандроенов, анаболических стероидов и противомикробных препаратов системного действия в сроки от 10 дней до 1 мес. [250–253]. При резистентном тяжелом холестатическом кожном зуде на фоне ЛПП в качестве препаратов 2-й линии могут быть назначены ГК (1 мг/кг/сут или 40 мг/сут), эффективность которых показана при анализе серий случаев [254]. Основные доказательства эффективности #УДХК** для лечения и профилактики ЛПП представлены в таблице 7 (Приложение А3).

Адеметионин** и спектр его применения при ЛПП

Адеметионин** (S-аденозилметионин) является предшественником глутатиона, ингибирует цитохром CYP2E1, подавляет экспрессию ФНО-α, индуцирует продукцию противовоспалительного интерлейкина (IL) 10, обладает антихолестатическим, антиапоптотическим, антифиброгенным эффектом [265, 266]. Способность адеметионина** выступать в качестве антихолестатического агента продемонстрирована в РКИ и рекомендациях некоторых профессиональных ассоциаций [267, 268]. Отечественные исследования свидетельствуют об эффективности препарата также при смешанном фенотипе ЛПП [269].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение адеметионина** пациентам с ЛПП на фоне противоопухолевой или иммуносупрессивной фармакотерапии (метотрексатом**, ГК) для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени, уменьшения гепатогенной слабости и сохранения запланированных протоколов

лечения [267, 269, 270, 273].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: Применение адеметионина** при ЛПП вследствие химиотерапии продемонстрировало значимое ($p < 0,05$) снижение уровней Обил, АЛТ, АСТ и ГГТ уже к 14-му дню [269] с наиболее выраженным антихолестатическим эффектом. Снижение гепатогенной слабости/утомляемости и антидепрессивный эффекты сохраняются на протяжении нескольких месяцев после завершения курса терапии [272, 273]. При холестатическом типе ЛПП (часто ассоциирован с метотрексатом** и ГК), курс адеметионина** (2 недели парентерально и 4 - перорально) приводил к положительной клинико-лабораторной динамике [274]. При холестатическом, гепатоцеллюлярном или смешанном типах ЛПП, индуцированных противоопухолевыми препаратами, адеметионин** применяется в дозе 800 мг/сут (или 5–12 мг/кг/сут) парентерально в течение 2 нед. с переходом на пероральный прием 800–1600 мг/сут длительностью до 1–6 мес. При холестатическом или смешанном варианте поражения печени возможно комбинированное применение адеметионина** с #УДХК** (15–20 мг/кг/сут) до разрешения холестаза [198, 275].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение адеметионина** пациентам с ЛПП на фоне антибактериальной фармакотерапии для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов противомикробного лечения [276].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: При ЛПП на фоне фармакотерапии туберкулеза легких использование адеметионина** по 400 мг/сут парентерально приводило к улучшению антиоксидантного статуса крови [277]. В одноцентровом РКИ у 180 пациентов с туберкулезом легких и ЛПП на фоне противотуберкулезной терапии (в 83,9% применялись 4 этиотропных препарата основного ряда) назначение аналогичного курса адеметионином** снижало в большей степени маркеры холестаза (Обил, ГГТ) и в меньшей — цитолиза (АСТ, АЛТ) [276]. Основные доказательства эффективности адеметионина** для лечения и #профилактики ЛПП представлены в таблице 7 (Приложение А3).

Фосфолипиды и спектр их применения при ЛПП

Применение фосфолипидов (фосфатидилхолинов) при ЛПП обосновано их способностью индуцировать эндогенные антиоксиданты (гемоксигеназу-1, супероксиддисмутазу), способствовать уменьшению оксидативного повреждения мембран

гепатоцитов, их органелл и мембраноассоциированных структур, оказывая антиоксидантный и антицитолитический эффект [287, 288]. Обнадеживающим выглядит применение фосфолипидов при проведении противоопухолевой химиотерапии. В ретроспективном исследовании с включением 98 пациентов с раком желудка IV стадии, получавших лечение либо оксалиплатином** (SOX), либо оксалиплатином** и капецитабином** (XELOX) и имевших печеночную недостаточность до лечения или тяжелое поражение печени после 1–2 циклов химиотерапии, использование фосфолипидов на фоне химиотерапии позволило увеличить 6-месячную выживаемость без прогрессирования заболевания и выявить значимую корреляцию между лечением фосфолипидами и уровнем контроля заболевания (DCR) (однофакторный анализ, $p=0,021$; многофакторный анализ, $p=0,044$) [293].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение фосфолипидов пациентам с ЛПП на фоне антибактериальной химиотерапии для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов антибактериальной терапии [268, 289].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: Данные 3-летнего ретроспективного многоцентрового исследования (183 пациента) с парентеральным использованием фосфолипидов (5–10 мл/сут для легких ЛПП, 10–20 мл/сут для серьезных и #30–40 мл/сут при критических) показали, что после лечения 34,97% больных достигли нормального уровня АЛТ, 40,98% — нормального уровня АСТ [289]. Метаанализ 32 РКИ продемонстрировал возможность влияния фосфолипидов на уровень Обил при ЛПП [290]. Преимущественно фосфолипиды применяются при гепатоцеллюлярном типе ЛПП в дозе 250–1000 мг/сут (5–20 мл) парентерально продолжительностью до 7–10 дней с последующим переходом на пероральный прием 1800 мг/сут в 3 приема продолжительностью от 4 до 12 нед. при гепатоцеллюлярном типе ЛПП [14].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение фосфолипидов пациенткам с ЛПП при беременности на фоне гормональной фармакотерапии гестагенными или гестаген-эстрогенными препаратами для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени [291].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Фосфолипиды могут применяться при беременности. Их использование при ЛПП (250 мг/сут (5 мл) парентерально длительностью 7–10 дней с последующим

переходом на пероральный прием 1800 мг/сут в 3 приема продолжительностью 2–3 нед), развившихся в первом триместре беременности на фоне применения гестагенных или гестаген-эстрогенных средств, снижало активность трансаминаз на 58% через 4 нед. терапии, в отличие от 28,2% в группе контроля [291].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение фиксированной комбинации глицирризиновой кислоты + фосфолипидов** пациентам с ЛПП на фоне противотуберкулезной и противоопухолевой терапии для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени [460-462].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: При ЛПП у пациентов с псориазом, получавших метотрексат**, парентеральное назначение комбинации глицирризиновой кислоты (200 мг/сут) + фосфолипидов (500 мг/сут)** в течение 10 дней с переходом на прием пероральной формы глицирризиновой кислоты (210 мг/сут) + фосфолипидов (390 мг/сут)** до 2 месяцев улучшало лабораторные показатели состояния печени [461]. Эта комбинация при парентеральном введении (1 месяц, 2 раза в неделю) с последующим пероральным приемом приводила к снижению АЛТ при ЛПП на фоне противотуберкулезной химиотерапии (изониазид**, рифампицин**, пиразинамид**, этамбутол**, офлоксацин**, канамицин**) [462]. При ЛПП вследствие лечения у женщин рака молочной железы трастузумабом**, доксорубицином**, паклитакселом**, применение комбинации 2 недели ежедневно и затем 3 раза в неделю с добавлением 750 мг/сут #УДХК** на период терапии обеспечивало нормализацию АЛТ, АСТ, билирубина [460]. Частота нежелательных реакций фиксированных комбинаций глицирризиновой кислоты (Глицирризиновая кислота+Фосфолипиды**, Глицирризиновая кислота+Урсодезоксихолевая кислота) < 10,6% [463]. Основные доказательства эффективности фосфолипидов для лечения ЛПП установленной специфической этиологии представлены в таблице 7 (Приложение А3).

Орнитин и спектр его применения при ЛПП

Орнитин является скорость-лимитирующим интермедиатом орнитинового цикла, непрямым предшественником эндогенных антиоксидантов и полиаминов, необходимых для поддержания структурной целостности клеток и протекания клеточного цикла. Путем превращения в аргинин с последующим высвобождением оксида азота орнитин улучшает печеночную микроциркуляцию [295, 296].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение орнитина пациентам, получающим

противоопухолевую терапию при развитии у них ЛПП со скрытой или явной ПЭ с целью лечения [297–299].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: Терапия орнитином (L-орнитин-L-аспаратом, LOLA) в дозе 9 г/сут в течение 8 нед. была эффективна в купировании ПЭ, развившейся в рамках ЛПП у 105 пациенток с раком яичников и раком молочной железы, получавших химиотерапию; в лечении минимальной ПЭ в рамках ЛПП у пациентов с ревматоидным артритом, более 5 лет получавших метотрексат** [297]. При ЛПП с признаками печеночной недостаточности и ПЭ на фоне химиотерапии гемобластозов лечение орнитином приводило к разрешению ПЭ, уменьшению астенического синдрома, снижению значений АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, Обил, протромбинового времени. Препарат вводился однократно внутривенно капельно в дозе 10–20 г/сут в течение 8–14 дней, далее — перорально в дозе 9–18 г/сут на протяжении 2–4 нед. и более [298].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение орнитина пациентам с ЛПП на фоне противоопухолевой химиотерапии для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов противоопухолевой терапии [300].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: У пациентов с гепатотоксичностью 1–2-й ст. по NCCN (National Comprehensive Cancer Network — Национальная комплексная онкологическая сеть США) применение орнитина (LOLA) в дозе 15 г/сут внутрь в течение 20 дней сопровождалось нормализацией ритма сна, уменьшением астенического синдрома, снижением АЛТ, АСТ, билирубина, ГГТ, ЩФ и приводило к уменьшению числа вынужденных изменений протоколов химиотерапии [300]. В другом исследовании прием орнитина (LOLA) в дозе 15 г/сут в течение 8 нед. привел к улучшению когнитивных функций [301].

- **Рекомендовано** назначение орнитина пациентам с ЛПП на фоне исходного заболевания печени и появлением/усилением скрытой или явной ПЭ для улучшения прогноза согласно КР «Цирроз и фиброз печени» [302].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Путь введения препарата, его доза и продолжительность лечения должны быть выбраны врачом согласно КР «Цирроз и фиброз печени» [302]. Основные доказательства эффективности орнитина для лечения ЛПП установленной специфической этиологии представлены в таблице 7 (Приложение А3).

Фиксированная комбинация инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** и спектр ее применения при ЛПП

Действие препарата в первую очередь направлено на коррекцию митохондриальной дисфункции, являющейся одним из важных патогенетических элементов развития ЛПП. Благодаря тому что препарат представляет собой сбалансированный инфузионный раствор, он оказывает объем-зависимое детоксицирующее действие [308–310].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение фиксированной комбинации инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** (400 мл внутривенно в течение 10 дней) пациентам с ЛПП на фоне противотуберкулезной и антихеликобактерной фармакотерапии, для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов антибактериальной терапии [276, 311, 464].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: Фиксированная комбинация инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** эффективна в лечении ЛПП при терапии туберкулеза (нормализация активности АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ и билирубина в крови) [279, 312–315] и антихеликобактерной терапии [316]. При ЛПП, вызванных антибактериальными препаратами системного действия и НПВП, применение фиксированной комбинации по 400–800 мл/сут в течение 14 дней позволило нормализовать показатели АЛТ, АСТ, ГГТ, превзойдя контрольную группу на стандартной дезинтоксикационной терапии [317].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение фиксированной комбинации инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** пациентам с ЛПП на фоне противоопухолевой химиотерапии для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов противоопухолевой терапии [318, 319, 464].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: У онкологических больных фиксированная комбинация инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** снижает выраженность лабораторных параметров, отражающих состояние печени и повышает качество жизни пациентов за счет увеличения показателей социальной и физической активности, психического здоровья [318, 320–322]. Препарат может быть использован парентерально в дозе 400–800 мл/сут внутривенно капельно в течение 4–12 дней у пациентов с

гепатоцеллюлярным, холестатическим или смешанным типом ЛПП с на фоне противоопухолевой химиотерапии [198]. В доклинических исследованиях показано отсутствие его влияния на рост опухолей и аддитивность по отношению к некоторым противоопухолевым препаратам (например, гемцитабину**) [323].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение фиксированной комбинации инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** пациентам с ЛПП на фоне фармакотерапии антипсихотическими препаратами для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов антипсихотической терапии [324, 464].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: В исследовании с включением 60 пациентов со смешанным типом ЛПП на фоне антипсихотических средств (галоперидол**, трифлуоперазин**), применение фиксированной комбинации инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** (400 мл/сут внутривенно капельно в течение 12 дней) позволило улучшить показатели состояния печени, качество жизни (опросник SF-36) за счет физического функционирования и общего состояния без влияния на эмоциональное и социальное функционирование [324]. Основные доказательства эффективности комбинации инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** для лечения и профилактики ЛПП установленной специфической этиологии представлена в таблице 7 (Приложение А3).

Бициклом и спектр его применения при ЛПП

Бициклом представляет собой синтетическое соединение на основе лигнана схизандрина С, получаемого из лимонника китайского (*Schizandra chinensis (Turcz.) Baill.*). При ЛПП он повышает экспрессию белков, необходимых для осуществления аутофагии (HSPs — белки теплового шока, AMPK — АМФ-активируемая протеинкиназа), а также активности антиоксидантных, противовоспалительных и антиапоптотических путей транскрипционного фактора NRF2 [331–335].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение бициклола пациентам с ЛПП гепатоцеллюлярного и смешанного типа на фоне противоопухолевой химиотерапии для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов противоопухолевой терапии [198, 336].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Использование #бициклола перорально в дозе 75–150 мг/сут (в три приема) длительностью 3–6 мес., как показавшее эффективность в лечении ЛПП, индуцированных противоопухолевыми препаратами, одобрено Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO) [198].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение #бициклола 75 мг/сут перорально пациентам с ЛПП на фоне фармакотерапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины) для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов гиполипидемической терапии [337].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: В мультицентровом РКИ была продемонстрирована эффективность и безопасность применения #бициклола при ЛПП, индуцированных приемом статинов (аторвастатин** и симвастатин**). Исследование включало 168 пациентов с повышением АЛТ в пределах 2–5 ВГН, которым #бициклол назначался по 75 мг/сут (в три приема) в течение двух или четырех недель. Снижение АЛТ ($p < 0,01$) наблюдалось после как двух- так и четырехнедельной терапии. После четырехнедельного курса лечения нормализация активности АЛТ наблюдалась у 74,68% пациентов [337].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение #бициклола пациентам с ЛПП на фоне противотуберкулезной фармакотерапии по 75-150 мг/сут перорально продолжительностью до 8 недель для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов антибактериальной терапии [338–340].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: Применение #бициклола у пациентов с остро развившимся ЛПП на фоне противотуберкулезной терапии позволило снизить уровень АЛТ, особенно в группе, получавшей бóльшую дозу [340, 341]. Препарат эффективен в первую очередь при гепатоцеллюлярном или смешанном типе идиосинкразических ЛПП [338, 342]. При идиосинкразических ЛПП снижение АЛТ более эффективно при дозе #бициклола 150 мг/сут ($p < 0,001$) (уже на 1-й неделе), чем при дозе 75 мг/сут (медиана времени до нормализации АЛТ составляет соответственно 29 и 16 дней) [342]. Основные доказательства эффективности #бициклола для лечения и профилактики ЛПП установленной специфической этиологии представлены в таблице 7 (Приложение А3).

Морфолиния тиазотат и спектр его применения при ЛПП

Морфолиния тиазотат выступает в качестве скэвенджера активных форм кислорода

и азота, замедляет расход эндогенных антиоксидантов, ингибирует провоспалительную поляризацию макрофагов и реакции апоптоза [343–345, 350]. Его способность подавлять продукцию нитротирозина и пероксинитрита значима как для повреждений печени, так и сердечно-сосудистой системы [346, 349].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение морфолина тиазотата пациентам с ЛПП на фоне антибактериальной химиотерапии для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов антибактериальной терапии [346–348].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: Морфолина тиазотат оказался эффективен у пациентов, получавших пролонгированную антибактериальную терапию, снизив активность трансаминаз и уровень Обил ($p < 0,05$) [347]. Он способен потенцировать эффект комбинированной гепатотропной терапии и снижать выраженность ЛПП (по показателям АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, Обил) и оксидативного стресса при противотуберкулезном лечении [348]. Препарат в виде морфолиниевой соли тиазотовой кислоты обычно используется в дозе 100 мг/сут (внутривенно) или 100–150 мг/сут (внутримышечно) до 5 дней с последующим переходом на пероральный прием морфолина тиазотата в дозе 600–800 мг/сут в 3–4 приема до 30 дней при гепатоцеллюлярном и смешанном типе ЛПП [346]. Основные доказательства эффективности морфолина тиазотата для лечения и профилактики ЛПП установленной специфической этиологии представлены в таблице 7 (Приложение А3).

Комбинированное применение гепатотропных препаратов (А05, препаратов для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей) при ЛПП

Существуют определенные патогенетические обоснования для совместного использования ряда гепатотропных препаратов (А05, препаратов для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей) в виде как нефиксированных, так и фиксированных комбинаций, позволяющих расширить спектр их гепатотропного действия [312, 352].

При ЛПП со смешанным типом поражения возможно использование двойных комбинаций гепатотропных средств (А 05, препаратов для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей), одно из которых эффективно при гепатоцеллюлярном типе поражения, а второе — при холестатическом. Применение двух препаратов с противовоспалительным действием и с направленностью на гепатоцеллюлярный тип поражения не считается рациональным [45]. При холестатическом или смешанном варианте поражения печени возможно комбинированное применение адеметионина** с УДХК** до разрешения холестаза [198, 262, 353]. При ЛИ-АПГ и поражении печени на

фоне применения ИКТ получены данные об успешности комбинированного использования ГК с УДХК** [354, 355]. Показана возможность применения при ЛПП комбинации фосфолипидов и бициклола [356], ацетилцистеина** с другими препаратами для лечения заболеваний печени [357], УДХК** и токоферола [358], УДХК** и фиксированной комбинации глицерризиновая кислота + фосфолипиды** [461]. Особенности использования фиксированной комбинации инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** рассмотрены выше.

3.2.3 Фармакотерапия некоторых фенотипов ЛПП

Фармакотерапия ЛИ-АПГ

- **Рекомендовано** применение преднизолона** в дозе 0,5–1 мг/кг/сут перорально при ЛИ-АПГ с лечебной целью до нормализации лабораторных показателей состояния печени с последующим снижением дозы и постепенной отменой ГК [14, 90, 359–361].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии: ГК влияют на функцию и взаимодействие иммунных клеток, сигнальные пути провоспалительных цитокинов и апоптоза [362, 363]. Исследования с конкретными рекомендациями по использованию ГК при ЛИ-АИГ отсутствуют [58], за исключением ЛПП, обусловленных моноклональными антителами [1, 198]. Терапия таких ЛПП преднизолоном** приводит к более быстрому уменьшению печеночных ферментов и длительно сохраняющемуся безрецидивному терапевтическому эффекту [364–367]. Применение ГК в течение 6–10 дней может уменьшить повреждение печени и повысить выживаемость пациентов с тяжелой формой ЛПП с гипербилирубинемией [368]. В случае невозможности дифференцировки ЛИ-АПГ от АИГ терапию преднизолоном** проводят до нормализации лабораторных показателей состояния печени (при ЛИ-АПГ курс обычно составляет 1–2 мес.) с последующим длительным наблюдением за пациентом [198, 360, 361]. При тяжелых прогрессирующих ЛПП может рассматриваться иммуносупрессивная терапия [369]. Возможно применение комбинации ГК и УДХК** при лекарственно-индуцированном холестатическом гепатите с признаками гиперчувствительности (эозинофилия, сыпь, лихорадка), позволяющей более быстро снизить уровень билирубина и трансаминаз при тяжелом ЛПП [354]. Имеется ограниченный опыт применения ГК при хроническом ЛПП [370].

Фармакотерапия ЛПП, ассоциированного с применением ИКТ

- **Рекомендовано** применение преднизолона** перорально, либо #метилпреднизолона** (1–1,5 мг/кг/сут) парентерально пациентам с поражением печени на фоне применения ИКТ с целью лечения иммуноопосредованной гепатотоксичности до нормализации лабораторных показателей состояния печени с последующим снижением дозы и постепенной отменой ГК (см. рисунок 2, приложение Б) [2, 198, 372, 374, 375].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: Пациентам с поражением печени на фоне применения ИКТ показано назначение ГК. Пероральный прием 0,5–1 мг/кг/сут преднизолона** целесообразен при уровне АЛТ в 3–5 ВГН и (или) Обил в 1,5–3 ВГН после отмены подозреваемого ЛС. При повышении АЛТ до 5–20 ВГН и (или) Обил до 3–10 ВГН или признаках печеночной недостаточности назначают перорально преднизолон** в дозе 1–2 мг/кг/сут или внутривенно - #метилпреднизолон** в дозе 1–1,5 мг/кг/сут после отмены подозреваемого ЛС. При положительной биохимической динамике дозу ГК можно снижать через 4 нед. [198, 372, 373]. Средняя длительность терапии составляет 1–3 мес. [2, 371]. Превышать дозу 1,5 мг/кг/сут #метилпреднизолона** нет необходимости из-за отсутствия дополнительного эффекта [374, 375]. Поражения печени на фоне ИКТ иногда спонтанно разрешаются без применения ГК после отмены подозреваемого ЛС [376, 377].

- **Рекомендовано** у пациентов с ЛПП, ассоциированным с применением ИКТ (при стероидрезистентности, или недостаточной эффективности, или непереносимости ГК) с целью лечения назначать #микофенолата мофетил** (500-1000 мг 2 раза/сут), #такролимус** (1,5 мг 2 раза/сут), #азатиоприн** (1–2 мг/кг/сут), #иммуноглобулин антиtimoцитарный** (1,5 мг/кг/сут) или плазмаферез (ПФ) [198, 372, 378–382, 465].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: При холестатическом типе поражения печени на фоне назначения ИКТ и резистентности к ГК применение УДХК** позволяло добиться улучшения у 81,5% пациентов (средние показатели: доза препарата — 10,3 мг/кг, срок лечения — 182,5 сут, время до улучшения — 39,3 сут) [383]. Ключевые принципы лечения гепатотоксичности у пациентов с онкологическими заболеваниями изложены в практических рекомендациях RUSSCO, обновляющихся ежегодно и доступных на сайте <https://www.rosoncoweб.ru/standarts/suptherapy/2024/>.

Фармакотерапия синдрома гиперчувствительности с вовлечением печени (DRESS-синдром)

- **Рекомендовано** применение #преднизолона** в дозе 1 мг/кг/сут перорально до

нормализации лабораторных показателей состояния печени и клинического улучшения с последующим постепенным снижением дозы и отменой в течение 6–8 нед. пациентам с синдромом гиперчувствительности и вовлечением печени (DRESS-синдромом) с целью лечения иммуноопосредованной гепатотоксичности [2, 384, 385, 388, 389].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Применение #преднизолона** при DRESS-синдроме приводит к быстрому разрешению сыпи, исчезновению лихорадки и уменьшению дисфункции печени. Общая продолжительность фармакотерапии препаратом достигает 2–3 мес., но у некоторых пациентов с высоким риском аутоиммунных осложнений (диффузные заболевания соединительной ткани, воспалительные заболевания кишечника и т. п.) может составлять до года и более [384, 386, 387]. Рассматривается возможность проведения пульс-терапии #метилпреднизолоном** в дозе 5–20 мг/кг в течение 3-х дней с последующим медленным снижением дозы, однако вопрос о безопасности такого лечения вследствие парадоксально увеличения риска развития аутоиммунизации остается открытым [384].

- **Рекомендовано** у пациентов с синдромом гиперчувствительности и вовлечением печени (DRESS-синдромом) с целью лечения иммуноопосредованной гепатотоксичности (при стероидорезистентности, рецидиве или невозможности использования целевых доз ГК) назначать стероидсберегающую терапию: #циклоспорин** (200 мг/сут в два приема 5 дней), или #микофенолата мофетил** (500 мг 2 р/сут), или #ритуксимаб** (1400 мг/нед в течение 1 мес), или #циклофосфамид** (внутривенно 750 мг/м² с переходом через 11 дней на дозу 100 мг/сут перорально в течение 6 мес)) и рассмотреть использование ПФ с целью лечения [384, 390, 466].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Фармакотерапия ЛИ-ВСХ

Основные мероприятия фармакотерапии ЛИ-ВСХ включают использование ГК (см. раздел «Фармакотерапия гепатита, ассоциированного с применением ингибиторов контрольных точек иммунного ответа»). Однако, у пациентов с ЛИ-ВСХ или холестазом может формироваться стероидорезистентность [391–393]. В таком случае использование УДХК** (600 мг/сут) в комбинации с фибратом может оказать дополнительное положительное действие на улучшение печеночных показателей [355].

Фармакотерапия СИЖП (хронического холестаза)

Фармакотерапия СИЖП не разработана, однако имеются отдельные свидетельства эффективности применения #УДХК** для коррекции дислипидемии при этом синдроме в дозах от 750 мг/сут до 30 мг/кг/сут при длительности лечения до 9 нед. [81, 394, 395].

Фармакотерапия синдрома синусоидальной обструкции / веноокклюзионной болезни печени

Синдром синусоидальной обструкции / веноокклюзионная болезнь печени (SOS/VOD) является серьезным осложнением после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, а также воздействия пирролизидиновых алкалоидов или некоторых противоопухолевых препаратов (оксалиплатин**, гемтузумаб озогамицин, ИКТ и др.). Перспективным представляется применение в первичной профилактике SOS/VOD #УДХК** (12 мг/кг/сут или 600 мг/сут в течение 30–90 дней), которое ассоциировано с уменьшением частоты развития этого патологического синдрома (OR=0,38, 95% ДИ 0,14–1,06, SUCRA=0,720) и некоторых антитромботических средств [396, 397].

Фармакотерапия ОПН

При ЛИ-ОПН специфической этиологии (например, вызванной передозировкой парацетамола** или применением вальпроевой кислоты**) необходимо максимально быстрое удаление токсиканта из организма и проведение специфической антидотной терапии для улучшения прогноза [1, 2, 398].

В первые 4 ч после интоксикации парацетамолом** может быть использован кишечный адсорбент для предотвращения дальнейшего всасывания токсиканта [399]. Применение у таких пациентов на ранней стадии ацетилцистеина** может предотвращать прогрессирование ПЭ (см. раздел «Ацетилцистеин**») [1, 2] и 70% больных могут избежать необходимости ТП [400]. Особенности использования #левокарнитина при вальпроат-индуцированной ОПН описаны в разделе «Левокарнитин».

Основным подходом к лечению ЛИ-ОПН неспецифической этиологии является использование экстракорпоральных методов детоксикации (ЭМД) до восстановления функции печени [1] (см. раздел 3.3 «Иное лечение»). Хотя этот метод лечения не влияет на выживаемость у таких пациентов, он позволяет довести их до ТП, позволяющей сохранить жизни примерно 80% реципиентам трансплантата в течение года [399]. Только поддерживающая терапия без ТП эффективна лишь у 10–30% пациентов с ЛИ-ОПН неспецифической этиологии [400].

В качестве средств поддерживающей терапии при непарацетамоловых поражениях печени возможно и обсуждается использование #ацетилцистеина** [217, 218]. Применение препарата в виде трехдневного курса у таких пациентов с ЛИ-ОПН и нетяжелой (I–II

стадий) ПЭ в начальной нагрузочной дозе 150 мг/кг/ч в течение 1 ч с переходом на дозу 12,5 мг/кг/ч в течение 4 ч и последующей непрерывной инфузией в дозе 6,25 мг/кг в течение 67 ч позволило повысить выживаемость без трансплантации до 52%, в то время как в группе плацебо этот показатель составил только 30% ($p=0,04$) [219, 220].

Лечение #ацетилцистеином** значительно улучшает выживаемость пациентов без ТП (55,1% против 28,1%) не влияя на общую выживаемость, а также обеспечивает более короткий срок пребывания в стационаре ($SMD=-1,62$; $p<0,001$) [401]. Однако, при поражении противотуберкулезными препаратами препарат хотя и сокращает значительно продолжительность пребывания в стационаре, не влияет на летальность [402].

Рутинное применение ГК при идиосинкразических ЛПП нежелательно [1], однако они могут быть полезны пациентам с тяжелым ЛПП, которые не отвечают на традиционное лечение [403].

3.3 Хирургическое лечение

Трансплантация печени

- **Рекомендовано** рассмотреть выполнение ТП пациентам с ЛПП и выраженной печеночной недостаточностью для предотвращения летального исхода [14, 145, 404–406].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: ЛПП являются основной причиной ОПН, что, по данным литературы в 18% случаев требует ТП [181, 407–410, 412]. Обычно она выполняется при неэффективности консервативных мероприятий [14, 411, 412], а также в некоторых случаях ЛПП с фенотипом СИЖП, прогрессирующей ПГ [2, 14, 20, 413]. При развитии острого тяжелого ЛПП тактика ведения пациента должна обсуждаться совместно с центром ТП [414]. Выживаемость трансплантата и пациента после ТП при ОПН на фоне ЛПП ниже по сравнению с ТП, выполняемой по другим причинам [415–418]. Пациенты с ОПН получают статус 1 для выполнения ТП (таблица 9, приложение А3).

- **Рекомендовано** пациентам с ЛПП и развитием ОПН определить показатель MELD (или его модификации) для оценки потребности в ТП [20, 185].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Модель терминальной стадии заболевания печени (MELD) — наиболее распространенная прогностическая оценка 90-дневной выживаемости пациентов с прогрессирующим заболеванием печени. В приложении А3 представлены формулы расчета

показателей. В настоящее время показано, что MELD эффективно прогнозирует летальность в течение года и потребность в ТП при ЛПП [20, 178].

3.4 Иное лечение

ЭМД используются в лечении пациентов с печеночной недостаточностью, но показания к ним при ЛПП не стандартизированы. К возможным механизмам действия ЭМД при ЛПП относятся удаление экзо- и эндогенных токсикантов, модуляция иммунного ответа, замещение дефицитарных факторов [427]. К основным ситуациям, когда ЭМД рассматриваются при ЛПП, относятся тяжелое, прогрессирующее или фульминантное поражение печени, отсутствие ответа на стандартную терапию [330, 428], иммуноопосредованное повреждение печени [320], перед ТП [427]. В случае тяжелого (в том числе иммуноопосредованного) поражения печени ЭМД могут остановить прогрессирование поражения печени и предотвратить нарастание ОПН и неблагоприятный исход [382, 419]. По некоторым данным, ЭМД более эффективны, если они начаты на ранних стадиях поражения печени, до развития необратимых изменений, и выступают в качестве терапии спасения при тяжелых повреждениях печени [424]. Перед ТП ЭМД используются в качестве методики bridge (моста), которая позволяет “выиграть” время, стабилизировать состояние пациента и улучшить его прогноз в период до проведения операции [421].

В настоящее время наибольший опыт применения накоплен по ПФ (plasma Exchange, PLEX). В некоторых исследованиях использование ПФ ассоциировалось с улучшением выживаемости пациентов с тяжелыми формами ЛПП, улучшением клинических и лабораторных показателей [281, 420]. Систематический обзор показал, что ПФ у пациентов с ОПН улучшает выживаемость без ТП в течение 30 и 90 дней [422]. ПФ может рассматриваться как один из потенциальных способов лечения и должен проводиться при ЛПП в сочетании с другими вариантами лечения. Необходимо учитывать, что ПФ сопряжен с достаточно серьезными рисками: инфекции, кровотечения, тромбозы, аллергические реакции и электролитные нарушения.

Другими вариантами ЭМД, применявшимися при ОПН, в том числе вследствие ЛПП, являются гемодиализ, гемодиофильтрация (ГДФ), селективная плазмофильтрация, плазмодиофильтрация, селективная абсорбция билирубина в плазме, альбуминовый диализ с использованием молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы (Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)) или метод сепарации и адсорбции фракционированной плазмы (fractionated plasma separation and adsorption system, FPSA или Prometheus) [429]. Эффективность некоторых из них показана преимущественно в сериях

случаев ОПН вследствие ЛПП, в том числе при сочетании с острым повреждением почек и тяжелым холестатическим поражением печени [429, 430]. Есть данные по эффективности метода альбуминового диализа (напр, MARS, Prometheus) у пациентов с ЛПП, особенно при холестатическом типе [430–434]. [430–434].

- **Рекомендовано** рассмотреть проведение ЭМД (ПФ и др.) у пациентов с ЛПП с печеночной недостаточностью, холестатическим типом ЛПП с выраженной клинической симптоматикой с целью улучшения клинических и лабораторных показателей, повышения выживаемости пациентов, остановки прогрессирования поражения печени, предотвращения нарастания ОПН и неблагоприятного исхода [286, 382, 419–427]. Решение о проведении ЭМД принимается в индивидуальном порядке, а выбор метода детоксикации зависит от параметров состояния пациента и доступности в медицинском учреждении [427].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: ЭМД должны проводиться только квалифицированным медицинским персоналом в специально оборудованном отделении.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании с природных лечебных факторов

Конкретных мер медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения для пациентов с ЛПП не разработано.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Эффективная профилактика ЛПП представляет собой системную программу, которая требует научно обоснованного контроля потенциально гепатотоксичных препаратов со стороны регулирующих органов (приостановка продажи или прямой отзыв, пересмотр инструкций по применению препаратов, ограничение использования), создания управления рисками со стороны фармацевтических компаний (фармаконадзор, разработка надлежащих стратегий надзора и управления рисками, активные исследования, пересмотр инструкций по применению препаратов и передача информации о рисках), управления

рисками ЛПП в клинической практике со стороны специалистов (регулярный мониторинг во время лечения, раннее выявление ЛПП, правильная диагностика, решение о прекращении приема или снижении дозы препарата), а также просвещения общественности по вопросам безопасности ЛС и их рационального использования.

Важным для профилактики ЛПП является соблюдение условий назначения ЛС: строгое соблюдение инструкций к препарату (показаний и противопоказаний) и учет лекарственных взаимодействий, в том числе при одновременном применении БАД и фитопродуктов [145, 404, 435].

5.1.1 Первичная профилактика ЛПП

- **Рекомендовано** для первичной профилактики ЛПП до назначения потенциально гепатотоксичных ЛС оценить у пациента лекарственный анамнез и наличие факторов риска развития ЛПП [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Комментарии: Основные факторы риска развития ЛПП при приеме отдельных препаратов описаны в таблице 4 (приложение А3), а также в ряде случаев указываются в инструкции по применению ЛС. Для получения информации по гепатотоксичности ЛС и факторах риска врачам следует активно использовать ресурсы интерактивных веб-сайтов, таких как LiverTox [145, 404].

- **Рекомендовано** для профилактики и своевременного выявления ЛПП у пациентов проводить регулярный клинико-лабораторный мониторинг во время приема ЛС с высоким риском гепатотоксичности [45, 90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Сроки контроля клинических и лабораторных показателей определяются видом ЛС, инструкцией по его применению, исходным состоянием пациента и имеющимися у него факторами риска развития ЛПП, а также КР по нозологиям, по которым назначено ЛС. При приеме большинства ЛС, обладающих нежелательными реакциями в виде гепатотоксичности (указанным в инструкции к препарату), обычно следует контролировать уровень биохимических показателей состояния печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин) в сыворотке крови с интервалом 4–6 нед., особенно в течение первых 6 мес. лечения ЛС [145, 436].

- **Рекомендовано** при назначении потенциально гепатотоксичных ЛС проводить беседу с пациентом о необходимости незамедлительно сообщать врачу о появлении

новых симптомов и (или) нарастании выраженности симптомов (таких как слабость, желтуха, боль/дискомфорт в животе, тошнота/рвота, зуд или потемнение мочи) с целью своевременного выявления ЛПП [13, 437, 438].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендовано** до назначения потенциально гепатотоксичных ЛС у пациентов с фоновым заболеванием печени оценить его выраженность, возможный риск развития ЛПП и определить исходный уровень лабораторных показателей состояния печени (биохимический анализ крови общетерапевтический, АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин) с целью первичной профилактики ЛПП, его своевременной диагностики и профилактики неблагоприятных исходов [13, 94, 437–439].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендовано** перед назначением потенциально гепатотоксичных ЛС пациентам с фоновыми хроническими заболеваниями печени и нарушением ее функции с целью профилактики развития ЛПП и их неблагоприятных исходов: а) проводить оценку пользы/риска терапии; б) принимать решение о применении ЛС в индивидуальном порядке, основываясь на соотношении риска и пользы терапии; в) разрабатывать индивидуальный план профилактического мониторинга состояния печени во время проводимой терапии [13, 404].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Рекомендовано** для первичной профилактики ЛПП предупреждать пациентов о необходимости сообщать лечащему врачу о приеме БАД и фитопродуктов и предоставлять пациентам информацию о том, что пищевые добавки и фитопродукты могут быть причиной ЛПП [13, 90, 404, 440].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

5.1.2 Вторичная профилактика ЛПП

- **Рекомендовано** врачу при диагностировании ЛПП сделать запись в медицинской документации (истории болезни, амбулаторной медицинской карте) с указанием подозреваемого или причинного ЛС (БАД, фитопродукта) с описанием побочной реакции и выдать медицинский документ пациенту для минимизации риска повторения ЛПП [14, 90, 404, 436].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: При нежелательных реакциях на ЛС в обязательном порядке следует сделать соответствующую запись в истории болезни с указанием подозреваемого или причинного ЛС и выдать пациенту медицинскую документацию с описанием побочной реакции и этиологического фактора. При выявлении ЛПП и установлении его причины следует информировать Росздравнадзор путем заполнения специальной формы «Извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства», доступной на сайте Росздравнадзора: <https://roszdravnadzor.gov.ru/drugs/monitpringlp>. Заполненные формы следует направлять по адресу: pharm@roszdravnadzor.ru.

- **Рекомендовано** для вторичной профилактики ЛПП информировать перенесшего данное состояние пациента о необходимости сообщать об этом медицинскому персоналу при оказании ему медицинской помощи и предъявлять соответствующий документ, а также не допускать самостоятельного повторного приема (без назначения врача) причинного ЛС (БАД, фитопродукта) и избегать других ЛС (БАД, фитопродуктов) той же фармакологической группы для минимизации риска повторения ЛПП [14, 90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- **Не рекомендовано** повторно назначать ЛС, которые ранее вызвали у пациента ЛПП, за исключением случаев, если ЛС жизненно необходимо и ему нет адекватной альтернативы для вторичной профилактики ЛПП [13, 14, 90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: Решение о повторном назначении ЛС, которое ранее вызывало ЛПП, должно приниматься в тех случаях, когда польза от его использования превышает потенциальный риск развития тяжелого ЛПП для больного в рамках врачебного консилиума или врачебной комиссии.

5.2 Наблюдение

- **Рекомендовано** всем пациентам с ЛПП выполнять диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога, а при его отсутствии — диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-терапевта или врача общей практики (семейного врача) для динамического обследования и определения длительности последующего наблюдения [20, 58, 145, 178, 441–443].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: По тактике диспансерного наблюдения пациенты с ЛПП могут быть разделены на три группы: (1) пациенты с острым и персистирующим ЛПП должны находиться под наблюдением до полного выздоровления (или достижения другого клинического исхода) [20, 169, 178, 441, 442]. Чаще всего острое ЛПП после прекращения приема подозреваемого ЛС разрешается в течение 6 месяцев с хорошим прогнозом, но у отдельных пациентов может развиваться печеночная недостаточность или необратимые изменения. Пациенты с холестатическим типом ЛПП имеют более высокий риск развития хронического поражения печени [20, 169, 178, 441, 442]; (2) пациенты с ЛИ-АПГ после его разрешения должны наблюдаться в течение трех лет с определением активности АЛТ 1 раз в 6 месяцев для исключения истинного АИГ [58, 64, 360, 369]. Основное отличие ЛИ-АПГ от истинного АИГ – разрешение ЛПП после отмены подозреваемого ЛС (с коротким курсом ГК или без него) и отсутствие рецидивов [360]; (3) пациенты с хроническим ЛПП должны наблюдаться в зависимости от фенотипа ЛПП, наличия осложнений, объем обследования определяется в индивидуальном порядке [145, 443, 444].

5.3 Медикаментозная профилактика ЛПП

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение #адеметионина** 400 мг внутривенно в течение 60 дней пациентам, получающим циклоспорин**, для профилактики развития ЛПП [445].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: В двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании было установлено, что #адеметионин** в дозе 400 мг 1 раз/сут внутривенно в течение 60 дней совместно с базисной терапией псориаза (циклоспорином**) достоверно предотвращал повышение уровня трансаминаз, ЩФ, билирубина ($p < 0,05$) [445].

- **Рекомендовано** пациентам, получающим противоопухолевую терапию, рассмотреть назначение #адеметионина** перорально в дозе 800 мг/сут в два приема на протяжении курса лечения, для профилактики развития ЛПП и сохранения запланированных протоколов противоопухолевой терапии [284, 285].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: В ретроспективном исследовании эффективности #адеметионина** в профилактике гепатотоксичности у 105 пациентов с колоректальным раком, получавших адъювантную терапию FOLFOX (фторурацил** + кальция фолинат** + оксалиплатин**), изменение или отмена протокола химиотерапии в группе, получавшей #адеметионин** отмечалась в 14% случаев, в отличие от контрольной группы, где они составили 71% [284]. Близкие результаты были получены в исследовании 78 пациентов с метастатическим

колоректальным раком, получавших химиотерапию по схеме XELOX (оксалиплатин** + капецитабин** + бевацизумаб**) [285].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение фиксированной комбинации #инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** (внутривенно ежедневно 5 дней по 400 мл/сут) пациентам, получающим противоопухолевую терапию, для профилактики развития ЛПП и сохранения запланированных протоколов противоопухолевой терапии [198, 319].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: В проспективном контролируемом открытом РКИ, включившем 66 пациенток с раком яичников, которые получали ПХТ с использованием цисплатина**, карбоплатина**, включение в сопроводительную терапию фиксированной комбинации #инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** обеспечивало отсутствие роста показателей АЛТ, АСТ, ЩФ [319]. В исследовании со 145 пациентами с колоректальным раком, получавшими схемы FOLFOX и FOLFIRI (иринотекан** + кальция фолинат** + фторурацил**), применение этой фиксированной комбинации обеспечило снижение гепатотоксичности проводимой ПХТ [318]. Согласно рекомендациям RUSSCO, для профилактики ЛПП показано назначение фиксированной комбинации #инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** в дозе 400 мл внутривенно капельно 1 раз/сут не менее 4 дней после каждого курса ПХТ для профилактики гепатотоксических реакций [198].

- **Рекомендовано** рассмотреть пероральный прием #ацетилцистеина** (600 мг 2 раза в день) или парентеральное назначение #адеметионина (400 мг/сут парентерально, 10 дней) ** или фиксированной комбинации #инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты (400 мл/сут парентерально, 10 дней)** или #морфолина тиазотата (600 мг/сут до 1 мес.) пациентам, получающим противотуберкулезную терапию одновременно с ее стартом, для профилактики развития ЛПП [228, 348, 446–448].

Уровень убедительности рекомендации В (уровень достоверности доказательства 3).

Комментарии: В РКИ у больных туберкулезом, которым назначался #ацетилцистеин**, не было зафиксировано гепатотоксичности (в сравнении с 37,5% в группе контроля) [228]. В другом исследовании на его фоне ЛПП развивались позже и лабораторные показатели после отмены противотуберкулезных препаратов нормализовались быстрее [448]. По

данным метаанализа назначение #ацетилцистеина** значительно снижает частоту возникновения противотуберкулезных ЛПП (OR= 0,09) по сравнению с плацебо [447].

В РКИ инфузионная терапия #адеметионином** и фиксированной комбинацией #инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты** при проведении противотуберкулезной терапии уменьшала лабораторные показатели состояния печени по сравнению с контрольной группой к 11-му дню лечения [446].

Назначение #морфолина тиазотата одновременно с проведением противотуберкулезной терапии больным с туберкулезом легких позволило предотвратить ЛПП у 56,3%. Кроме того, отсутствовали тяжелые ЛПП и было доказано положительное влияние препарата на выраженность оксидативного стресса и системного воспаления [348].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение #бициклола в дозе 25 мг 3 раза в день в течение курса ПХТ пациентам старше 60 лет, получающим противоопухолевую терапию, для профилактики развития ЛПП [336, 449].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: В рандомизированное исследование были включены 300 пациентов в возрасте старше 60 лет, получавших противоопухолевую терапию. Основная группа профилактически принимала #бициклол в дозе 25 мг 3 раза в день в течение курса ПХТ, контрольная группа не получала никаких препаратов для профилактики ЛПП. Установлено, что профилактическое назначение #бициклола позволило уменьшить число пациентов с ЛПП до 17,1% относительно 47,1% в группе контроля. Пропорция тяжелых ЛПП была значимо реже в группе профилактического назначения #бициклола в сравнении с группой контроля (0,7% и 12,4% пациентов соответственно). Оценка влияния препарата на предотвращение ЛПП в зависимости от конкретных схем ПХТ не проводилась [336].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение #бициклола по 75 мг/сут в течение 12 нед. совместно с базисной терапией сразу после оперативного вмешательства пациентам после трансплантации почки для профилактики развития ЛПП [450].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: Эффективность #бициклола в профилактике ЛПП вследствие иммуносупрессивной терапии по поводу трансплантации солидных органов продемонстрирована в ретроспективном когортном исследовании. Пациенты после трансплантации почки получали две схемы: микофенолата мофетил** + циклоспорин** + преднизолон** или микофенолата мофетил** + такролимус** + преднизолон**. Детальный анализ вклада каждого препарата в развитие ЛПП не проводился. Было включено 745 случаев, при этом 456 пациентов дополнительно принимали #бициклол по 75 мг/сут в

течение 12 нед. сразу после оперативного вмешательства. Частота развития ЛПП в ранний послеоперационный период была значительно ниже в группе #бициклола (4,82% в сравнении с 20,76% в группе контроля, $p=0,001$) [450].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение #УДХК** в дозе 375 мг/сут для профилактики ЛПП у лиц, получающих флутамид** [451].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: В ретроспективном исследовании была оценена возможность профилактического применения #УДХК** в дозе 375 мг/сут у 181 пациента с раком предстательной железы, получавшего флутамид**. На фоне приема #УДХК** отмечалось более редкое повышение уровня АЛТ, при этом тяжелое поражение печени было зарегистрировано только в группе, не получавшей препарат [451].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение #УДХК** в дозе 10 мг/кг до 7 мес. для профилактики ЛПП у лиц с акне, получающих изотретиноин и гормональные контрацептивы системного действия (комбинированные оральные контрацептивы) [263].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: В РКИ у женщин с акне тяжелой степени (60 пациенток) применение #УДХК** в дозе 10 мг/кг в течение 7 мес. на фоне изотретиноина и гормональных контрацептивов системного действия позволило снизить частоту повышения АЛТ и АСТ (5,3% против 63,6% в группе контроля), улучшило переносимость фармакотерапии и предотвратило отказы от лечения (в группе контроля 13,6%) [263].

- **Рекомендовано** рассмотреть назначение УДХК** пациентам с фоновыми заболеваниями печени, получающим лечение ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы для профилактики ЛПП и усиления гиполипидемического эффекта [452].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии: В мультицентровом сравнительном исследовании РАКУРС (262 пациента) при профилактическом назначении УДХК** одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы не отмечалось повышения сывороточных трансаминаз, наблюдалось усиление гиполипидемического эффекта [452, 453]. Заболевания печени, включая компенсированный ЦП, не являются ограничением для назначения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы [454].

- **Рекомендовано** назначение фолиевой кислоты** пациентам, получающим терапию метотрексатом**, для профилактики нежелательных реакций, в том числе ЛПП [455, 456].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарии: Ряд побочных эффектов, в том числе гепатотоксичность, при терапии метотрексатом** обусловлены дефицитом фолиевой кислоты. По данным метаанализа РКИ, фолиевая кислота** предотвращает повышение уровня сывороточных трансаминаз, вызванных метотрексатом**, с относительным снижением риска на 76,9% (абсолютным — на 16%), а также снижают частоту отказа пациентов от приема метотрексата** по любой причине (относительное снижение риска на 60,8% (абсолютное — на 15,2%) [456]. Фолиевая кислота назначается в дозе 5 мг в неделю в другой день после приема метотрексата**.

6. Организация оказания медицинской помощи

В действующем Федеральном законе № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 (с последующими изменениями и дополнениями) указано, что «лекарственные препараты, находящиеся в обращении в Российской Федерации, подлежат мониторингу эффективности и безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, индивидуальной непереносимости, предупреждения медицинских работников... и их защиты от применения таких лекарственных препаратов». Субъекты обращения ЛС обязаны сообщать в установленном порядке «о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности лекарственных препаратов, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека либо животного при применении лекарственных препаратов и выявленных на всех этапах обращения лекарственных препаратов в Российской Федерации и других государствах» (ст. 64. Фармаконадзор) [457].

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», организуется и оказывается [458]:

1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи, которое утверждается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти;

2) в соответствии с порядками оказания помощи по профилю «гастроэнтерология», обязательным для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями [459];

3) на основе настоящих КР;

4) с учетом стандартов медицинской помощи, утвержденных уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Амбулаторный этап для ведения пациентов с легкой степенью тяжести ЛПП, не имеющих факторов риска неблагоприятного прогноза; пациентов с разрешающимися ЛПП, с хроническим ЛПП.

Стационарный этап: для ведения пациентов со средней и тяжелой степенью ЛПП, с ОПН.

Показания для госпитализации

6.1 Показания для экстренной госпитализации в медицинскую организацию:

— ЛПП средней и тяжелой степени (в том числе случаи, соответствующие закону Хая, с признаками ОПН).

6.2 Показания для плановой госпитализации в медицинскую организацию:

— необходимость проведения диагностических мероприятий, которые не могут быть выполнены в амбулаторном порядке (например, чрескожной биопсии печени под контролем ультразвукового исследования или биопсии печени при помощи лапароскопии);

— необходимость проведения дифференциально-диагностических мероприятий для исключения других причин поражения печени, которые не могут быть выполнены в амбулаторном порядке (например, чрескожной биопсии печени под контролем ультразвукового исследования или биопсии печени при помощи лапароскопии);

— сочетание ЛПП с другими состояниями, осложняющими его течение, требующими мультидисциплинарного ведения пациента и (или) круглосуточного наблюдения.

При плановой госпитализации, показанием к которой является выполнение хирургических диагностических или лечебных мероприятий (например, выполнение чрескожной биопсии печени под контролем ультразвукового исследования или биопсии печени при помощи лапароскопии), госпитализация выполняется в стационар хирургического профиля.

6.3 Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- устойчивое снижение клинико-лабораторных признаков заболевания;
- компенсация развившихся осложнений, если они наблюдались ранее;
- отсутствие тяжелых нежелательных реакций скорректированного курса проводимой терапии;
- возможность перорального приема ЛС и отсутствие необходимости их парентерального применения на регулярной основе.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Дополнительная информация отсутствует.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-гастроэнтеролога или врача-терапевта первичный	Да/нет
2	Выполнена оценка лекарственного анамнеза пациента	Да/нет
3	Выполнен общий (клинический) анализ крови, анализ крови биохимический общетерапевтический (с определением активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, исследованием уровня общего билирубина, связанного (конъюгированного) билирубина, свободного (неконъюгированного) билирубина, альбумина, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение международного нормализованного отношения (МНО)	Да/нет
4	Выполнено определение лабораторного типа лекарственного повреждения печени с расчетом показателя R	Да/нет
5	Выполнена оценка соответствия критериям ЛПП	Да/нет
6	Выполнена отмена подозреваемого ЛС, фитопродукта, БАД за исключением случаев, когда ЛС жизненно необходимо и ему нет адекватной альтернативы (при наличии показаний, отсутствии противопоказаний)	Да/нет
7	Выполнено лечение ацетилцистеином** (пациентам с лекарственным поражением печени, вызванным парацетамолом**)	Да/нет
8	Выполнено лечение #левокарнитином (пациентам с лекарственным поражением печени, вызванным вальпроевой кислотой**)	Да/нет
9	Выполнено лечение преднизолоном** (пациентам с лекарственно-индуцированным аутоиммуноподобным гепатитом)	Да/нет

10	Выполнено назначение диспансерного приема (осмотра, консультации) врача-гастроэнтеролога или врача общей практики (семейного врача) или врача-терапевта	Да/нет
----	---	--------

Список литературы

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019;70(6):1222–1261. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>.
2. 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;77(3):1036–1065. <https://doi.org/10.1002/hep.32689>.
3. Chen M., Suzuki A., Borlak J., Andrade R.J., Lucena M.I. Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors. *J Hepatol.* 2015;63(2):503–514. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.016>.
4. Drug-Induced Liver Injury (DILI): Current Status and Future Directions for Drug Development and the Post-Market Setting, 2020. 160 p. <https://doi.org/10.56759/ojsg8296>.
5. Hoofnagle J.H., Björnsson E.S. Drug-Induced Liver Injury — Types and Phenotypes. *N Engl J Med.* 2019;381(3):264–273. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1816149>.
6. Li M., Wang Y., Lv T.T., Liu J.M., Kong Y.Y., Jia J.D., Zhao X.Y. Mapping the incidence of drug-induced liver injury: A systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis.* 2023;24(5):332–339. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.13205>.
7. Lucena M.I., Sanabria J., García-Cortes M., Stephens C., Andrade R.J. Drug-induced liver injury in older people. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(9):862–874. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30006-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30006-6).
8. Yu S., Li J., He T., Zheng H., Wang S., Sun Y. et al. Age-related differences in drug-induced liver injury: a retrospective single-center study from a large liver disease specialty hospital in China, 2002–2022. *Hepatol Int.* 2024;18(4):1202–1213. <https://doi.org/10.1007/s12072-024-10679-1>.
9. Lucena M.I., Andrade R.J., Kaplowitz N., García-Cortes M., Fernández M.C., Romero-Gomez M. et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology.* 2009;49(6):2001–2009. <https://doi.org/10.1002/hep.22895>.
10. Chalasani N., Björnsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology.* 2010;138(7):2246–2259. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.04.001>.
11. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernández M.C., Pelaez G., Pachkoria K., García-Ruiz E. et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology.* 2005;129(2):512–521. <https://doi.org/10.1016/j.gastro.2005.05.006>.
12. Reuben A., Koch D.G., Lee W.M. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2010;52(6):2065–2076. <https://doi.org/10.1002/hep.23937>.
13. Chalasani N.P., Maddur H., Russo M.W., Wong R.J., Reddy K.R. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(5):878–898. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001259>.
14. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(1):101–131. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>.
15. Daly A.K. Genetics of drug-induced liver injury: Current knowledge and future prospects. *Clin Transl Sci.* 2023;16(1):37–42. <https://doi.org/10.1111/cts.13424>.

16. Cirulli E.T., Nicoletti P., Abramson K., Andrade R.J., Bjornsson E.S., Chalasani N. et al. A Missense Variant in PTPN22 is a Risk Factor for Drug-induced Liver Injury. *Gastroenterology*. 2019;156(6):1707–1716.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.034>.
17. Hautekeete M.L., Horsmans Y., Van Waeyenberge C., Demanet C., Henrion J., Verbist L. et al. HLA association of amoxicillin-clavulanate — induced hepatitis. *Gastroenterology*. 1999;117(5):1181–1186. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(99\)70404-x](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70404-x).
18. Huang Y.S., Chern H.D., Su W.J., Wu J.C., Lai S.L., Yang S.Y. et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology*. 2002;35(4):883–889. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.32102>.
19. Nicoletti P., Devarbhavi H., Goel A., Venkatesan R., Eapen C.E., Grove J.I. et al. Genetic Risk Factors in Drug-Induced Liver Injury Due to Isoniazid-Containing Antituberculosis Drug Regimens. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(4):1125–1135. <https://doi.org/10.1002/cpt.2100>.
20. Hayashi P.H., Rockey D.C., Fontana R.J., Tillmann H.L., Kaplowitz N., Barnhart H.X. et al. Death and liver transplantation within 2 years of onset of drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2017;66(4):1275–1285. <https://doi.org/10.1002/hep.29283>.
21. Andrade R.J., López-Ortega S., López-Vega M.C., Robles M., Cueto I., Lucena M.I. Idiosyncratic drug hepatotoxicity: a 2008 update. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2008;1(2):261–276. <https://doi.org/10.1586/17512433.1.2.261>.
22. Dakhoul L., Ghabril M., Gu J., Navarro V., Chalasani N., Serrano J. Heavy Consumption of Alcohol is Not Associated With Worse Outcomes in Patients With Idiosyncratic Drug-induced Liver Injury Compared to Non-Drinkers. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(5):722–729.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.12.036>.
23. Van Roey G., Goos W., Claessens C., Hoorens A., Verlinden W., Schouten J. Acute grade IV toxic hepatitis due to the e-cigarette. *Acta Gastroenterol Belg*. 2024;87(1):44–47. <https://doi.org/10.51821/87.1.11378>.
24. Liu A., Walter M., Wright P., Bartosik A., Dolciemi D., Elbasir A. et al. Prediction and mechanistic analysis of drug-induced liver injury (DILI) based on chemical structure. *Biol Direct*. 2021;16(1):6. <https://doi.org/10.1186/s13062-020-00285-0>.
25. Zhang H., Ding L., Zou Y., Hu S.Q., Huang H.G., Kong W.B., Zhang J. Predicting drug-induced liver injury in human with Naïve Bayes classifier approach. *J Comput Aided Mol Des*. 2016;30(10):889–898. <https://doi.org/10.1007/s10822-016-9972-6>.
26. Pessayre D., Fromenty B., Berson A., Robin M.A., Lettéron P., Moreau R., Mansouri A. Central role of mitochondria in drug-induced liver injury. *Drug Metab Rev*. 2012;44(1):34–87. <https://doi.org/10.3109/03602532.2011.604086>.
27. Albrecht W., Kappenberg F., Brecklinghaus T., Stoeber R., Marchan R., Zhang M. et al. Prediction of human drug-induced liver injury (DILI) in relation to oral doses and blood concentrations. *Arch Toxicol*. 2019;93(6):1609–1637. <https://doi.org/10.1007/s00204-019-02492-9>.
28. Sandhu N., Navarro V. Drug-Induced Liver Injury in GI Practice. *Hepatol Commun*. 2020;4(5):631–645. <https://doi.org/10.1002/hep4.1503>.
29. Lin J., Li M., Mak W., Shi Y., Zhu X., Tang Z. et al. Applications of In Silico Models to Predict Drug-Induced Liver Injury. *Toxics*. 2022;10(12):788. <https://doi.org/10.3390/toxics10120788>.
30. Lee K.S., Oh S.J., Kim H.M., Lee K.H., Kim S.K. Assessment of reactive metabolites in drug-induced liver injury. *Arch Pharm Res*. 2011;34(11):1879–1886. <https://doi.org/10.1007/s12272-011-1108-x>.
31. Onfiani G., Nascimbeni F., Carubbi F. A case of statin-induced liver injury with positive rechallenge with a second statin. Is there a class effect? *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2021;32(6):1151–1155. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2021-0013>.
32. De Abajo F.J., Montero D., Madurga M., García Rodríguez L.A. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58(1):71–80. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02133.x>.

33. Björnsson E.S., Bergmann O.M., Björnsson H.K., Kvaran R.B., Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1419–1425. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.006>. Epub 2013 Feb 16. PMID: 23419359.
34. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis*. 2002;22(2):145–155. <https://doi.org/10.1055/s-2002-30101>.
35. Low EXS, Zheng Q, Chan E, Lim SG. Drug induced liver injury: East versus West - a systematic review and meta-analysis. *Clin Mol Hepatol*. 2020;26(2):142–154. <https://doi.org/10.3350/cmh.2019.1003>.
36. 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;61(2):135–143. <https://doi.org/10.1007/s00228-004-0888-z>.
37. Idilman R., Bektas M., Cinar K., Toruner M., Cerit E.T., Doganay B. et al. The characteristics and clinical outcome of drug-induced liver injury: a single-center experience. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(6):e128–132. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181c5e9cc>.
38. Licata A. Adverse drug reactions and organ damage: The liver. *Eur J Intern Med*. 2016;28:9–16. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.12.017>.
39. 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;233:190–196. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.01.006>.
40. Wang J., Ma Z., Niu M., Zhu Y., Liang Q., Zhao Y. 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;9(4):457–467. <https://doi.org/10.1007/s11684-015-0417-8>.
41. 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;233:190–196. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.01.006>.
42. Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Кондрашина Э.А., Марченко Н.В., Барановский А.Ю. Лекарственные поражения печени: клинические рекомендации для врачей. СПб., 2017. 116 с.
43. Brennan P.N., Cartlidge P., Manship T., Dillon J.F. Guideline review: EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury (DILI). *Frontline Gastroenterol*. 2021;13(4):332–336. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2021-101886>.
44. 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. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-232-12-5-48>.
45. Mao Y., Ma S., Liu C., Liu X., Su M., Li D. et al. Chinese guideline for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury: an update. *Hepatol Int*. 2024;18(2):384–419. <https://doi.org/10.1007/s12072-023-10633-7>.
46. Kleiner D.E. The pathology of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*. 2009;29(4):364–372. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1240005>.
47. Kleiner D.E., Chalasani N.P., Lee W.M., Fontana R.J., Bonkovsky H.L., Watkins P.B. et al. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology*. 2014;59(2):661–670. <https://doi.org/10.1002/hep.26709>.
48. Zhang X., Ouyang J., Thung S.N. Histopathologic manifestations of drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2013;17(4):547–564. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2013.07.004>.
49. Bonkovsky H.L., Kleiner D.E., Gu J., Odin J.A., Russo M.W., Navarro V.M. et al. Clinical presentations and outcomes of bile duct loss caused by drugs and herbal and dietary supplements. *Hepatology*;65(4):1267–1277. <https://doi.org/10.1002/hep.28967>.

50. Rabinowich L., Shibolet O. Drug Induced Steatohepatitis: An Uncommon Culprit of a Common Disease. *Biomed Res Int.* 2015;168905. <https://doi.org/10.1155/2015/168905>.
51. Goodman Z.D. Drug hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2002;6(2):381–397. [https://doi.org/10.1016/s1089-3261\(02\)00011-9](https://doi.org/10.1016/s1089-3261(02)00011-9).
52. Lu H.C., González I.A., Byrnes K. Ground-glass hepatocellular inclusions are associated with polypharmacy. *Ann Diagn Pathol.* 2021;52:151740. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2021.151740>.
53. Bessone F., Dirchwolf M., Rodil M.A., Razori M.V., Roma M.G. Review article: drug-induced liver injury in the context of nonalcoholic fatty liver disease — a physiopathological and clinical integrated view. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(9):892–913. <https://doi.org/10.1111/apt.14952>.
54. Kleiner D.E. Liver histology in the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2014;4(1):12–16. <https://doi.org/10.1002/cld.371>.
55. Björnsson E., Kalaitzakis E., Olsson R. The impact of eosinophilia and hepatic necrosis on prognosis in patients with drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(12):1411–1421. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03330.x>.
56. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J., Larrey D., Molokhia M., Takikawa H. et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(6):806–815. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.58>.
57. Fontana R.J., Seeff L.B., Andrade R.J., Björnsson E., Day C.P., Serrano J., Hoofnagle J.H. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology.* 2010;52(2):730–742. <https://doi.org/10.1002/hep.23696>.
58. Andrade R.J., Aithal G.P., de Boer Y.S., Liberal R., Gerbes A., Regev A. et al. Nomenclature, diagnosis and management of drug-induced autoimmune-like hepatitis (DI-ALH): An expert opinion meeting report. *J Hepatol.* 2023;79(3):853–866. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.033>.
59. García-Cortés M., Ortega-Alonso A., Matilla-Cabello G., Medina-Cáliz I., Castiella A., Conde I. et al. Clinical presentation, causative drugs and outcome of patients with autoimmune features in two prospective DILI registries. *Liver Int.* 2023;43(8):1749–1760. <https://doi.org/10.1111/liv.15623>.
60. Björnsson E., Talwalkar J., Treeprasertsuk S., Kamath P.S., Takahashi N., Sanderson S. et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology.* 2010;51(6):2040–2048. <https://doi.org/10.1002/hep.23588>.
61. De Boer Y.S., Kosinski A.S., Urban T.J., Zhao Z., Long N., Chalasani N. et al. Features of Autoimmune Hepatitis in Patients with Drug-induced Liver Injury. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(1):103–112.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.05.043>.
62. Licata A., Maida M., Cabibi D., Butera G., Macaluso F.S., Alessi N. et al. Clinical features and outcomes of patients with drug-induced autoimmune hepatitis: a retrospective cohort study. *Dig Liver Dis.* 2014;46(12):1116–1120. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.08.040>.
63. Perdices E.V., Medina-Cáliz I., Hernando S., Ortega A., Martín-Ocaña F., Navarro J.M. et al. Hepatotoxicity associated with statin use: analysis of the cases included in the Spanish Hepatotoxicity Registry. *Rev Esp Enferm Dig.* 2014;106(4):246–254.
64. Björnsson E.S., Medina-Caliz I., Andrade R.J., Lucena M.I. Setting up criteria for drug-induced autoimmune-like hepatitis through a systematic analysis of published reports. *Hepatol Commun.* 2022;6(8):1895–1909. <https://doi.org/10.1002/hep4.1959>.
65. Codoni G., Kirchner T., Engel B., Villamil A.M., Efe C., Stattermayer A.F. et al. Histological and serological features of acute liver injury after SARS-CoV-2 vaccination. *JHEP Rep.* 2023;5(1):100605. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100605>.
<https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100605>.

66. Xu Z., Qi G., Liu X., Li Z., Zhang A., Ma J., Li Z. Hepatotoxicity in immune checkpoint inhibitors: A pharmacovigilance study from 2014-2021. *PLoS ONE*. 2023;18(3):e0281983. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281983>.
67. Lohse A.W., Sebode M., Bhathal P.S., Clouston A.D., Dienes H.P., Jain D. et al. Consensus recommendations for histological criteria of autoimmune hepatitis from the international AIH pathology group: results of a workshop on AIH histology hosted by the European reference network on hepatological diseases and the European society of pathology: results of a workshop on AIH histology hosted by the European reference network on hepatological diseases and the European society of pathology. *Liver Int*. 2022;42(5):1058–1069. <https://doi.org/10.1111/liv.15217>.
68. García-Cortés M., Pinazo-Bandera J.M., Lucena M.I., Andrade R.J. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2024;23(1):e0172. <https://doi.org/10.1097/CLD.0000000000000172>.
69. Calle A.M., Aguirre N., Ardila J.C., Cardona Villa R. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organ J*. 2023;16(3):100673. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100673>.
70. Kardaun S.H., Sekula P., Valeyrie-Allanore L., Liss Y., Chu C.Y., Creamer D. et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol*. 2013;169(5):1071–1080. <https://doi.org/10.1111/bjd.12501>.
71. De A., Rajagopalan M., Sarda A., Das S., Biswas P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: An Update and Review of Recent Literature. *Indian J Dermatol*. 2018;63(1):30–40. https://doi.org/10.4103/ijd.IJD_582_17.
72. Choudhary S., McLeod M., Torchia D., Romanelli P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2013;6(6):31–37.
73. Alphonse B., Komanya F., Magitta N.F., Deodatus S., Sindato E. Amoxicillin-induced DRESS syndrome without eosinophilia. *Clin Case Rep*. 2024;12(8):e9333. <https://doi.org/10.1002/ccr3.9333>.
74. Chen Y.C., Chang C.Y., Cho Y.T., Chiu H.C., Chu C.Y. Long-term sequelae of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective cohort study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(3):459–465. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.08.009>.
75. Takinami M., Ono A., Kawabata T., Mamesaya N., Kobayashi H., Omori S. et al. Comparison of clinical features between immune-related sclerosing cholangitis and hepatitis. *Invest New Drugs*. 2021;39(6):1716–1723. <https://doi.org/10.1007/s10637-021-01136-z>.
76. Tew A., Khoja L., Pallan L., Steven N. Management of immune-related hepatitis in patients being treated with checkpoint inhibitors for metastatic melanoma, a review and case series. *J Oncol Pharm Pract*. 2023;29(5):1163–1171. <https://doi.org/10.1177/10781552221103548>.
77. Onoyama T., Takeda Y., Yamashita T., Hamamoto W., Sakamoto Y., Koda H. et al. Programmed cell death-1 inhibitor-related sclerosing cholangitis: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2020;26(3):353–365. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i3.353>.
78. Sundaram V., Björnsson E.S. Drug-induced cholestasis. *Hepatol Commun*. 2017;1(8):726–735. <https://doi.org/10.1002/hep4.1088>.
79. Gudnason H.O., Björnsson H.K., Gardarsdottir M., Thorisson H.M., Olafsson S. et al. Secondary sclerosing cholangitis in patients with drug-induced liver injury. *Dig Liver Dis*. 2015;47(6):502–507. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.03.002>.
80. Björnsson E.S., Devarbhavi H.C. Drug-induced cholestatic liver diseases. *Hepatology*. 2024. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000001052>.
81. Bessone F., Hernández N., Tanno M., Roma M.G. Drug-Induced Vanishing Bile Duct Syndrome: From Pathogenesis to Diagnosis and Therapeutics. *Semin Liver Dis*. 2021;41(3):331–348. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1729972>.

82. Visentin M., Lenggenhager D., Gai Z., Kullak-Ublick G.A. Drug-induced bile duct injury. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864(4 Pt B):1498–1506. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.08.033>.
83. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>.
84. Stevenson H.L., Prats M.M., Sasatomi E. Chemotherapy-induced Sinusoidal Injury (CSI) score: a novel histologic assessment of chemotherapy-related hepatic sinusoidal injury in patients with colorectal liver metastasis. *BMC Cancer.* 2017;17(1):35. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2998-2>.
85. Overman M.J., Maru D.M., Charnsangavej C., Loyer E.M., Wang H., Pathak P. et al. Oxaliplatin-mediated increase in spleen size as a biomarker for the development of hepatic sinusoidal injury. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):2549–2555. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.5701>.
86. Morioka D., Izumisawa Y., Yamaguchi K., Sato K., Komiyama S., Nakagawa K. et al. Surgical intervention for portal hypertension caused by oxaliplatin-based chemotherapy: a case report and a review of literature regarding radiological and/or surgical interventions for oxaliplatin-associated portal hypertension. *Clin J Gastroenterol.* 2020;13(5):799–805. <https://doi.org/10.1007/s12328-020-01157-w>.
87. Lee W.M. Drug-induced acute liver failure. *Clin Liver Dis.* 2013;17(4):575–586. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2013.07.001>.
88. Tujios S., Stravitz R.T., Lee W.M. Management of Acute Liver Failure: Update 2022. *Semin Liver Dis.* 2022;42(3):362–378. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1755274>.
89. Burt A.D., Ferrell L.D., Hübscher S.G., Portmann B.C. MacSween's Pathology of the Liver. 6th ed. Churchill Livingstone, 2012, pp. 645–760.
90. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., Алексеенко С.А., Арямкина О.Л., Бакулин И.Г. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;174(2):29–54. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54>.
91. Calderon R.M., Cubeddu L.X., Goldberg R.B., Schiff E.R. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(4):349–356. <https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0365>.
92. Bessone F., Hernandez N., Tagle M., Arrese M., Parana R., Méndez-Sánchez N. et al. Drug-induced liver injury: A management position paper from the Latin American Association for Study of the liver. *Ann Hepatol.* 2021;24:100321. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100321>.
93. Ghabril M., Vuppalanchi R., Chalasani N. Drug-Induced Liver Injury in Patients With Chronic Liver Disease. *Liver Int.* 2025;45(3):e70019. <https://doi.org/10.1111/liv.70019>.
94. Chalasani N., Bonkovsky H.L., Fontana R., Lee W., Stolz A., Talwalkar J. et al. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology.* 2015;148(7):1340–1352.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.03.006>.
95. Stephens C., Robles-Diaz M., Medina-Caliz I., Garcia-Cortes M., Ortega-Alonso A., Sanabria-Cabrera J. et al. Comprehensive analysis and insights gained from long-term experience of the Spanish DILI Registry. *J Hepatol.* 2021;75(1):86–97. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.029>.
96. Fontana R.J., Watkins P.B., Bonkovsky H.L., Chalasani N., Davern T., Serrano J. et al. Drug-induced liver injury network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct. *Drug Saf.* 2009;32(1):55–68. <https://doi.org/10.2165/00002018-200932010-00005>.
97. De La Guerra R., Daniel T., Adewuyi O., Babich M. Drug-Induced Liver Injury (DILI): A Practical Review. *Pract Gastroenterol.* 2024;(17):16–25. Available at: <https://practicalgastro.com/wp-content/uploads/2025/01/Babich-December-2024.pdf>.
98. Crabb D.W., Bataller R., Chalasani N.P., Kamath P.S., Lucey M., Mathurin P. et al. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic

- Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. *Gastroenterology*. 2016;150(4):785–790. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.042>.
99. Ивашкин В.Т., Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Деева Т.А., Драпкина О.М., Еремина Е.Ю. и др. Алкогольная болезнь печени: клинические рекомендации. М., 2024. 78 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/711_2.
100. Hayashi P.H., Rockey D.C., Fontana R.J., Tillmann H.L., Kaplowitz N., Barnhart H.X. et al. Death and liver transplantation within 2 years of onset of drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2017;66(4):1275–1285. <https://doi.org/10.1002/hep.29283>.
101. Martinez-Cabrales S.A., Shear N.H., Gonzalez-Moreno E.I. Liver involvement in the drug reaction, eosinophilia, and systemic symptoms syndrome. *World J Clin Cases*. 2019;7(6):705–716. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i6.705>.
102. Kroshinsky D., Cardones A.R.G., Blumenthal K.G. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. *N Engl J Med*. 2024;391(23):2242–2254. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2204547>.
103. Kano Y., Ishida T., Hirahara K., Shiohara T. Visceral involvements and long-term sequelae in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Med Clin North Am*. 2010;94(4):743–759. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2010.03.004>.
104. Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: Clinical pattern, diagnostics and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7(2):142–160. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2008.06878.x>.
105. Fu S., Wu D., Jiang W., Li J., Long J., Jia C., Zhou T. Molecular Biomarkers in Drug-Induced Liver Injury: Challenges and Future Perspectives. *Front Pharmacol*. 2020;10:1667. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01667>.
106. Clarke J.I., Dear J.W., Antoine D.J. Recent advances in biomarkers and therapeutic interventions for hepatic drug safety — false dawn or new horizon? *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(5):625–634. <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1160057>.
107. Senior J.R. Can rechallenge be done safely after mild or moderate drug-induced liver injury? *Hepatology*. 2016;63(3):691–693. <https://doi.org/10.1002/hep.28353>.
108. Tajima S., Yamamoto N., Masuda S. Clinical prospects of biomarkers for the early detection and/or prediction of organ injury associated with pharmacotherapy. *Biochem Pharmacol*. 2019;170:113664. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.113664>.
109. Danan G., Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs. Part I: a novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(11):1323–1330. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(93\)90101-6](https://doi.org/10.1016/0895-4356(93)90101-6).
110. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol*. 1990;11(2):272–276. [https://doi.org/10.1016/0168-8278\(90\)90124-a](https://doi.org/10.1016/0168-8278(90)90124-a).
111. Benichou C., Danan G., Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs. Part II: an original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(11):1331–1336. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(93\)90102-7](https://doi.org/10.1016/0895-4356(93)90102-7).
112. Gazzin S., Masutti F., Vitek L., Tiribelli C. The molecular basis of jaundice: An old symptom revisited. *Liver Int*. 2017;37(8):1094–1102. <https://doi.org/10.1111/liv.13351>.
113. Agarwal V.K., McHutchison J.G., Hoofnagle J.H. Important elements for the diagnosis of drug-induced liver injury. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(5):463–470. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.02.008>.
114. Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Райхельсон К.Л., Ивашкин К.В., Бацких С.Н., Александрова Е.Н. и др. Диагностика и лечение пациентов с аутоиммунным гепатитом (соглашение специалистов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(6):100–119. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-6-100-119>.

115. Tan E.M., Feltkamp T.E., Smolen J.S., Butcher B., Dawkins R., Fritzler M.J. et al. Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum.* 1997;40(9):1601–1611. <https://doi.org/10.1002/art.1780400909>.
116. Ahmad J., Reddy K.R., Tillmann H.L., Hayashi P.H., Chalasani N., Fontana R.J. et al. Importance of Hepatitis C Virus RNA Testing in Patients with Suspected Drug-Induced Liver Injury. *Dig Dis Sci.* 2019;64(9):2645–2652. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05591-w>.
117. Grewal P., Ahmad J. Beware of HCV and HEV in Patients with Suspected Drug-Induced Liver Injury. *Curr Hepatol Rep.* 2018;17(3):270–275. <https://doi.org/10.1007/s11901-018-0410-1>.
118. Fontana R.J., Engle R.E., Hayashi P.H., Gu J., Kleiner D.E., Nguyen H. et al. Incidence of Hepatitis E Infection in American Patients With Suspected Drug-Induced Liver Injury Is Low and Declining: The DILIN Prospective Study. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(9):1462–1470. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001869>.
119. Davern T.J., Chalasani N., Fontana R.J., Hayashi P.H., Protiva P., Kleiner D.E. et al. Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology.* 2011;141(5):1665–1672. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.051>.
120. European Association for the Study of the Liver. EASL-ERN Clinical Practice Guidelines on Wilson's disease. *J Hepatol.* 2025;82(4):690–728. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.11.007>.
121. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *J Hepatol.* 2022;77(2):479–502. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.033>.
122. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017;67(1):145–172. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>.
123. Hu S., Zhao F., Wang Q., Chen W.X. The accuracy of the anti-mitochondrial antibody and the M2 subtype test for diagnosis of primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(11):1533–1542. <https://doi.org/10.1515/cclm-2013-0926>.
124. Damoiseaux J., Andrade L.E.C., Carballo O.G., Conrad K., Francescantonio P.L.C., Fritzler M.J. et al. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(7):879–889. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214436>.
125. Mittal V., Muralee S., Tampi R.R. Valproic Acid-induced hyperammonemia in the elderly: a review of the literature. *Case Rep Med.* 2009:802121. <https://doi.org/10.1155/2009/802121>.
126. Shakerdi L., Ryan A. Drug-induced hyperammonaemia. *J Clin Pathol.* 2023;76(8):501–509. <https://doi.org/10.1136/jcp-2022-208644>.
127. Balcerac A., Bihan K., Lebrun-Vignes B., Thabut D., Salem J.E., Weiss N. Drug-associated hyperammonaemia: a Bayesian analysis of the WHO Pharmacovigilance Database. *Ann Intensive Care.* 2022;12(1):55. <https://doi.org/10.1186/s13613-022-01026-4>.
128. Надинская М.Ю., Маевская М.В., Бакулин И.Г., Бессонова Е.Н., Буеверов А.О., Жаркова М.С. и др. Диагностическое и прогностическое значение гипераммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией (соглашение специалистов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2024;34(1):85–100. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100>.
129. Vakrinou A., Murphy E., Sisodiya S.M., Vivekananda U., Balestrini S. Risk factors and outcome of hyperammonaemia in people with epilepsy. *J Neurol.* 2022;269(12):6395–6405. <https://doi.org/10.1007/s00415-022-11304-7>.
130. Meier C., Burns K., Manolikos C., Fatovich D., Bell D.A. Hyperammonaemia: review of the pathophysiology, aetiology and investigation. *Pathology.* 2024;56(6):763–772. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2024.06.002>.
131. Aitkenhead H. UK National audit of the measurement of ammonia. *Ann Clin Biochem.* 2023;60(2):117–125. <https://doi.org/10.1177/00045632231152085>.

132. National Metabolic Biochemistry Network. Guidelines for the investigation of hyperammonaemia. 2023. Available at: <https://metbio.net/wp-content/uploads/MetBio-Guideline-PERE918546-10-12-2018.pdf>.
133. Ahmad J., Rossi S., Rodgers S.K., Ghabril M., Fontana R.J., Stolz A. et al. Sclerosing Cholangitis-Like Changes on Magnetic Resonance Cholangiography in Patients With Drug Induced Liver Injury. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(4):789–790. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.06.035>.
134. Grewal P., Ahmad J. Bile Duct Injury due to Drug Induced Liver Injury. *Curr Hepatol Rep.* 2019;18(3):269–273. <https://doi.org/10.1007/s11901-019-00474-0>.
135. De Castro V.L., Moura E.G., Chaves D.M., Bernardo W.M., Matuguma S.E., Artifon E.L. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography in suspected choledocholithiasis: A systematic review. *Endosc Ultrasound.* 2016;5(2):118–128. <https://doi.org/10.4103/2303-9027.180476>.
136. Ahmed T., Ahmad J. Recent advances in the diagnosis of drug-induced liver injury. *World J Hepatol.* 2024;16(2):186–192. <https://doi.org/10.4254/wjh.v16.i2.186>.
137. Larrey D., Meunier L., Valla D., Hillaire S., Hernandez-Gea V., Dutheil D. et al. Drug induced liver injury and vascular liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020;44(4):471–479. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.03.020>.
138. Del Carmen Manzano-Robleda M., Barranco-Fragoso B., Uribe M., Méndez-Sánchez N. Portal vein thrombosis: what is new? *Ann Hepatol.* 2015;14(1):20–27.
139. Park S.H., Choe J.Y., Kim S.K. Assessment of liver fibrosis by transient elastography in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Joint Bone Spine.* 2010;77(6):588–592. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.02.024>.
140. Berends M.A., Snoek J., de Jong E.M., Van Krieken J.H., de Knecht R.J., van Oijen M.G. et al. Biochemical and biophysical assessment of MTX-induced liver fibrosis in psoriasis patients: Fibrotest predicts the presence and Fibroscan predicts the absence of significant liver fibrosis. *Liver Int.* 2007;27(5):639–645. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2007.01489.x>.
141. Crespo G., Fernández-Varo G., Mariño Z., Casals G., Miquel R., Martínez S.M. et al. ARFI, FibroScan, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: a prospective study. *J Hepatol.* 2012;57(2):281–287. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.03.016>.
142. Atallah E., Grove J.I., Crooks C., Burden-Teh E., Abhishek A., Moreea S. et al. Risk of liver fibrosis associated with long-term methotrexate therapy may be overestimated. *J Hepatol.* 2023;78(5):989–997. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.12.034>.
143. Özkan S.G., Pata C., Şekuri A., Çınar Y., Özkan H.A. Transient elastography of liver: Could it be a guide for diagnosis and management strategy in hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome)? *Transfus Apher Sci.* 2022;61(1):103370. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2022.103370>.
144. Ahmad J., Barnhart H.X., Bonacini M., Ghabril M., Hayashi P.H., Odin J.A. et al. Value of liver biopsy in the diagnosis of drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2022;76(5):1070–1078. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.043>.
145. Chalasani N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L., Navarro V.J., Lee W.M., Fontana R.J. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(7):950–966. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.131>.
146. Kleiner D.E. Role of liver biopsy in the management of idiosyncratic DILI. *Liver Int.* 2025;45(3):e16097. <https://doi.org/10.1111/liv.16097>.
147. Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: The Update. *Int J Mol Sci.* 2015;17(1):14. <https://doi.org/10.3390/ijms17010014>.
148. García-Cortés M., Stephens C., Lucena M.I., Fernández-Castañer A., Andrade R.J. Causality assessment methods in drug induced liver injury: Strengths and weaknesses. *J Hepatol.* 2011;55(3):683–691. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.02.007>.

149. Teschke R., Wolff A., Frenzel C., Schwarzenboeck A., Schulze J., Eickhoff A. Drug and herb induced liver injury: Council for International Organizations of Medical Sciences scale for causality assessment. *World J Hepatol.* 2014;6(1):17–32. <https://doi.org/10.4254/wjh.v6.i1.17>.
150. Teschke R., Eickhoff A., Schulze J. Drug- and herb-induced liver injury in clinical and translational hepatology: Causality assessment methods, quo vadis? *J Clin Transl Hepatol.* 2013;1(1):59–74. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2013.D002X>.
151. Hayashi P.H., Lucena M.I., Fontana R.J., Bjornsson E.S., Aithal G.P., Barnhart H. et al. A revised electronic version of RUCAM for the diagnosis of DILI. *Hepatology.* 2022;76(1):18–31. <https://doi.org/10.1002/hep.32327>.
152. Zhao X., Wang Y., Lai R., Wang X., Yu Y., Li M. et al. Validation of the revised electronic version of RUCAM for diagnosis of DILI in Chinese patients. *Hepatol Commun.* 2024;8(4):e0235. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000235>.
153. Hayashi P.H., Fontana R.J. Clinical features, diagnosis and natural history of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis.* 2014;34(2):134–144. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1375955>.
154. Lucena M., Camargo R., Andrade R.J., Perez-Sanchez C.J., De LaCuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology.* 2001;33(1):123–130. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.20645>.
155. Takikawa H., Takamori Y., Kumagi T., Onji M., Watanabe M., Shibuya A. et al. Assessment of 287 Japanese cases of drug induced liver injury by the diagnostic scale of the international consensus meeting. *Hepatol Res.* 2003;27(3):192–195. [https://doi.org/10.1016/s1386-6346\(03\)00232-8](https://doi.org/10.1016/s1386-6346(03)00232-8).
156. Teschke R., Danan G. Worldwide use of RUCAM for causality assessment in 81,856 idiosyncratic DILI and 14,029 HILI cases published 1993 — mid 2020: a comprehensive analysis. *Medicines (Basel).* 2020;7(10):62. <https://doi.org/10.3390/medicines7100062>.
157. Teschke R., Frenzel C., Schulze J., Eickhoff A. Herbal hepatotoxicity: challenges and pitfalls of causality assessment methods. *World J Gastroenterol.* 2013;19(19):2864–2882. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i19.2864>.
158. Fontana R.J., Avigan M.I., Janssen H.L.A., Regev A., Mishra P., Gaggar A. et al. Liver safety assessment in clinical trials of new agents for chronic hepatitis B. *J Viral Hep.* 2020;27(2):96–109. <https://doi.org/10.1111/jvh.13223>.
159. Regev A., Seeff L.B., Merz M., Ormarsdottir S., Aithal G.P., Gallivan J. et al. Causality assessment for suspected DILI during clinical phases of drug development. *Drug Saf.* 2014;37(Suppl. 1):S47–56. <https://doi.org/10.1007/s40264-014-0185-4>.
160. Rochon J., Protiva P., Seeff L.B., Fontana R.J., Liangpunsakul S., Watkins P.B. et al. Reliability of the Roussel Uclaf causality assessment method for assessing causality in drug-induced liver injury. *Hepatology.* 2008;48(4):1175–1183. <https://doi.org/10.1002/hep.22442>.
161. Thakkar S., Li T., Liu Z., Wu L., Roberts R., Tong W. Drug-induced liver injury severity and toxicity (DILIST): binary classification of 1279 drugs by human hepatotoxicity. *Drug Discov Today.* 2020;25(1):201–208. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.09.022>.
162. Björnsson H.K., Björnsson E.S. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. *Eur J Intern Med.* 2022;97:26–31. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.10.035>.
163. Tillmann H.L., Suzuki A., Barnhart H.X., Serrano J., Rockey D.C. Tools for causality assessment in drug-induced liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019;35(3):183–190. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000526>.
164. Hayashi P.H., Barnhart H.X., Fontana R.J., Chalasani N., Davern T.J., Talwalkar J.A. et al. Reliability of causality assessment for drug, herbal and dietary supplement hepatotoxicity in the drug-induced liver injury network (DILIN). *Liver Int.* 2015;35(5):1623–1632. <https://doi.org/10.1111/liv.12540>.
165. Zeng G., Eslick G.D., Weltman M. Systematic review and meta-analysis: Comparing hepatocellular and cholestatic patterns of drug-induced liver injury. *ILIVER.* 2023;2(2):122–129. <https://doi.org/10.1016/j.iliver.2023.05.002>.

166. Fontana R.J., Hayashi P.H., Gu J., Reddy K.R., Barnhart H., Watkins P.B. et al. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. *Gastroenterology*. 2014;147(1):96–108.e4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.045>.
167. Ghabril M., Gu J., Yoder L., Corbitto L., Ringel A., Beyer C.D. et al. Development and Validation of a Model Consisting of Comorbidity Burden to Calculate Risk of Death Within 6 Months for Patients With Suspected Drug-Induced Liver Injury. *Gastroenterology*. 2019;157(5):1245–1252.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.006>.
168. Chalasani N., Fontana R.J., Bonkovsky H.L., Watkins P.B., Davern T., Serrano J. et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*. 2008;135(6):1924–1934. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.09.011>.
169. Björnsson E., Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology*. 2005;42(2):481–489. <https://doi.org/10.1002/hep.20800>.
170. Zimmerman H.J. *Hepatotoxicity: The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver*. New York: Appleton-Century-Crofts; 1978, pp. 351–355.
171. Jiménez M., Rodrigo L., Romero-Gomez M., Navarro J.M., Planas R., Costa J. et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005;129(2):512–521. <https://doi.org/10.1016/j.gastro.2005.05.006>.
172. Lo Re V. 3rd, Haynes K., Forde K.A., Goldberg D.S., Lewis J.D., Carbonari D.M. et al. Risk of Acute Liver Failure in Patients With Drug-Induced Liver Injury: Evaluation of Hy's Law and a New Prognostic Model. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(13):2360–2368. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.06.020>.
173. Robles-Diaz M., Lucena M.I., Kaplowitz N., Stephens C., Medina-Cáliz I., González-Jimenez A. et al. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2014;147(1):109–118.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.050>.
174. Wang Y., Zou C.L., Zhang J., Qiu L.X., Huang Y.F., Zhao X.Y. et al. Development and validation of a novel model to predict liver-related mortality in patients with idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2023;22(6):584–593. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2023.06.002>.
175. Xiong X., Xu Q., Wang B. A retrospective study to evaluate Hy's Law, DrILTox ALF score, Robles-Diaz model, and a new logistic regression model for predicting acute liver failure in Chinese patients with drug-induced liver injury. *Expert Opin Drug Saf*. 2024;23(2):207–211. <https://doi.org/10.1080/14740338.2023.2195624>.
176. Han L., Huang A., Chen J., Teng G., Sun Y., Chang B. et al. Clinical characteristics and prognosis of non-APAP drug-induced acute liver failure: a large multicenter cohort study. *Hepatol Int*. 2024;18(1):225–237. <https://doi.org/10.1007/s12072-023-10541-w>.
177. Ghabril M., Gu J., Yoder L., Corbitto L., Ringel A., Beyer C.D. et al. Development and Validation of a Model Consisting of Comorbidity Burden to Calculate Risk of Death Within 6 Months for Patients With Suspected Drug-Induced Liver Injury. *Gastroenterology*. 2019;157(5):1245–1252.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.006>.
178. Wang Y., Zou C., Wee A., Liu J., Ma Z., Guo T. et al. Comparison of the prognostic models for mortality in idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatol Int*. 2023;17(2):488–498. <https://doi.org/10.1007/s12072-022-10405-9>.
179. McPhail M.J., Farne H., Senvar N., Wendon J.A., Bernal W. Ability of King's College Criteria and Model for End-Stage Liver Disease Scores to Predict Mortality of Patients With Acute Liver Failure: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(4):516–525.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.10.007>.

180. Koch D.G., Tillman H., Durkalski V., Lee W.M., Reuben A. Development of a Model to Predict Transplant-free Survival of Patients With Acute Liver Failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(8):1199–1206.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.03.046>.
181. Stravitz R.T., Lee W.M. Acute liver failure. *Lancet*. 2019;394(10201):869–881. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31894-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31894-X).
182. O’Grady J.G., Alexander G.J., Hayllar K.M., Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989;97(2):439–445. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(89\)90081-4](https://doi.org/10.1016/0016-5085(89)90081-4).
183. Panackel C., Raja K., Fawas M., Jacob M. Prognostic models in acute liver failure-historic evolution and newer updates “prognostic models in acute liver failure”. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2024;73:101957. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2024.101957>.
184. McPhail M.J., Wendon J.A., Bernal W. Meta-analysis of performance of Kings’s College Hospital Criteria in prediction of outcome in non-paracetamol-induced acute liver failure. *J Hepatol*. 2010;53(3):492–499. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.03.023>.
185. Devarbhavi H., Patil M., Reddy V.V., Singh R., Joseph T., Ganga D. Drug-induced acute liver failure in children and adults: Results of a single-centre study of 128 patients. *Liver Int*. 2018;38(7):1322–1329. <https://doi.org/10.1111/liv.13662>.
186. Church R.J., Kullak-Ublick G.A., Aubrecht J., Bonkovsky H.L., Chalasani N., Fontana R.J. et al. Candidate biomarkers for the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury: An international collaborative effort. *Hepatology*. 2019;69(2):760–773. <https://doi.org/10.1002/hep.29802>.
187. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., Алексеенко С.А., Арямкина О.Л., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барановский А.Ю., Бондаренко О.А., Варганова А.Н., Волкова Т.В., Вологжанина Л.Г., Волчегорский И.А., Демичева Т.П., Долгушина А.И., Маев И.В., Минушкин О.Н., Райхельсон К.Л., Смирнова Е.Н., Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;174(2):29–54. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54>.
188. M’Kada H., Perazzo H., Munteanu M., Ngo Y., Ramanujam N., Fautrel B. et al. Real time identification of drug-induced liver injury (DILI) through daily screening of ALT results: a prospective pilot cohort study. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e42418. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042418>.
189. Lewis J.H. ‘Hy’s law,’ the ‘Rezulin Rule,’ and other predictors of severe drug-induced hepatotoxicity: putting risk-benefit into perspective. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(4):221–229. <https://doi.org/10.1002/pds.1209>.
190. Dara L., Liu Z.X., Kaplowitz N. Mechanisms of adaptation and progression in idiosyncratic drug induced liver injury, clinical implications. *Liver Int*. 2016;36(2):158–165. <https://doi.org/10.1111/liv.12988>.
191. Pratt D.S., Kaplan M.M. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med*. 2000;342(17):1266–1271. <https://doi.org/10.1056/nejm200004273421707>.
192. Lewis J.H. The adaptive response (drug tolerance) helps to prevent drug-induced liver injury. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2012;8(5):333–336.
193. Singhal R., Harrill A.H., Menguy-Vacheron F., Jayyosi Z., Benzerdjeb H., Watkins P.B. Benign elevations in serum aminotransferases and biomarkers of hepatotoxicity in healthy volunteers treated with cholestyramine. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:42. <https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-42>.
194. FDA. Clinical white paper. 2000. Available at: <http://www.fda.gov/cder/livertox/clinical.pdf>.
195. Arora N., Goldhaber S.Z. Anticoagulants and transaminase elevation. *Circulation*. 2006;113(15):e698–702. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.603100>.

196. Lewis J.H., Khaldoyanidi S.K., Britten C.D., Wei A.H., Subklewe M. Clinical Significance of Transient Asymptomatic Elevations in Aminotransferase (TAEAT) in Oncology. *Am J Clin Oncol.* 2022;45(8):352–365. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000932>.
197. FDA. Guidance for industry: drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. 2009. Available at: <https://www.fda.gov/media/116737/download>.
198. Ткаченко П.Е., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Гепатотоксичность. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли. 2024;14(3s2):83–96. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-05>.
199. Viganò M., La Milia M., Grassini M.V., Pugliese N., De Giorgio M., Fagioli S. Hepatotoxicity of Small Molecule Protein Kinase Inhibitors for Cancer. *Cancers.* 2023;15(6):1766. <https://doi.org/10.3390/cancers15061766>.
200. Минздрав РФ. Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС). Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru>.
201. Минздрав РФ. Рубрикатор клинических рекомендаций. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/>.
202. Cunningham M., Gupta R., Butler M. Checkpoint inhibitor hepatotoxicity: pathogenesis and management. *Hepatology.* 2024;79(1):198–212. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000045>.
203. Peeraphatdit T.B., Wang J., Odenwald M.A., Hu S., Hart J., Charlton M.R. Hepatotoxicity From Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Management Recommendation. *Hepatology.* 2020;72(1):315–329. <https://doi.org/10.1002/hep.31227>.
204. Huffman B.M., Kottschade L.A., Kamath P.S., Markovic S.N. Hepatotoxicity After Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Melanoma: Natural Progression and Management. *Am J Clin Oncol.* 2018;41(8):760–765. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000374>.
205. Riveiro-Barciela M., Barreira-Díaz A., Callejo-Pérez A., Muñoz-Couselo E., Díaz-Mejía N., Díaz-González Á. et al. Retreatment With Immune Checkpoint Inhibitors After a Severe Immune-Related Hepatitis: Results From a Prospective Multicenter Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(3):732–740. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.03.050>.
206. Licata A., Minissale M.G., Stankevičiūtė S., Sanabria-Cabrera J., Lucena M.I., Andrade R.J., Almasio P.L. N-Acetylcysteine for Preventing Acetaminophen-Induced Liver Injury: A Comprehensive Review. *Front Pharmacol.* 2022;13:828565. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.828565>.
207. Stine J.G., Lewis J.H. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;10(4):517–536. <https://doi.org/10.1586/17474124.2016.1127756>.
208. Woodhead J.L., Howell B.A., Yang Y., Harrill A.H., Clewell H.J. 3rd, Andersen M.E. et al. An analysis of N-acetylcysteine treatment for acetaminophen overdose using a systems model of drug-induced liver injury. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;342(2):529–540. <https://doi.org/10.1124/jpet.112.192930>.
209. Chen Y., Johansson E., Yang Y., Miller M.L., Shen D., Orlicky D.J. et al. Oral N-acetylcysteine rescues lethality of hepatocyte-specific Gclc-knockout mice, providing a model for hepatic cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;53(6):1085–1094. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.05.028>.
210. González R., Ferrín G., Hidalgo A.B., Ranchal I., López-Cillero P., Santos-González M. et al. N-acetylcysteine, coenzyme Q10 and superoxide dismutase mimetic prevent mitochondrial cell dysfunction and cell death induced by d-galactosamine in primary culture of human hepatocytes. *Chem Biol Interact.* 2009;181(1):95–106. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2009.06.003>.
211. Jin X., Wang L., Wu H.S., Zhang L., Wang C.Y., Tian Y., Zhang J.H. N-acetylcysteine inhibits activation of toll-like receptor 2 and 4 gene expression in the liver and lung after partial hepatic ischemia-reperfusion injury in mice. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2007;6(3):284–289.
212. Popescu M., Bratu A., Agapie M., Borjog T., Jafal M., Sima R.M., Orban C. The Use and Potential Benefits of N-Acetylcysteine in Non-Acetaminophen Acute Liver Failure: An Etiology-Based Review. *Biomedicines.* 2024;12(3):676. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030676>.

213. Chiew A.L., Reith D., Pomerleau A., Wong A., Isoardi K.Z., Soderstrom J., Buckley N.A. Updated guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand. *Med J Aust.* 2020;212(4):175–183. <https://doi.org/10.5694/mja2.50428>.
214. Green J.L., Heard K.J., Reynolds K.M., Albert D. Oral and Intravenous Acetylcysteine for Treatment of Acetaminophen Toxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *West J Emerg Med.* 2013;14(3):218–226. <https://doi.org/10.5811/westjem.2012.4.6885>.
215. Avigan M.I. DILI and drug development: a regulatory perspective. *Semin Liver Dis.* 2014;34(2):215–226. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1375961>.
216. Hendrickson R.G. What is the most appropriate dose of N-acetylcysteine after massive acetaminophen overdose? *Clin Toxicol (Phila).* 2019;57(8):686–691. <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1579914>.
217. Chughlay M.F., Kramer N., Spearman C.W., Werfalli M., Cohen K. N-acetylcysteine for non-paracetamol drug-induced liver injury: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;81(6):1021–1029. <https://doi.org/10.1111/bcp.12880>.
218. Sanabria-Cabrera J., Tabbai S., Niu H., Alvarez-Alvarez I., Licata A., Björnsson E. et al. N-Acetylcysteine for the Management of Non-Acetaminophen Drug-Induced Liver Injury in Adults: A Systematic Review. *Front Pharmacol.* 2022;13:876868. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.876868>.
219. Singh S., Hynan L.S., Lee W.M. Acute Liver Failure Study Group. Improvements in hepatic serological biomarkers are associated with clinical benefit of intravenous N-acetylcysteine in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Dig Dis Sci.* 2013;58(5):1397–1402. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2512-x>.
220. Lee W.M., Hynan L.S., Rossaro L., Fontana R.J., Stravitz R.T., Larson A.M. et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology.* 2009;137(3):856–864. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.06.006>.
221. Keays R., Harrison P.M., Wendon J.A., Forbes A., Gove C., Alexander G.J., Williams R. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ.* 1991;303(6809):1026–1029. <https://doi.org/10.1136/bmj.303.6809.1026>.
222. Chiew A.L., Gluud C., Brok J., Buckley N.A. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2(2):CD003328. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003328.pub3>.
223. Buckley N., Eddleston M. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *BMJ Clin Evid.* 2007:2101.
224. Niu H., Atallah E., Alvarez-Alvarez I., Medina-Caliz I., Aithal G.P., Arikan C. et al. Therapeutic Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury and Acetaminophen Hepatotoxicity in the Paediatric Population: A Systematic Review. *Drug Saf.* 2022;45(11):1329–1348. <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01224-w>.
225. Barkholt L., Remberger M., Hassan Z., Fransson K., Omazic B., Svahn B.M. et al. A prospective randomized study using N-acetyl-L-cysteine for early liver toxicity after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(9):785–790. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705969>.
226. Van Asseldonk D.P., Crouwel F., Seinen M.L., Scheffer P.G., Veldkamp A.I., de Boer N.K. et al. Exploring the role of oxidative stress and the effect of N-acetylcysteine in thiopurine-induced liver injury in inflammatory bowel disease: A randomized crossover pilot study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2024;134(4):507–518. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13978>.
227. Jaiswal P., Attar B.M., Yap J.E., Devani K., Jaiswal R., Wang Y. et al. Acute liver failure with amiodarone infusion: A case report and systematic review. *J Clin Pharm Ther.* 2018;43(1):129–133. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12594>.
228. Baniyadi S., Eftekhari P., Tabarsi P., Fahimi F., Raoufy M.R., Masjedi M.R., Velayati A.A. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Eur J*

- Gastroenterol Hepatol. 2010;22(10):1235–1238.
<https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32833aa11b>.
229. Farazi A., Sofian M., Jabbariasl M. Efficacy of N-Acetylcysteine on Prevention of Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity. *World Journal of Medical Sciences*. 2015;12(4):413–418. <https://doi.org/10.5829/idosi.wjms.2015.12.4.10114>.
230. Singh A.K., Verma S., Kumar M.P., Soni H., Sharma S., Sharma S. et al. Appropriate chemopreventive strategy for anti-tubercular therapy related liver injury is unsettled: Results from a systematic review and network meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(11):1253–1262. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1835468>.
231. Ahmed S., Rao N.A. Role of N-acetylcysteine(NAC) in preventing development of anti tuberculosis therapy(ATT) induced liver injury in pulmonary tuberculosis(PTB) patients, a simple randomized single blind clinical trial. *Eur Respir J*. 2020;56(Suppl. 64):5301. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2020.5301>.
232. Sukumaran D., Usharani P., Paramjyothi G.K., Subbalaxmi M.V.S., Sireesha K., Abid Ali M. A study to evaluate the hepatoprotective effect of N- acetylcysteine on anti tuberculosis drug induced hepatotoxicity and quality of life. *Indian J Tuberc*. 2023;70(3):303–310. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2022.05.012>.
233. Perrott J., Murphy N.G., Zed P.J. L-carnitine for acute valproic acid overdose: a systematic review of published cases. *Ann Pharmacother*. 2010;44(7-8):1287–1293. <https://doi.org/10.1345/aph.1P135>.
234. Virmani M.A., Cirulli M. The Role of l-Carnitine in Mitochondria, Prevention of Metabolic Inflexibility and Disease Initiation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2717. <https://doi.org/10.3390/ijms23052717>.
235. Meijer R., Vivekananda U., Balestrini S., Walker M., Lachmann R., Haerberle J., Murphy E. Ammonia: what adult neurologists need to know. *Pract Neurol*. 2021;21(1):36–42. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002654>.
236. Russell S. Carnitine as an antidote for acute valproate toxicity in children. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19(2):206–210. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32805e879a>.
237. Bohan T.P., Helton E., McDonald I., König S., Gazitt S., Sugimoto T. et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology*. 2001;56(10):1405–1409. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.10.1405>.
238. Schulte R., Hinson A., Huynh V., Breese E.H., Pierro J., Rotz S. et al. Levocarnitine for pegaspargase-induced hepatotoxicity in older children and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Med*. 2021;10(21):7551–7560. <https://doi.org/10.1002/cam4.4281>.
239. Blackman A., Boutin A., Shimanovsky A., Baker W.J., Forcello N. Levocarnitine and vitamin B complex for the treatment of pegaspargase-induced hepatotoxicity: A case report and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract*. 2018;24(5):393–397. <https://doi.org/10.1177/1078155217710714>.
240. Tincu R., Cobilinschi C., Tomescu D., Ghiorghiu Z., Macovei R. P331 Benefits of L-carnitine in valproic acid induced encephalopathy. *Crit Care*. 2016;20(Suppl. 2):94. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1208-6>.
241. Hatamkhani S., Khalili H., Karimzadeh I., Dashti-Khavidaki S., Abdollahi A., Jafari S. Carnitine for prevention of antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: a randomized, clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(5):997–1004. <https://doi.org/10.1111/jgh.12474>.
242. Bessone F., Hillotte G.L., Ahumada N., Jaureguizar F., Medeot A.C., Roma M.G. UDCA for Drug-Induced Liver Disease: Clinical and Pathophysiological Basis. *Semin Liver Dis*. 2024;44(1):1–22. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1779520>.
243. Bessone F., Hillotte G.L., Tamagnone N., Arnedillo D., Roma M.G. Ursodeoxycholic Acid for the Management of Drug-induced Liver Injury: Role of Hepatoprotective and Anti-cholestatic Mechanisms. *J Clin Transl Hepatol*. 2025;13(2):162–168. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2024.00325>.

244. Devarbhavi H., Aithal G., Treeprasertsuk S., Takikawa H., Mao Y., Shasthry S.M. et al. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines. *Hepatol Int.* 2021;15(2):258–282. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10144-3>.
245. Robles-Díaz M., Nezcic L., Vujic-Aleksic V., Björnsson E.S. Role of Ursodeoxycholic Acid in Treating and Preventing Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. A Systematic Review. *Front Pharmacol.* 2021;12:744488. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.744488>.
246. Wree A., Dechêne 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):54–59. <https://doi.org/10.1159/000322298>.
247. Stepanov Y., Yagmur V., Melanich S., Popok, D. (2021). Efficacy of ursodeoxycholic acid in the treatment of COVID-19 infection and drug-induced liver damage. *Gastroenterology (Ukraine).* 2021;55(1):14–20. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.1.2021.229431>
248. Lang S.M., Ortmann J., Rostig S., Schiffil H. Ursodeoxycholic acid attenuates hepatotoxicity of multidrug treatment of mycobacterial infections: A prospective pilot study. *Int J Mycobacteriol.* 2019;8(1):89–92. https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_159_18.
249. Максимова Е.В., Кляритская И.Л. Гепатотоксичность у пациентов ревматологического профиля: особенности течения, возможности коррекции. *Крымский терапевтический журнал.* 2015;(1):58–64.
250. Singh C., Bishop P., Willson R. Extreme hyperbilirubinemia associated with the use of anabolic steroids, health/nutritional supplements, and ethanol: response to ursodeoxycholic acid treatment. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(4):783–785.
251. Cicognani C., Malavolti M., Morselli-Labate A.M., Sama C., Barbara L. Flutamide-induced toxic hepatitis. Potential utility of ursodeoxycholic acid administration in toxic hepatitis. *Dig Dis Sci.* 1996;41(11):2219–2221. <https://doi.org/10.1007/BF02071403>.
252. Katsinelos P., Vasiliadis T., Xiarchos P., Patakiouta F, Christodoulou K, Pilpilidis I, Eugenidis N. Ursodeoxycholic acid (UDCA) for the treatment of amoxicillin-clavulanate potassium (Augmentin)-induced intra-hepatic cholestasis: report of two cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(3):365–368. <https://doi.org/10.1097/00042737-200012030-00017>.
253. Sánchez-Osorio M., Duarte-Rojo A., Martínez-Benítez B., Torre A., Uribe M. Anabolic-androgenic steroids and liver injury. *Liver Int.* 2008;28(2):278–282. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2007.01579.x>.
254. Shah A., Bassi N., Parihar S., Mittal I., Yadav D.P., Kumar V. et al. Steroid-responsive intractable pruritus in drug-induced liver injury: a case series. *J Clin Trans Res.* 2024;10(1):25–32. <https://doi.org/10.36922/jctr.00104>.
255. Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Андриенко Т.Г. Терапия проявлений гепатотоксичности при применении цефтриаксона у детей с патологией респираторного тракта. *Современная педиатрия.* 2013;(1):60.
256. Борзакова С.Н., Аксенова В.А., Рейзис А.Р. Апоптоз лимфоцитов при лекарственно-индуцированных поражениях печени на фоне туберкулеза у детей. *Доктор.Ру.* 2012;(9):67–73.
257. Борзакова С.Н., Рейзис А.Р. Лекарственные поражения печени у детей с туберкулезом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016;(1):49–53.
258. Курманова Г.М., Курманова К.Б., Садыкова Ш.С. Эффекты урсодезоксихолевой кислоты при стандартной противовирусной терапии больных хроническим гепатитом С и В. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015;(9):99–104.
259. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Бектемирова Л.Г. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в рамках минимизации гепатотоксичного потенциала эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Лечащий врач.* 2020;(4):51. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.78.94.009>.
260. Shahramian I., Bazi A., Mostafae R., Mohammadi M.H. Protective effects of ursodeoxycholic acid on valproic acid induced hepatotoxicity in epileptic children with recurrent

- seizure; a double-blinded randomized clinical trial. *Pharmaceutical Sciences*. 2020;26(1):25–31. <https://doi.org/10.34172/PS.2019.62>.
261. Mohammed Saif M., Farid S.F., Khaleel S.A., Sabry N.A., El-Sayed M.H. Hepatoprotective efficacy of ursodeoxycholic acid in pediatrics acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29(7):627–632. <https://doi.org/10.3109/08880018.2012.713083>.
262. Скрипник І.М., Маслова Г.С. Особливості профілактики уражень печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію у поєднанні з ожирінням. *Український терапевтичний журнал*. 2020;(2):14–19. <https://doi.org/10.30978/UTJ2020-2-14>.
263. Леденцова С.С., Гуляев Н.И., Гордиенко А.В., Гаврилова Н.П., Орешко Л.С., Селиверстов П.В. Меры профилактики возможных осложнений, вызываемых системными ретиноидами, при лечении акне в стандартных схемах. *Лечащий врач*. 2020;(6):85–88. <https://doi.org/10.26295/OS.2020.30.33.015>.
264. Bordbar M., Shakibazad N., Fattahi M., Haghpanah S., Honar N. Effect of ursodeoxycholic acid and vitamin E in the prevention of liver injury from methotrexate in pediatric leukemia. *Turk J Gastroenterol*. 2018;29(2):203–209. <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.17521>.
265. Mato J.M., Martínez-Chantar M.L., Lu S.C. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease. *Ann Hepatol*. 2013;12(2):183–189. [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)31355-9](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)31355-9).
266. Приходько В.А., Оковитый С.В. Хемопревентивный и противоопухолевый потенциал адеметионина при хронических заболеваниях печени. *Терапия*. 2024;10(3):125–136. <https://doi.org/10.18565/therapy.2024.3.125-136>.
267. 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;12(2): 46–63. <https://doi.org/10.4254/wjh.v12.i2.46>.
268. Chinese Medical Association Tuberculosis Branch. Guidelines for diagnosis and management of drug-induced liver injury caused by anti-tuberculosis drugs (2024 version). *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2024;47(11):1069–1090. (In Chinese) <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20240614-00338>.
269. 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;27(2):142–156.
270. Vincenzi B., Russo A., Terenzio A., Galvano A., Santini D., Vorini F. et al. The use of SAMe in chemotherapy-induced liver injury. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;130:70–77. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.06.019>.
271. Santini D., Vincenzi B., Massacesi C., Picardi A., Gentilucci U.V., Esposito V. et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. *Anticancer Res*. 2003;23(6D):5173–5179.
272. Ларионова В.Б., Снеговой А.В. Возможности коррекции лекарственной печеночной токсичности при лечении больных с опухолями системы крови. *Онкогематология*. 2020;15(4):65–81. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2020-15-4-65-81>.
273. Снеговой А.В., Манзюк Л.В. Эффективность Гептрала в лечении печеночной токсичности, обусловленной цитостатической химиотерапией. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2010;(2):47–52. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2010-0-2-47-52>.
274. Perlamutrov Y., Bakulev A., Korsunskaya I., Orlov E., Bolotnikova N. Ademetionine in treatment of drug induced liver injury: an observational study in Russian patients, receiving immunosuppressive therapy for psoriasis. *Int J Pharm Sci Res*. 2014;5(12):5163–5169. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.5\(12\).5163-69](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.5(12).5163-69)
275. 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;27(2):142–156.

276. Суханов Д.С., Павлова М.В., Яблонский П.К., Виноградова Т.И. Сравнительная эффективность клинического применения реамберина, ремаксолола и адеметионина у больных туберкулезом органов дыхания с лекарственными поражениями печени. Антибиотики и химиотерапия. 2013;58(1-2):13–18.

277. Суханов Д.С. Антиоксидантные свойства ремаксолола, реамберина и адеметионина при лекарственных поражениях печени у больных на фоне противотуберкулезной терапии. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013;76(4):45–48.

278. Суханов Д.С. Эффективность гепатопротекторного действия и оценка риска при использовании реамберина, ремаксолола и адеметионина у больных туберкулезом органов дыхания с лекарственными поражениями печени. Терапевтический архив. 2012;84(11):26–29.

279. Суханов Д.С., Павлова М.В., Виноградова Т.И. Клиническая эффективность инфузионных растворов на основе янтарной кислоты в терапии поражений печени, вызванных противотуберкулезными препаратами. Туберкулез и болезни легких. 2013;90(8):050–056.

280. Кляритская И.Л., Максимова Е.В. Тактика ведения пациентов с онкологическими заболеваниями и лекарственными поражениями печени. Крымский терапевтический журнал. 2013;(1):71–82.

281. Скрышник И.Н., Маслова А.С. Роль S-адеметионина в сопроводительной терапии острых миелобластных лейкозиев. Світ медицини та біології. 2019;15(4):159–163. <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2019-4-70-159-163>.

282. Скришник І.М., Маслова А.С. Вплив S-адеметионіну на вміст аргініну і його метаболітів у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкозію на фоні хіміотерапії. Семейная медицина. 2020;(3):20–23. <https://doi.org/10.30841/2307-5112.3.2020.211188>.

283. Угрюмова Е.В. Адеметионин в цитостатической терапии псориаза. Вестник дерматологии и венерологии. 2010;(2):52–56.

284. 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;10(3):345–349. <https://doi.org/10.1517/14740338.2011.562888>.

285. Vincenzi B., Daniele S., Frezza A.M., Berti P., Vespasiani U., Picardi A., Tonini G. The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: a retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen. Support Care Cancer. 2012;20(1):135–139. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-1078-4>.

286. Benić M.S., Nežić L., Vujić-Aleksić V., Mititelu-Tartau L. Novel Therapies for the Treatment of Drug-Induced Liver Injury: A Systematic Review. Front Pharmacol. 2022;12:785790. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.785790>.

287. Liu Y.H., Da R.F., Xu H.B., Jiang Y., Xie H.P. Therapeutic efficacy of polyene phosphatidylcholine in patients with anti-tuberculosis agents-induced liver injury. J Prac Hepatol. 2021;24(02):228–231. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-5069.2021.02.020>.

288. Osipova D., Kokoreva K., Lazebnik L., Golovanova E., Pavlov C., Dukhanin A. et al. Regression of Liver Steatosis Following Phosphatidylcholine Administration: A Review of Molecular and Metabolic Pathways Involved. Front Pharmacol. 2022;13:797923. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.797923>.

289. Lei X., Zhang J., Xu Q., Li J., Qian Y., Zhang J. et al. Exploring the efficacy and safety of polyene phosphatidylcholine for treatment of drug-induced liver injury using the Roussel Uclaf causality assessment method: a propensity score matching comparison. J Int Med Res. 2021;49(8):3000605211039810. <https://doi.org/10.1177/03000605211039810>.

290. Li C., Yang X., Quan Y., Wu A., Wang Y. Network meta-analysis of different liver protective drugs in the treatment of drug-induced liver injury. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(50):e36538. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000036538>.
291. 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. <https://doi.org/10.17816/JOWD66214-23>.
292. Hisanaga M., Utsumi S., Miyamoto S., Okazaki A., Tsukamoto S. Abnormality of liver function in patients treated with antiepileptic drug and a trial of polyene phosphatidyl choline treatment for these patients. *Folia Psychiatr Neurol Jpn*. 1980;34(3):318–319. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.1980.tb01551.x>.
293. Lei P., Cao L., Zhang H., Fu J., Wei X., Zhou F. et al. Polyene phosphatidylcholine enhances the therapeutic response of oxaliplatin in gastric cancer through Nrf2/HMOX1 mediated ferroptosis. *Transl Oncol*. 2024;43:101911. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2024.101911>.
294. Гараева К.Г. Динамика печеночных проб у беременных с гепатитом неинфекционного генеза при назначении адеметионина. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(2):296–303. <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-296>.
295. Butterworth R.F., Canbay A. Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis*. 2019;37(1):63–68. <https://doi.org/10.1159/000491429>.
296. Canbay A., Sowa J.P. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) as a Novel Approach for Therapy of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Drugs*. 2019;79(Suppl. 1):39–44. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1020-5>.
297. Максимова Е.В., Кляритская И.Л. Печеночная энцефалопатия, диагностика, дифференциальная диагностика и терапия при помощи орнитина. *Consilium Medicum*. 2018;20(12):110–116. <https://doi.org/10.26442/20751753.2018.12.000019>.
298. Ларионова В.Б., Горожанская Э.Г. Перспективы применения Гепта-Мерц (L-орнитин-L-аспартат) для профилактики и лечения лекарственного поражения печени. Эффективная фармакотерапия. *Онкология, гематология и радиология*. 2009;(3):6–14.
299. Оковитый С.В., Надинская М.Ю., Маевская М.В., Гладков О.А., Васенина Е.Е., Гречишников В.Р. и др. Резолюция экспертного совета «Орнитин в онкологической практике». *Медицинский совет*. 2025;(8):8–16. <https://doi.org/10.21518/ms2025-237>.
300. Бриштель М.В. Применение препарата L-орнитина — L-аспартат (Гепта-Мерц) для терапии гепатотоксичности при лечении злокачественных новообразований. *Медицинские новости*. 2024;(3):68–70. Режим доступа: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=10089>.
301. Скрыпник И.Н., Маслова А.С., Скрыпник Р.И. Влияние L-орнитина-L-аспартата на проявления минимальной печеночной энцефалопатии в динамике цитостатической терапии. *Современная гастроэнтерология*. 2018;(6):29–34. <https://doi.org/10.30978/MG-2018-6-29>.
302. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маевская М.В., Жаркова М.С., Гречишников В.Р. Цирроз и фиброз печени: клинические рекомендации. М.; 2025. 175 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/715_2.
303. Слюндин Д.Г., Алехнович А.В., Иванов В.Б., Ливанов А.С., Анучин В.В. Фармакологическая коррекция гипераммониемии при криминальных отравлениях клозапином. *Medline.ru*. 2010;11:518–525. Режим доступа: <https://medline.ru/public/art/tom11/art43.html>.
304. Остапенко Ю.Н., Иванов В.Б., Алехнович А.В., Ливанов А.С. Гипераммониемия при острых отравлениях психотропными средствами и возможность ее коррекции. *Consilium Medicum*. 2006;8(7):10–13.
305. Scheller A., Jacob U., Keilhauer R. Verbesserung der Zytostatikatoleranz durch Ornithinaspartat. *Der Bayrische Internist*. 1998;(1):54–60.

306. Солдатова Г.С., Поспелова Т.И., Чечерина А.А. Гипераммониемия у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Гематология и трансфузиология. 2022;67(2):300–301.
307. Мацишевская И.В. Опыт использования ОРНИТОКСА (L-орнитин-L-аспартата) в практике отделения химиотерапии Винницкого областного клинического онкологического диспансера для оптимизации проведения химиотерапии. Клінічна Онкологія. 2011;4(4):1–3.
308. Оковитый С.В., Радько С.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени. Доктор.Ру. 2015;12(113):30–33.
309. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Ч 2. Архивъ внутренней медицины. 2016;6(3):8–18. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-3-8-18>.
310. Оковитый С.В., Приходько В.А., Безбородкина Н.Н., Кудрявцев Б.Н. Гепатопротекторы: руководство для врачей. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 240 с..
311. Коломиец В.М., Коваленко А.Л., Таликова Е.В. Эффективность использования ремаксола в терапии сопровождения при запущенном туберкулезе. Антибиотики и химиотерапия. 2019;64(5-6):44–48. <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-100030>.
312. Коломиец В.М., Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Павленко Е.П., Таликова Е.В. Некоторые особенности терапии современного коморбидного туберкулеза. Антибиотики и химиотерапия. 2022;67(11-12):46–50. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-46-50>.
313. Коломиец В.М., Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Павленко Е.П., Таликова Е.В. Эффективность сукцинатсодержащего препарата в терапии сопровождения при лечении коморбидного туберкулеза в условиях пенитенциарного учреждения. Антибиотики и химиотерапия. 2020;65(9-10):32–36. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-9-10-32-36>.
314. 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.
315. 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.
316. Сас Е.И., Гриневич В.Б. Многокомпонентные инфузионные гепатопротекторы при лекарственном поражении печени. Медицинский совет. 2019;(3):84–88. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-84-88>.
317. Павлов АИ, Балабанов АС, Бакирова ВЭ, Каракозов АГ, Андреев ДН, Молодова АИ, Еремин МН. Оценка эффективности гепатопротектора в лечении токсического (лекарственного) поражения печени. Медицинский совет. 2025;19(8):126–133. <https://doi.org/10.21518/ms2025-232>.
318. 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.
319. Бондаренко Д.А., Смирнов Д.В., Симонова Н.В., Доровских В.А. Опыт применения ремаксола при полихимиотерапии рака яичников. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2020;9(6):39–44. <https://doi.org/10.17116/onkolog2020906139>.
320. Черенков В.Г., Петров А.Б., Васильева Т.М., Строженков М.М. Возможности ремаксола для профилактики токсических гепатитов при химиотерапии онкологических больных. Вопросы онкологии. 2013;59(3):369–374.
321. Дрогомирецкая Е.И., Трашков А.П., Балашов В.К., Бобраков М.А., Ерохина Е.А., Круглов А.Н. и др. Экспериментальный и клинический опыт применения Ремаксола как препарата сопровождения при противоопухолевом лечении. Эффективная фармакотерапия. 2018;(25):34–41.

322. Конопацкова О.М., Аверьянова С.В. Сопроводительная терапия при проведении полихимиотерапии колоректального рака. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2016;5(1):42–46.
323. Безбородова О.А., Немцова Е.Р., Венедиктова Ю.Б., Якубовская Р.И., Александрова Л.Н., Коваленко А.Л. Экспериментальное изучение ремаксола как препарата поддерживающей терапии при традиционной и высокодозной химиотерапии опухоли. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2013;76(5):18–22. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2013-76-5-18-22>.
324. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б., Шульдяков А.А. Применение ремаксола в качестве гепатопротектора при длительной психофармакотерапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(4):43–46. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911901143>.
325. Суханов Д.С., Иванов А.К., Романцов М.Г., Коваленко А.Л. Лечение гепатотоксических осложнений противотуберкулезной терапии сукцинатсодержащими препаратами. Российский медицинский журнал. 2009;(6):22–25.
326. Шевырева Е.В., Иванов А.К., Суханов Д.С., Мурзина А.А. Гепатопротекторная терапия ремаксомом у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в дневном стационаре противотуберкулезного диспансера. Антибиотики и химиотерапия. 2012;57(7-8):31–37.
327. Иванова М.И., Матякин Г.Г., Иванов В.М., Шейкин М.В., Коваленко А.Л., Петров А.Ю. Возможности сопроводительной терапии злокачественных новообразований орофарингеальной области. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2023;12(5):34–38. <https://doi.org/10.17116/onkolog20231205134>.
328. Волчегорский И.А., Новоселов П.Н., Ушкарева Э.В. Влияние ремаксола на эффективность стандартного лечения больных инфильтративным туберкулезом легких. Терапевтический архив. 2016;88(3):73–78. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688373-78>.
329. 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.
330. Туманян С.В., Верещак М.А., Горошинская И.А., Меньшенина А.П., Розенко Д.А., Орос О.В. и др. Функциональное состояние печени и профилактика синдрома эндогенной интоксикации у онкогинекологических больных, оперированных в условиях мультимодальной анестезии. Анестезиология и реаниматология. 2022;(5):46–52. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202205146>.
331. Zhao T., Mao L., Yu Z., Hui Y., Feng H., Wang X. et al. Therapeutic potential of bicyclol in liver diseases: Lessons from a synthetic drug based on herbal derivative in traditional Chinese medicine. Int Immunopharmacol. 2021;91:107308. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107308>.
332. Yao X.M., Wang B.L., Gu Y., Li Y. Effects of bicyclol on the activity and expression of CYP450 enzymes of rats after partial hepatectomy. Yao Xue Xue Bao. 2011;46(6):656–663.
333. Bao X., Liu G., Wang Y., Nie H., Zhao X., Qin Y., Gong X. Bicyclol induces cell cycle arrest and autophagy in HepG2 human hepatocellular carcinoma cells through the PI3K/AKT and Ras/Raf/MEK/ERK pathways. BMC Cancer. 2016;16:742. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2767-2>.
334. Liu X., Zhao M., Mi J., Chen H., Sheng L., Li Y. Protective Effect of Bicyclol on Anti-Tuberculosis Drug Induced Liver Injury in Rats. Molecules. 2017;22(4):524. <https://doi.org/10.3390/molecules22040524>.
335. Chen F., Zou H., Zhang P., Yan Y. Investigation on the in vitro metabolism of bicyclol using liver microsomes, hepatocytes and human recombinant cytochrome P450 enzymes. Xenobiotica. 2023;53(4):231–240. <https://doi.org/10.1080/00498254.2023.2222385>.
336. Li X., Zhou J., Chen S., Guan M., Wang Y., Zhao L. et al. Role of bicyclol in preventing chemotherapeutic agent-induced liver injury in patients over 60 years of age with cancer. J Int Med Res. 2014;42(4):906–914. <https://doi.org/10.1177/0300060514527058>.

337. Naiqiong W., Liansheng W., Zhanying H., Yuanlin G., Chenggang Z., Ying G. et al. A Multicenter and Randomized Controlled Trial of Bicyclol in the Treatment of Statin-Induced Liver Injury. *Med Sci Monit.* 2017;23:5760–5766. <https://doi.org/10.12659/msm.904090>.
338. Niu H., Sanabria-Cabrera J., Alvarez-Alvarez I., Robles-Diaz M., Stankevičiūtė S., Aithal G.P. et al. Prevention and management of idiosyncratic drug-induced liver injury: Systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Pharmacol Res.* 2021;164:105404. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105404>.
339. 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;19(4):475–480. <https://doi.org/10.5588/ijtld.14.0579>.
340. Du Y., Gu J., Yang Y., Chen Y., Wang Y., Mei Z. et al. Efficacy and safety of bicyclol for treating patients with antituberculosis drug-induced liver injury. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2024;28(1):6–12. <https://doi.org/10.5588/ijtld.23.0038>.
341. Wang X., Zhao S., Wang Q., Ma A. Protective Effect of Bicyclol on Anti-tuberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity: a Meta-Analysis. *Chin J Dis Control Prev.* 2018;22(4):390–395. <https://doi.org/10.16462/j.cnki.zhjbkz.2018.04.016>.
342. Tang J., Gu J., Chu N., Chen Y., Wang Y., Xue D. 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;42(8):1803–1813. <https://doi.org/10.1111/liv.15290>.
343. Приходько В.А., Оковитый С.В. Возможности применения морфолина тиазотата в качестве средства фармакотерапии состояний гепатокардиального континуума. *Медицинский совет.* 2024;18(23):94–103. <https://doi.org/10.21518/ms2024-517>.
344. Bielenichev I.F., Maslennikov S.O., Dobrelia N.V., Khromov O.S., Holovakha M.L., Ryzhenko V.P. et al. The role of adipose tissue cell elements in the regulation of the nitroxidergic system and possible ways of pharmacological modulation. *Mod Med Technol.* 2024;16(2):122–131. <https://doi.org/10.14739/mmt.2024.2.299862.14>.
345. Popazova O., Belenichev I., Bukhtiyarova N., Ryzhenko V., Oksenyeh V., Kamyshnyi A. Cardioprotective Activity of Pharmacological Agents Affecting NO Production and Bioavailability in the Early Postnatal Period after Intrauterine Hypoxia in Rats. *Biomedicines.* 2023;11(10):2854. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102854>.
346. Маевская М.В., Оковитый С.В., Приходько В.А. Морфолина тиазотат в лечении заболеваний печени и сочетанном поражении печени и сердечно-сосудистой системы (описательный обзор). *Медицинский совет.* 2025;(8):64–71. <https://doi.org/10.21518/ms2025-211>.
347. Гречканев Г.О., Чурикова М.С. Влияние препарата Тиотриазолин® на функциональную активность печени, перекисное окисление липидов и антиоксидантную систему крови у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза, длительно получающих антибактериальную терапию. *Поликлиника.* 2012;(4-1):67–70.
348. Шовкун Л.А., Кампос Е.Д., Романцева Н.Э. Гепатопротекторные и антиоксидантные эффекты тиотриазолина при лечении больных туберкулезом легких. *Журнал фундаментальной медицины и биологии.* 2013;(2):72–78.
349. Кольцов А.В., Тыренко В.В. Опыт лечения сердечной недостаточности как проявления кардиотоксичности химиотерапии у онкологических пациентов. *Эффективная фармакотерапия.* 2023; 19 (33): 18–22. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-33-18-22>
350. Топчий Н.В., Топорков А.С. Возможности применения Тиотриазолина в качестве средства метаболической терапии. *РМЖ.* 2015;23(15):890–894.
351. Шовкун Л.А., Кудлай Д.А., Кампос Е.Д., Николенко Н.Ю., Севостьянова Т.А., Франчук И.М. Терапия предупреждения и купирования гепатотоксических реакций у больных туберкулезом с лекарственной устойчивостью. *Туберкулез и болезни легких.* 2025;103(2):13–21. <http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-13-21>.
352. Оковитый С.В., Райхельсон К.Л., Приходько В.А. Комбинированная гепатопротекторная фармакотерапия заболеваний печени. *Экспериментальная и*

- клиническая гастроэнтерология. 2022;(7):5–20. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-203-7-5-20>.
353. Ye Y.J., Yu J.P., Xu Y.M., Wang H., Xie Q. The Treatment Effect of Ursodeoxycholic Acid Combined with S-Adenosyl-L-Methionine on Drug-Induced Cholestatic Liver Injury. *Chin Hepatol*. 2017;22(12):1090–1093. <https://doi.org/10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2017.12.007>.
354. Wree A., Dechêne A., Herzer K., Hilgard P., Syn W.K., Gerken G., Canbay A. Steroid and ursodeoxycholic Acid combination therapy in severe drug-induced liver injury. *Digestion*. 2011;84(1):54–59. <https://doi.org/10.1159/000322298>.
355. Onishi S., Tajika M., Bando H., Matsubara Y., Hosoda W., Muro K., Niwa Y. Ursodeoxycholic acid and bezafibrate were useful for steroid-refractory, immune-related hepatitis: a case report. *J Med Case Rep*. 2020;14(1):230. <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02541-3>.
356. Wu J., Xie L.X., Xiu J. Short-term Efficacy of Polyene Phosphatidylcholine and Bicyclol Combination in Treatment of Gastric Cancer Patients with Chemotherapy-Induced Liver Injury. *J. Prac Hepatol*. 2020;23(5):666–669. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-5069.2020.05.016>.
357. Wang H.X., Zhu Q.J., Zhang Y.J., Mao C. Efficacy of Acetylcysteine Combined with Magnesium Isoglycyrrhizinate in Treatment of Patients with Drug-Induced Liver Injuries. *J. Prac Hepatol*. 2020;23(2):227–230. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-5069.2020.02.020>.
358. Bordbar M., Shakibazad N., Fattahi M., Haghpanah S., Honar N. Effect of ursodeoxycholic acid and vitamin E in the prevention of liver injury from methotrexate in pediatric leukemia. *Turk J Gastroenterol*. 2018;29(2):203–209. <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.17521>.
359. Stirnimann G., Robles-Díaz M. Role of Corticosteroids in Drug-Induced Liver Injury. A Systematic Review. *Front Pharmacol*. 2022;13:820724. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.820724>.
360. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015;63(4):971–1004. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.06.030>.
361. Björnsson E.S., Medina-Cádiz I., Andrade R.J., Lucena M.L. Setting up criteria for drug-induced autoimmune-like hepatitis through a systematic analysis of published reports. *Hepatol Commun*. 2022;6(8):1895–1909. <https://doi.org/10.1002/hep4.1959>.
362. Wilkenfeld S.R., Lin C., Frigo D.E. Communication between genomic and non-genomic signaling events coordinate steroid hormone actions. *Steroids*. 2018;133:2–7. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2017.11.005>.
363. Panettieri R.A., Schaafsma D., Amrani Y., Koziol-White C., Ostrom R., Tliba O. Non-genomic Effects of Glucocorticoids: An Updated View. *Trends Pharmacol Sci*. 2019;40(1):38–49. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.11.002>.
364. Karkhanis J., Verna E.C., Chang M.S., Stravitz R.T., Schilsky M., Lee W.M., Brown R.S. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology*. 2014;59(2):612–621. <https://doi.org/10.1002/hep.26678>.
365. Song F.J., Liu H.L., Sun Y., Xu T.J., Li D.Z., Wang H.B. et al. Prednisolone therapy accelerates recovery of severe drug-induced liver injury: A prospective, randomized controlled study. *iLIVER*. 2023;2(3):156–162. <https://doi.org/10.1016/j.iliver.2023.06.001>.
366. Niu H., Ma J., Medina-Caliz I., Robles-Díaz M., Bonilla-Toyos E., Ghabril M. 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;57(8):886–896. <https://doi.org/10.1111/apt.17373>.
367. Björnsson E.S., Vucic V., Stirnimann G., Robles-Díaz M. Role of Corticosteroids in Drug-Induced Liver Injury. A Systematic Review. *Front Pharmacol*. 2022;13:820724. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.820724>.
368. Hu P.F., Wang P.Q., Chen H., Hu X.F., Xie Q.P., Shi J. et al. Beneficial effect of corticosteroids for patients with severe drug-induced liver injury. *J Dig Dis*. 2016;17(9):618–627. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12383>.

369. Mack C.L., Adams D., Assis D.N., Kerkar N., Manns M.P., Mayo M.J. et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72(2):671–722. <https://doi.org/10.1002/hep.31065>.
370. Wang Q., Huang A., Wang J.B., Zou Z. Chronic Drug-Induced Liver Injury: Updates and Future Challenges. *Front Pharmacol*. 2021;12:627133. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.627133>.
371. Peeraphatdit T.B., Wang J., Odenwald M.A., Hu S., Hart J., Charlton M.R. Hepatotoxicity From Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Management Recommendation. *Hepatology*. 2020;72(1):315–329. <https://doi.org/10.1002/hep.31227>.
372. Schneider B.J., Naidoo J., Santomaso B.D., Lacchetti C., Adkins S., Anadkat M. et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4073–4126. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01440>.
373. Dougan M., Wang Y., Rubio-Tapia A., Lim J.K. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor Colitis and Hepatitis: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021;160(4):1384–1393. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.063>.
374. Li M., Wong D., Vogel A.S., Sack J.S., Rahma O.E., Hodi F.S. et al. Effect of corticosteroid dosing on outcomes in high-grade immune checkpoint inhibitor hepatitis. *Hepatology*. 2022;75(3):531–540. <https://doi.org/10.1002/hep.32215>.
375. Delire B., De Martin E., Meunier L., Larrey D., Horsmans Y. Immunotherapy and Gene Therapy: New Challenges in the Diagnosis and Management of Drug-Induced Liver Injury. *Front Pharmacol*. 2022;12:786174. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.786174>.
376. De Martin E., Michot J.M., Papouin B., Champiat S., Mateus C., Lambotte O. et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol*. 2018;68(6):1181–1190. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.033>.
377. Gauci M.L., Baroudjian B., Zeboulon C., Pages C., Poté N., Roux O. et al. Immune-related hepatitis with immunotherapy: Are corticosteroids always needed? *J Hepatol*. 2018;69(2):548–550. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.034>.
378. Haanen J., Obeid M., Spain L., Carbonnel F., Wang Y., Robert C. et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(12):1217–1238. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.001>.
379. Omori G., Takada K., Murase K., Hayasaka N., Nakamura H., Iyama S. et al. Successful mycophenolate mofetil treatment of a patient with severe steroid-refractory hepatitis evoked by nivolumab plus ipilimumab treatment for relapsed bladder cancer. *Clin Case Rep*. 2020;9(2):654–659. <https://doi.org/10.1002/ccr3.3597>.
380. Iwamoto K., Ishitsuka Y., Tanaka R., Sekine I., Fujimoto M. Azathioprine combination therapy for steroid-refractory hepatic immune system-related adverse events. *Eur J Dermatol*. 2017;27(3):301–303. <https://doi.org/10.1684/ejd.2017.2973>.
381. Cheung V., Gupta T., Payne M., Middleton M.R., Collier J.D., Simmons A. et al. Immunotherapy-related hepatitis: real-world experience from a tertiary centre. *Frontline Gastroenterol*. 2019;10(4):364–371. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2018-101146>.
382. Riveiro-Barciela M., Muñoz-Couselo E., Fernandez-Sojo J., Diaz-Mejia N., Parra-López R., Buti M. Acute liver failure due to immune-mediated hepatitis successfully managed with plasma exchange: New settings call for new treatment strategies? *J Hepatol*. 2019;70(3):564–566. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.020>.
383. Hountondji L., Faure S., Palassin P., Pageaux G.P., Maria A.T.J., Meunier L. Ursodeoxycholic Acid Alone Is Effective and Safe to Treat Cholestatic Checkpoint Inhibitor-Induced Liver Injury. *Liver Int*. 2025;45(5):e70073. <https://doi.org/10.1111/liv.70073>.
384. Hama N., Abe R., Gibson A., Phillips E.J. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)/Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Clinical Features

- and Pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(5):1155–1167.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.02.004>.
385. Wei B.M., Fox L.P., Kaffenberger B.H., Korman A.M., Micheletti R.G., Mostaghimi A. et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. Part II diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol.* 2024;90(5):911–926. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.02.073>.
386. Ushigome Y., Kano Y., Ishida T., Hirahara K., Shiohara T. Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5):721–728. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.10.017>.
387. Avancini J., Maragno L., Santi C.G., Criado P.R. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms/drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical features of 27 patients. *Clin Exp Dermatol.* 2015;40(8):851–859. <https://doi.org/10.1111/ced.12682>.
388. Shiohara T., Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int.* 2019;68(3):301–308. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.03.006>.
389. Morita C., Yanase T., Shiohara T., Aoyama Y. Aggressive treatment in paediatric or young patients with drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is associated with future development of type III polyglandular autoimmune syndrome. *BMJ Case Rep.* 2018:bcr2018225528. <https://doi.org/10.1136/bcr-2018-225528>.
390. Giri P.P., Roy S., Bhattyacharya S., Pal P., Dhar S. Dress syndrome with sepsis, acute respiratory distress syndrome and pneumomediastinum. *Indian J Dermatol.* 2011;56(6):763–765. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.91850>.
391. Sato K., Hayashi M., Abe K., Fujita M., Takahashi A., Ohira H. Pembrolizumab-induced sclerosing cholangitis in a lung adenocarcinoma patient with a remarkable response to chemotherapy: a case report. *Clin J Gastroenterol.* 2020;13(6):1310–1314. <https://doi.org/10.1007/s12328-020-01178-5>.
392. Takinami M., Ono A., Kawabata T., Mamesaya N., Kobayashi H., Omori S. et al. Comparison of clinical features between immune-related sclerosing cholangitis and hepatitis. *Invest New Drugs.* 2021;39(6):1716–1723. <https://doi.org/10.1007/s10637-021-01136-z>.
393. Stein S., Henze L., Poch T., Carambia A., Krech T., Preti M. et al. IL-17A/F enable cholangiocytes to restrict T cell-driven experimental cholangitis by upregulating PD-L1 expression. *J Hepatol.* 2021;74(4):919–930. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.10.035>.
394. Karnsakul W., Arkachaisri T., Atisook K., Wisuthsarewong W., Sattawatthamrong Y., Aanpreung P. Vanishing bile duct syndrome in a child with toxic epidermal necrolysis: an interplay of unbalanced immune regulatory mechanisms. *Ann Hepatol.* 2006;5(2):116–119.
395. Xie W., Wang Q., Gao Y., Pan C.Q. Vanishing bile duct syndrome with hyperlipidemia after ibuprofen therapy in an adult patient: a case report. *BMC Gastroenterology.* 2018;18:142. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0869-9>.
396. Sousa-Pimenta M., Martins Â., Estevinho L.M., Pinho Vaz C., Leite L., Mariz J. Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome/Veno-Occlusive Disease (SOS/VOD) Primary Prophylaxis in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med.* 2024;13(22):6917. <https://doi.org/10.3390/jcm13226917>.
397. Corbacioglu S, Topaloglu O, Aggarwal S. A Systematic Review and Meta-Analysis of Studies of Defibrotide Prophylaxis for Veno-Occlusive Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome. *Clin Drug Investig.* 2022;42(6):465–476. <https://doi.org/10.1007/s40261-022-01140-y>.
398. Miller M.J., Fontana R.J. Acute liver failure: Do we have a consensus regarding management? *Liver Transpl.* 2024;30(12):1209–1211. <https://doi.org/10.1097/LVT.0000000000000464>.

399. Fontana R.J., Bari K. Acute liver failure. In: Schiff E.R., Maddrey W.C., Reddy K.R. (eds.). Schiff's diseases of the liver. John Wiley & Sons; 2017, pp. 411–431.
400. Stravitz R.T., Fontana R.J., Karvellas C., Durkalski V., McGuire B., Rule J.A. et al. Future directions in acute liver failure. *Hepatology*. 2023;78(4):1266–1289. <https://doi.org/10.1097/HEP.000000000000458>.
401. Amjad W., Thuluvath P., Mansoor M., Dutta A., Ali F., Qureshi W. N-acetylcysteine in non-acetaminophen-induced acute liver failure: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prz Gastroenterol*. 2022;17(1):9–16. <https://doi.org/10.5114/pg.2021.107797>.
402. Moosa M.S., Maartens G., Gunter H., Allie S., Chughlay M.F., Setshedi M. et al. A Randomized Controlled Trial of Intravenous N-Acetylcysteine in the Management of Anti-tuberculosis Drug-Induced Liver Injury. *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):e3377–e3383. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1255>.
403. Hu P.F., Xie W.F. Corticosteroid therapy in drug-induced liver injury: Pros and cons. *J Dig Dis*. 2019; 20(3):122–126. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12697>.
404. Yu Y.C., Mao Y.M., Chen C.W., Chen J.J., Chen J., Cong W.M. et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol Int*. 2017;11(3):221–241. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9793-2>.
405. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. *J Hepatol*. 2024;81(6):1040–1086. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.07.032>.
406. World Health Organization (WHO). The Use of the WHO-UMC System for Standardised Case Causality Assessment. Available at: <https://www.who-umc.org/media/2768/standardised-case-causality-assessment.pdf>.
407. Ganger D.R., Rule J., Rakela J., Bass N., Reuben A., Stravitz R.T. et al. Acute Liver Failure of Indeterminate Etiology: A Comprehensive Systematic Approach by An Expert Committee to Establish Causality. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(9):1319. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0160-2>.
408. Germani G., Theocharidou E., Adam R., Karam V., Wendon J., O'Grady J. et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol*. 2012;57(2):288–296. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.03.017>.
409. Ozturk N.B., Herdan E., Saner F.H., Gurakar A. A Comprehensive Review of the Diagnosis and Management of Acute Liver Failure. *J Clin Med*. 2023;12(23):7451. <https://doi.org/10.3390/jcm12237451>.
410. Reuben A., Tillman H., Fontana R.J., Davern T., McGuire B., Stravitz R.T. et al. Outcomes in Adults With Acute Liver Failure Between 1998 and 2013: An Observational Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2016;164(11):724–732. <https://doi.org/10.7326/M15-2211>.
411. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть I). *Трансплантология*. 2011;(1):13–21. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2011-0-1-13-21>.
412. Rao A., Rule J.A., Hameed B., Ganger D., Fontana R.J., Lee W.M. Secular Trends in Severe Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury in North America: An Update From the Acute Liver Failure Study Group Registry. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(4):617–626. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001655>.
413. Fontana R.J., Bjornsson E.S., Reddy R., Andrade R.J. The Evolving Profile of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(8):2088–2099. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.12.040>.
414. Wendon J., Cordoba J., Dhawan A., Larsen F.S., Manns M., Samuel D. et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol*. 2017;66(5):1047–1081. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.003>.
415. Bernal W., Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med*. 2013;369(26):2525–2534. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208937>.

416. Dawwas M.F., Gimson A.E., Lewsey J.D., Copley L.P., van der Meulen J.H. Survival after liver transplantation in the United Kingdom and Ireland compared with the United States. *Gut*. 2007;56(11):1606–1113. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.111369>.
417. Ozturk N.B., Bartosek N., Toruner M.D., Mumtaz A., Simsek C., Dao D. et al. Approach to Liver Transplantation: Is There a Difference between East and West? *J Clin Med*. 2024;13(7):1890. <https://doi.org/10.3390/jcm13071890>.
418. Abaalkhail F.A., Al Sebayel M.I., Shagrani M.A., O’Hali W.A., Almasri N.M., Alalwan A.A. et al. Clinical Practice Guidelines for Liver Transplantation in Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2021;42(9):927–968. <https://doi.org/10.15537/smj.2021.42.9.20210126>.
419. Qiao F., Chen Q., Lu W., Fang N. Plasma exchange treats severe intrahepatic cholestasis caused by dacomitinib: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(27):e29629. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029629>.
420. Lubarska M., Hałasiński P., Hryhorowicz S., Mahadea D.S., Łykowska-Szuber L., Eder P. et al. Liver Dangers of Herbal Products: A Case Report of Ashwagandha-Induced Liver Injury. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(5):3921. <https://doi.org/10.3390/ijerph20053921>.
421. Aydemir S., Ustundag Y., Bayraktaroglu T., Tekin I.O., Peksoy I., Unal A.U. Fulminant hepatic failure associated with propylthiouracil: a case report with treatment emphasis on the use of plasmapheresis. *J Clin Apher*. 2005;20(4):235–238. <https://doi.org/10.1002/jca.20063>.
422. Tan E.X., Wang M.X., Pang J., Lee G.H. Plasma Exchange in Patients with Acute and Acute-On-Chronic Liver Failure: A Systematic Review. *World J. Gastroenterol*. 2020;26:219–245. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i2.219>.
423. Liu C.T., Chen T.H., Cheng C.Y. Successful treatment of drug-induced acute liver failure with high-volume plasma exchange. *J Clin Apher*. 2013;28(6):430–434. <https://doi.org/10.1002/jca.21291>.
424. Rong J., Xie Z., Chen E., Ma S., Zhang S., Zhao Y. et al. Fructus Psoraleae-Induced Severe Liver Injury and Treatment With Two Artificial Liver Support Systems: A Case Series Study. *Ther Apher Dial*. 2020;24(3):324–332. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13438>.
425. Sachan D., Verghese J., Saha S., Iankumaran K., Rela M. (). Role of Therapeutic Plasma Exchange (TPE) in Patients with Drug Induced Liver Injury. *Vox Sang*. 2017;112(S1):5–295. <https://doi.org/10.1111/vox.12530>.
426. Singh K.A., Kumar S.E., Zachariah U.G., Daniel D., David V., Subramani K. et al. Single-Centre Experience With Low-Volume Plasma Exchange and Low-Dose Steroid to Treat Patients With Idiosyncratic Drug-Induced Acute Liver Failure. *J Clin Exp Hepatol*. 2024;14(2):101303. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2023.11.003>.
427. Оковитый С.В., Райхельсон К.Л., Ахмедов В.А., Вологжанина Л.Г., Гладков О.А., Гречишников В.Р. и др. Гепатотропная терапия при лекарственных поражениях печени (совещание экспертов). *Пермский медицинский журнал*. 2025;42(3):58–74. <https://doi.org/10.17816/pmj42358-74>.
428. Chinese Medical Association Tuberculosis Branch Guidelines for diagnosis and management of drug-induced liver injury caused by anti-tuberculosis drugs (2024 version). *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2024;47(11):1069–1090. (In Chinese) <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112147-20240614-00338>.
429. Кутепов Д.Е., Пасечник И.Н., Бояринцев В.В. Экстракорпоральные методы детоксикации у больных с печеночной недостаточностью: тридцать лет спустя. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2024;(2):110–116. <https://doi.org/10.48612/cgma/ufpr-z5m7-m2ta>.
430. Narayanan M., Vora R.S., Flynn M.M., Subramanian R.M. The Efficacy of Albumin Dialysis in the Treatment of Severe Cholestatic Drug-Induced Liver Injury. *Crit Care Explor*. 2022;4(8):e0752. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000752>.
431. Stüben B.O., Hoyer D.P., Radunz S., Saner F., Schmidt H., Baba H.A. et al. Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury in a Healthy Patient following PCSK9-Inhibitor Injection. *Case Reports Hepatol*. 2024;5556907. <https://doi.org/10.1155/2024/5556907>.

432. Mertens J.E., Bömmers M.T.C., Regier M.B., Gabriëls G., Pavenstädt H., Grünewald I. et al. Liver Injury after Selective Androgen Receptor Modulator Intake: A Case Report and Review of the Literature. *Z Gastroenterol.* 2024;62(6):935–943. <https://doi.org/10.1055/a-2165-6323>.
433. Díaz F.C., Sáez-González E., Benlloch S., Álvarez-Sotomayor D., Conde I., Polo B. et al. Albumin dialysis with MARS for the treatment of anabolic steroid-induced cholestasis. *Ann Hepatol.* 2016;15(6):939–943. <https://doi.org/10.5604/16652681.1222114>.
434. Bellmann R., Feistritz C., Zoller H., Graziadei I.W., Schwaighofer H., Propst A. et al. Treatment of intractable pruritus in drug induced cholestasis with albumin dialysis: a report of two cases. *ASAIO J.* 2004;50(4):387–391. <https://doi.org/10.1097/01.mat.0000132552.58214.00>.
435. Haleboua-DeMarzio D., Navarro V. Challenges in herbal-induced liver injury identification and prevention. *Liver Int.* 2025;45(3):e16071. <https://doi.org/10.1111/liv.16071>.
436. Regev A., Avigan M.I., Kiazand A., Vierling J.M., Lewis J.H., Omokaro S.O. 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;114:102514. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102514>.
437. FDA Guidance for Industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. Silver Spring, MD, 2019.
438. 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;54(1):84–90. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2009.03.003>.
439. Cajanding R.J.M. MDMA-Associated Liver Toxicity: Pathophysiology, Management, and Current State of Knowledge. *AACN Adv Crit Care.* 2019;30(3):232–248. <https://doi.org/10.4037/aacnacc2019852>.
440. Weber S., Gerbes A.L. Update on herbal and dietary supplement-induced liver injury: current gaps and future directions. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2023;12(5):752–755. <https://doi.org/10.21037/hbsn-23-329>.
441. Ye J.H., Ho Y.F., On A.W., Chen W.W., Huang Y.M., Huang W.I., Tang Y.W. Trends in reporting drug-associated liver injuries in Taiwan: a focus on amiodarone. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(4):911–920. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0698-5>.
442. Uetake H., Sugihara K., Muro K., Sunaya T., Horiuchi-Yamamoto Y., Takikawa H. Clinical Features of Regorafenib-induced Liver Injury in Japanese Patients From Postmarketing Experience. *Clin Colorectal Cancer.* 2018;17(1):e49–e58. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2017.09.004>.
443. Björnsson E.S., Andrade R.J. Long-term sequelae of drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2022;76(2):435–445. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.10.011>.
444. Cheng H.S., Rademaker M. Monitoring methotrexate-induced liver fibrosis in patients with psoriasis: utility of transient elastography. *Psoriasis (Auckl).* 2018;8:21–29. <https://doi.org/10.2147/PTT.S141629>.
445. Neri S., Signorelli S. Role of Ademetionine (S-Adenosylmethionine) in Cyclosporine-Induced Cholestasis. *Clin Drug Invest* 2002;22(3):191–195. <https://doi.org/10.2165/00044011-200222030-00006>.
446. Горошко А.И., Щелкунов А.И., Симонова Н.В. Клиническая эффективность ремаксола для профилактики гепатотоксических осложнений противотуберкулезной химиотерапии. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2025;88(3):22–28. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2025-88-3-22-28>.
447. Akkahadsee P., Sawangjit R., Phumart P., Chaiyakunapruk N., Sakloetsakun D. Systematic review and network meta-analysis of efficacy and safety of interventions for preventing anti-tuberculosis drug induced liver injury. *Sci Rep.* 2023;13(1):19880. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46565-3>.
448. Cheng S.L. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *Eur Respir J.* 2016;48(Suppl. 60):PA2716. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.PA2716>.

449. 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;42(4):906–914. <https://doi.org/10.1177/0300060514527058>.
450. Shang W., Feng Y., Li J., Wang X., Xie H., Feng G. Effect of Bicyclol Tablets on Drug Induced Liver Injuries after Kidney Transplantation. *Open Med (Wars).* 2017;12:62–69. <https://doi.org/10.1515/med-2017-0012>.
451. Kojima M., Kamoi K., Ukimura O., Fujito A., Nakao M., Tanaka S. et al. Clinical utility of ursodeoxycholic acid in preventing flutamide-induced hepatopathy in patients with prostate cancer: a preliminary study. *Int J Urol.* 2002;9(1):42–46. <https://doi.org/10.1046/j.1442-2042.2002.00412.x>.
452. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лерман О.В., Невзорова В.А., Резник И.И. и др. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и (или) желчевыводящих путей с помощью урсодеооксихолевой кислоты. *Терапевтический архив.* 2014;86(12):48–52.
453. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маевская М.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Российской ассоциации эндокринологов, Российского научного медицинского общества терапевтов, Национального общества профилактической кардиологии, Российской ассоциации геронтологов и гериатров по неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2025;35(1):94–152. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-1-94-152>.
454. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol.* 2024;81(3):492–542. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.031>.
455. García D.S., Saturansky E.I., Poncino D., Martínez-Artola Y., Rosenberg S., Abritta G. et al. “Hepatic toxicity by methotrexate with weekly single doses associated with folic acid in rheumatoid and psoriatic arthritis. What is its real frequency?”. *Ann Hepatol.* 2019;18(5):765–769. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.01.011>.
456. Shea B., Swinden M.V., Tanjong Ghogomu E., Ortiz Z., Katchamart W., Rader T. et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(5):CD000951. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000951.pub2>.
457. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/.
458. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/.
459. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. № 906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Гастроэнтерология». Зарегистрировано в Минюсте России 21 января 2013 г. № 2664. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_141611/.
460. Алыева А.А., Никитин И.Г., Архипов А.В. Сопроводительная терапия острого лекарственного повреждения печени на фоне химиотерапевтического лечения у пациенток с раком молочной железы. *Лечебное дело.* 2018; 2:74–85. <https://doi.org/10.24411/2071-5315-2018-12005>.

461. Денисова Е.В., Дворянкова Е.В., Плиева К.Т., Соболев В.В., Корсунская И.М. Патологии гепатобилиарной системы у больных псориазом. Эффективная фармакотерапия. Дерматология и дерматокосметология. 2018 29(9): 85-88.
462. Новикова Т.И., Новиков В.С. Опыт применения препарата «Фосфоглив» в терапии поражения печени на фоне химиотерапии легких // Туберкулез и болезни легких / IX Съезд фтизиатров России: материалы конференции. – 2011. - № 5. – С. 768; № 1:26-30
463. Оковитый С.В., Никитин И.Г. Анализ безопасности применения глицирризиновой кислоты у человека. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (8): 92–103.<https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-8-92-103>.
464. Ковалева Е.А., Оковитый С.В. Оценка эффективности и безопасности сукцинатов при лекарственных поражениях печени: систематический обзор. Медицинский совет. 2025;19(15):10–25. <https://doi.org/10.21518/ms2025-325>.
465. Ziogas D.C., Gkoufa A., Cholongitas E., Diamantopoulos P., Anastasopoulou A., Ascierto P.A., Gogas H. When steroids are not enough in immune-related hepatitis: current clinical challenges discussed on the basis of a case report. J Immunother Cancer. 2020; 8(2): e001322. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001322>.
466. Martínez-Cabriales S.A., Rodríguez-Bolaños F., Shear N.H. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DReSS): How Far Have We Come? Am J Clin Dermatol. 2019; 20(2): 217-236. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-00416-4>.

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

Руководители рабочей группы:

Ивашкин Владимир Трофимович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Президент Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), Российского общества по изучению печени (РОПИП), Научного сообщества по изучению микробиома человека (НСОИМ). Конфликт интересов отсутствует.

Драпкина Оксана Михайловна — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, президент Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний. Президент Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ), президент Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ). Конфликт интересов отсутствует.

Секретариат рабочей группы:

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Вице-президент Российского общества по изучению печени (РОПИП), член Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), член Европейской ассоциации по изучению печени (EASL). Конфликт интересов отсутствует.

Райхельсон Карина Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), член Российского общества по изучению печени (РОПИП), член Европейской ассоциации по изучению печени (EASL). Конфликт интересов отсутствует.

Оковитый Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), член Российского общества по изучению печени (РОПИП), член Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), член МОО «Ассоциация клинических фармакологов». Конфликт интересов отсутствует.

Хлынова Ольга Витальевна — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и кардиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), член Российского общества по изучению печени (РОПИП), член Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), член Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ). Конфликт интересов отсутствует.

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Член Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), член Российского общества по изучению печени (РОПИП). Конфликт интересов отсутствует.

Гладков Олег Александрович — доктор медицинских наук, профессор, директор Медицинского центра «Эвимед», главный внештатный специалист по химиотерапии Челябинской области. Член Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). Конфликт интересов отсутствует.

Гречишникова Василиса Романовна — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Член Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), член Российского общества по изучению печени (РОПИП). Конфликт интересов отсутствует.

Деева Татьяна Андреевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологической химии Института цифрового биодизайна и моделирования живых систем, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Член Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), член Российского общества по изучению печени (РОПИП), член Научного сообщества по изучению микробиома человека (НСОИМ). Конфликт интересов отсутствует.

Рабочая группа:

Алексеев Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член президиума Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), член Российского общества по изучению печени (РОПИП). Конфликт интересов отсутствует.

Ахмедов Вадим Адильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Конфликт интересов отсутствует.

Бакулин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Президент МОО «Общество гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад», член Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) Конфликт интересов отсутствует.

Бакулина Наталья Валерьевна — доктор медицинских наук, профессор, проректор по науке и инновационной деятельности, зав. кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член МОО «Общество гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад». Конфликт интересов отсутствует.

Барановский Андрей Юрьевич — доктор медицинских наук, врач высшей категории, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член правления Санкт-Петербургского научного общества терапевтов им. С. П. Боткина, член правления Всероссийского научного общества гастроэнтерологов, член правления Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА). Конфликт интересов отсутствует.

Вологжанина Людмила Георгиевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии №1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Конфликт интересов отсутствует.

Голованова Елена Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), член Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ). Конфликт интересов отсутствует.

Глушенков Дмитрий Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий приемным отделением Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Член Российского общества по изучению печени (РОПИП). Конфликт интересов отсутствует.

Долгушина Анастасия Ильинична — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Конфликт интересов отсутствует.

Игумнова Оксана Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии №1 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Конфликт интересов отсутствует.

Ивашкин Константин Владимирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Член Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), член Российского общества по изучению печени (РОПИП), член Научного сообщества по изучению микробиома человека (НСОИМ). Конфликт интересов отсутствует.

Козлова Ирина Вадимовна — доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА). Конфликт интересов отсутствует.

Кондрашина Элина Александровна — кандидат медицинских наук, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Член Санкт-Петербургского научного общества терапевтов им. С. П. Боткина. Конфликт интересов отсутствует.

Лазебник Леонид Борисович — доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Президент Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР), член Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ). Конфликт интересов отсутствует.

Маев Игорь Вениаминович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член президиума Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА). Конфликт интересов отсутствует.

Марченко Наталья Валерьевна — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». Член Российского общества по изучению печени (РОПИП). Конфликт интересов отсутствует.

Надинская Мария Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Член Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), член Российского общества по изучению печени (РОПИП). Конфликт интересов отсутствует.

Новик Алексей Викторович — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, врач-онколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член Российского общества клинической онкологии (RUSSCO). Конфликт интересов отсутствует.

Осипенко Марина Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член президиума Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА). Конфликт интересов отсутствует.

Пазенко Екатерина Владимировна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник гастроэнтерологии и гепатологии медицинского института ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член Российского общества по изучению печени (РОПИП), член Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени (APASL). Конфликт интересов отсутствует.

Пирогова Ирина Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы». Конфликт интересов отсутствует.

Прашнова Мария Константиновна — кандидат медицинских наук, ассистент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член Российского общества по изучению печени (РОПИП). Конфликт интересов отсутствует.

Приходько Вероника Александровна — кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член Российского общества по изучению печени (РОПИП), член Российского научного общества фармакологов (РНОФ). Конфликт интересов отсутствует.

Саенко Анна Алексеевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Конфликт интересов отсутствует.

Тарасова Лариса Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». Член президиума Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ). Конфликт интересов отсутствует.

Тихонова Татьяна Андреевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Конфликт интересов отсутствует.

Ткаченко Петр Евгеньевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Член Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), член Российского общества по изучению печени (РОПИП). Конфликт интересов отсутствует.

Хлынов Игорь Борисович — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный университет».

Министерства здравоохранения Российской Федерации. Член президиума Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА). Конфликт интересов отсутствует.

Цыганова Юлия Вадимовна — кандидат медицинских наук, доцент ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова». Министерства здравоохранения Российской Федерации. Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Предлагаемые рекомендации имеют своей целью довести до практических врачей современные представления об этиологии и патогенезе ЛПП, познакомить с применяемыми в настоящее время алгоритмами оценки тяжести заболевания, прогноза и лечения.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций

1. Врачи-гастроэнтерологи.
2. Врачи общей практики (семейные врачи).
3. Врачи-терапевты.
4. Врачи-онкологи.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

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

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

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

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	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)
С	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)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых

данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

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

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Минздрава России от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (зарегистрировано в Минюсте России 08.05.2019 № 54588).
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.11.2012 № 906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “Гастроэнтерология”» (зарегистрировано в Минюсте России 21.01.2013 № 2664).
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.12.2022 № 810н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при циррозе и фиброзе печени (диагностика и лечение)».
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

Таблица 4. Основные факторы риска развития ЛПП [10]

Фактор	Значение фактора для развития ЛПП
Возраст	Определяет восприимчивость к ЛПП, вторичным по отношению к конкретным ЛС, и фенотип ЛПП (например, пожилой возраст — фактор риска ЛПП при приеме изониазида**, молодой возраст — при приеме вальпроевой кислоты** и НПВП)

Женский пол	Более высокий риск ЛПП с ОПН, гепатоцеллюлярного типа ЛПП
Этническая принадлежность	Определяет восприимчивость к ЛПП, вторичным по отношению к отдельным ЛС
Избыточное регулярное употребление алкоголя	Повышает риск ЛПП, связанных с отдельными ЛС (изониазид**, галотан**, парацетамол**, дулоксетин, вальпроевая кислота**, анаболические стероиды)
Компоненты метаболического синдрома (НАЖБП, сахарный диабет)	Повышает риск ЛПП, связанных с тамоксифеном**
Хронический гепатит В и С	Повышает риск ЛПП, связанных с антиретровирусной и противотуберкулезной терапией

Таблица 5. Категории экспертной оценки при оценке причинно-следственных связей в диагностике ЛПП (AASLD, 2023) [2]

Оценка причинности	Вероятность (%)	Описание
Определенное без сомнений	Более 95	Четкие и убедительные данные
Весьма вероятное	75–95	Четкие и убедительные данные, но не до конца определенные
Вероятное	50–74	Большинство данных подтверждают причинно-следственную связь
Возможное	25–49	Большинство данных не предполагают причинно-следственной связи, но вероятность остается
Маловероятное	Менее 25	Причинно-следственная связь очень маловероятна, более вероятна альтернативная этиология
Недостаточно данных	Изучается	Отсутствие ключевых данных

Таблица 6. Некоторые противоопухолевые препараты и рекомендации по модификации доз при развитии гепатотоксичности

Препарат	Фармакологический класс препарата, применение	Предостережение	Повышение показателей печеночной панели	Модификация дозы
----------	---	-----------------	---	------------------

Селперкатиноб	Ингибиторы протеинкиназ / различные солидные опухоли (легких, щитовидной железы)	Гепатотоксичность: необходим контроль уровня АЛТ и АСТ перед началом терапии и каждые 2 нед. в течение первых 3 мес. лечения, затем 1 раз каждый месяц	Серьезные НР со стороны печени в 2,6% случаев. Повышение АЛТ до G3–4 в 9% случаев. Повышение АСТ до G3–4 в 8% случаев. Повышение билирубина до G3–4 в 2% случаев	АСТ или АЛТ уровня G3–4: воздержаться от дозы до G1 или исходного уровня. Снизить дозу на 2 уровня и контролировать АЛТ/АСТ еженедельно. Увеличить на 1 уровень дозы минимум через 2 нед.
Капматиноб	Ингибиторы протеинкиназ / метастатический немелкоклеточный рак легкого	Гепатотоксичность: необходим контроль уровня АЛТ и АСТ перед началом терапии и каждые 2 нед. в течение первых 3 мес. лечения, затем 1 раз каждый месяц	Повышение уровня АЛТ до G3–4=8%, повышение уровня АСТ до уровня G3–4=4,9%	АСТ или АЛТ уровня G3 без повышения билирубина: приостановить прием препарата до восстановления исходного уровня трансаминаз. АСТ или АЛТ уровня G4, присутствуют критерии закона Хая: прекратить прием препарат без возобновления
Энтракатиноб	Ингибиторы протеинкиназ / распространенный немелкоклеточный рак легкого	Гепатотоксичность: необходим контроль уровня АЛТ и АСТ перед началом терапии и каждые 2 нед. в течение первых 3 мес. лечения, затем 1 раз каждый месяц	Повышение уровня АЛТ до G3–4=2,9%, повышение уровня АСТ до уровня G3–4=2,7%	АЛТ или АСТ уровня G3–4: приостановить прием препарата до восстановления уровня трансаминаз до уровня G1 или исходного уровня, возобновить в той же дозе, если событие G3 разрешилось в течение 4 нед. Или возобновить в уменьшенной

				<p>дозе при повторных повышениях до G3 или повышении до G4.</p> <p>При повторяющихся повышениях АЛТ/АСТ до G4, присутствии критериев закона Хая прекратить прием препарат без возобновления</p>
<p>Полатузумаб ведотин**</p>	<p>Прочие моноклональные антитела (CD79b-таргетный конъюгат «антитело — лекарство» / диффузная В-крупноклеточная лимфома)</p>	<p>Гепатотоксичность: необходим контроль уровня трансаминаз и билирубина</p>	<p>В комбинации с R-СНР повышение уровня трансаминаз наблюдалось в 10,6% случаев, преимущественно G1–2, реже G3. G4–5 не наблюдалось. В комбинации с R-СНОР повышение уровня трансаминаз наблюдалось в 7,3% случаев</p>	<p>Необходимо воздержаться от введения препарата при уровне билирубина >1,5 ВГН. Коррекция дозы не требуется при уровне билирубина <1,5 ВГН и повышении уровня АСТ</p>
<p>Ларотректиниб</p>	<p>Ингибиторы протеинкиназ / солидные опухоли со слиянием генов NTRK без мутации резистентности, метастатические без возможности хирургической резекции, без удовлетворительных альтернативных методов лечения</p>	<p>Гепатотоксичность: необходим контроль уровня АЛТ и АСТ каждые 2 нед. в течение первого месяца лечения, затем 1 раз ежемесячно и по показаниям</p>	<p>Повышение уровня АЛТ и АСТ уровня G1 наблюдается в 18 и 19% случаев соответственно, уровня G2 — 5% случаев, G3–4 — до 3% случаев.</p>	<p>Необходимо снизить начальную дозу на 50% у пациентов с ЦП Child-Pugh B и C. Необходимо приостановить применение и изменить дозировку препарата под контролем лабораторных показателей или навсегда прекратить прием препарата</p>

				в зависимости от степени тяжести гепатотоксичности
Биниметиниб	Ингибиторы протеинкиназ / совместно с ингибитором серин-треонинкиназы V-Raf (BRAF) , нерезектабельная или метастатическая меланома с мутациями BRAF V600E или V600K	Гепатотоксичность: необходим контроль уровня показателей печеночной панели до, во время лечения и при наличии показаний	В комбинации с энкорафенибом АЛТ повышалась до G3–4 в 6% случаев, АСТ — до G3–4 в 2,6%. ЦФ — до G3–4 в 0,5% случаев	При повышении АЛТ и АСТ уровня G2 коррекции терапии не требуется; если в течение 2 нед. не наступает улучшение, прекратить лечение до улучшения состояния до G0–1 или до уровня, предшествующего лечению / базового, а затем возобновить в той же дозе. Повышение уровня АСТ или АЛТ G3–4: при первом случае G3–4 (или рецидиве G2) приостановить лечение на ≤4 нед.; если уровень трансаминаз снизится до G0–1 или до уровня, предшествующего лечению / базового, возобновить в той же дозе; если улучшения не будет, отменить препарат. При повторных событиях рассмотреть возможность постоянного прекращения

				лечения. Для пациентов с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью рекомендуемая доза составляет 30 мг 2 раза в сутки
Абемациклиб**	Ингибиторы протеинкиназ / распространенный или метастатический РМЖ (HR+, HER-)	Гепатотоксичность: необходим контроль уровня АЛТ, АСТ и общего билирубина перед началом терапии каждые 2 нед. в течение первых 2 мес., ежемесячно в течение следующих 2 мес. и затем в соответствии с клиническими показаниями	Повышение уровня АЛТ и АСТ до G3–4 при применении в комбинации с фулвестрантом наблюдалось в 6,1 и 4,2% случаев соответственно	Повышение АЛТ и АСТ до G1–2 — коррекции доз не требуется. При повышении АЛТ и АСТ до G3: отмена препарата до восстановления уровня трансаминаз до G0–1 или до уровня, предшествующего лечению / базового, затем возобновить прием в уменьшенной до предшествующего уровня дозе. Повышение АЛТ и АСТ до G4 или присутствуют критерии закона Хая: прекратить прием препарата без возобновления

HR– нежелательные реакции, ВГН — верхняя граница нормы

Таблица 7. Эффективность гепатотропных препаратов (А 05, препаратов для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей) в лечении и профилактике ЛПП.

Эффективность #ацетилцистеина** в лечении ЛПП [206, 207, 221–227]			
№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	ЛС (причина ЛПП), для которых недостаточно данных

1	Анальгетики и антипиретики (N02B)	Парацетамол** (1 ККИ [Keays, 1991], 4 СО [Chiew, 2018, Stine, 2016, Licata, 2022, Buckley, 2007])	
2	Противогрибковые препараты системного действия (J02)		Кетоконазол (1 СО [Niu, 2022])
3	Противоопухолевые препараты (L01)		Циклофосфамид**, бусульфан**, флударабин** ¹ (1 РКИ [Barkholt, 2008]), меркаптопурин** (1 РКИ [van Asseldonk, 2024])
4	Иммунодепрессанты (L04)		Иммуноглобулин антитимоцитарный** (1 РКИ [Barkholt, 2008]); азатиоприн**
5	Препараты для лечения заболеваний сердца (C01)		Амиодарон** (1 СО [Jaiswal, 2018])

Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, ККИ — нерандомизированное контролируемое клиническое исследование, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СО — систематический обзор, 1 — в комбинации с лучевой терапией, аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

Эффективность #ацетилцистеина в профилактике ЛПП [228–232]**

№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	—
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Изониазид**, рифампицин**, пиразинамид**, этамбутол** (2 РКИ [Baniasadi, 2010, Farazi, 2015]; 1 МА [Singh, 2020]); противотуберкулезные препараты (2 РКИ [Ahmed, 2020, Sukumaran, 2023])	—

Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, МА — метаанализ.

Эффективность #левокарнитина в лечении ЛПП [233, 240]

№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	—
1	Противоэпилептические препараты (N03)	Вальпроевая кислота** (1 РКИ [Tincu, 2016], 1 СО [Perrott, 2010])	—

Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СО — систематический обзор.

Эффективность #левокарнитина в профилактике ЛПП [241]

№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	—

1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Изониазид**, рифампицин**, пиразинамид**, этамбутол** (1 РКИ [Hatamkhani, 2014])	–
Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, РКИ — рандомизированное клиническое исследование.			
Эффективность #УДХК** в лечении ЛПП [224, 242, 245, 247, 249, 255–258]			
№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	ЛС (причина ЛПП), для которых недостаточно данных
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Цефтриаксон** (1 ККИ [Овчаренко 2013]); азитромицин** [Stepanov, 2021]; противотуберкулезные препараты (1 РКИ [Борзакова, 2012, Борзакова, 2016]); амоксициллин + клавулановая кислота**, рифампицин**, изониазид**, пиразинамид** [Bessone, 2024]	Амоксициллин + клавулановая кислота** (2 СО [Niu, 2022, Robles-Díaz, 2022]); Ко-тримоксазол + сульфаметоксазол + триметоприм** (1 СО [Niu, 2022])
2	Противогрибковые препараты системного действия (J02)		Тербинафин (1 СО [Robles-Díaz, 2022])
3	Противоопухолевые препараты (L01)		Пембролизумаб**, брентуксимаб ведотин** (1 СО [Robles-Díaz, 2022])
4	Гормональные препараты системного действия, кроме половых гормонов и инсулинов (H), Половые гормоны и модуляторы функции половых органов (G03), Анаболические стероиды (A14A)		Тестостерон**, нандролон**, тиамазол**, флутамид** (1 СО [Robles-Díaz, 2022])
5	Антигипертензивные средства (C02)		Бозентан** (1 СО [Robles-Díaz, 2022])
6	ЛС, влияющие на нервную систему (N)		Галоперидол**, амитриптилин**, фенитоин**, сертралин** (1 СО [Robles-Díaz, 2022])
7	Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (M01A)		Напроксен (1 СО [Robles-Díaz, 2022])
8	Иммунодепрессанты (L04)	Метотрексат** (1 РКИ [Максимова, 2015])	–
9	Бифосфонаты (M05BA)		Ибандроновая кислота (1 СО [Robles-Díaz, 2022])

Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, НПВП — нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СО — систематический обзор.

Эффективность #УДХК в профилактике ЛПП [259–264]**

№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	ЛС (причина ЛПП), для которых недостаточно данных
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Амоксициллин**, кларитромицин** (1 РКИ [Андреев, 2020])	
2	Противоопухолевые препараты (L01); Кортикостероиды системного действия (H02A)	Винкристин**, даунорубин**, аспарагиназа**, циклофосфамид**, цитарабин**, меркаптопурин**, метотрексат**, этопозид**, иматиниб**, метилпреднизолон**, дексаметазон** (1 РКИ [Mohammed Saif, 2012]); преднизолон**, доксорубин**, винкристин**, аспарагиназа**, метотрексат** (1 ККИ [Скрипник, 2020]);	Меркаптопурин** (2 РКИ [Mohammed Saif, 2012, Bordbar, 2018]); преднизолон** (1 ККИ [Скрипник, 2020], 2 РКИ [Bordbar, 2018])
3	Противоэпилептические препараты (N03)	Вальпроевая кислота** (1 РКИ [Shahramanian, 2020])	—
4	Ингибиторы протонного насоса (A02BC); Препараты для лечения угревой сыпи системного действия (D10B)	Эзомепразол** (1 РКИ [Андреев, 2020]); изотретиноин (1 РКИ [Леденцова, 2020])	—

Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СО — систематический обзор.

Эффективность адемeтионина в лечении ЛПП [267, 269, 271, 274, 276–280]**

№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	—
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Изониазид**, рифампицин**, пиперазид**, этамбутол**, стрептомицин**, протионамид**, циклосерин**, аминосалициловая кислота**, левофлоксацин**, ципрофлоксацин**, канамицин**, амикацин**, рифабутин** (1 ККИ [Суханов, 2012, Суханов, 2013а, Суханов, 2013б]); противотуберкулезные препараты (1 РКИ [Суханов, 2013в])	—

2	Противоопухолевые препараты (L01)	Доксорубин**, циклофосфамид**, фторурацил**, винкристин**, паклитаксел**, карбоплатин**, этопозид**, метотрексат**, цисплатин**, цитарабин**, прокарбазин**, ритуксимаб**, бортезомиб** (1 СО [Noureddin, 2020]; 1 НП [Снеговой, 2015]); неуточненные (1 ККИ [Кляритская, 2013]); оксалиплатин**, иринотекан**, фторурацил**, циклофосфамид**, метотрексат** (1 НКИ [Santini, 2003])	—
3	Иммунодепрессанты (L04); Кортикостероиды системного действия (H02A)	Циклоспорин**, лефлуномид**, бетаметазон**, дексаметазон** (1 СО [Noureddin, 2020]); метотрексат**, кортикостероиды системного действия (1 НКИ [Perlamutrov, 2014])	—
4	Гормональные препараты системного действия, кроме половых гормонов и инсулинов (H), Половые гормоны и модуляторы функции половых органов (G03), Анаболические стероиды (A14A)	Неуточненные (1 ККИ [Кляритская, 2013])	—

Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, ККИ — нерандомизированное контролируемое клиническое исследование, НКИ — нерандомизированное клиническое исследование, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СО — систематический обзор, НП — наблюдательная программа.

Эффективность #адеметионина в профилактике ЛПП [270, 281–286]**

№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	ЛС (причина ЛПП), для которых недостаточно данных
1	Противоопухолевые препараты (L01)	Цитарабин**, антрациклины и родственные соединения, этопозид** (1 ККИ [Скрипник, 2019]); флударабин**, циклофосфамид**, ритуксимаб**, бендамустин**, винкристин**, преднизолон** (1 ККИ [Скрипник, 2020]); бевацизумаб**, оксалиплатин**,	Бевацизумаб**, оксалиплатин** (1 СО [Benić, 2022])

		капецитабин**, фторурацил** (НКИ [Vincenzi, 2011, 2012, 2018])	
2	Иммунодепрессанты (L04)	Метотрексат** (1 ККИ [Угрюмова, 2010])	–
Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, ККИ — нерандомизированное контролируемое клиническое исследование			
Эффективность фосфолипидов в лечении ЛПП [285, 290–292]			
№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	–
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Противотуберкулезные препараты (1 ККИ [Liu, 2021]; 1 МА [Li, 2023])	–
2	Кортикостероиды системного действия (H02A)	Метилпреднизолон** (1 ККИ [Пальгова, 2017])	–
3	Половые гормоны и модуляторы функции половых органов (G03)	Гестагены, эстрогены, гонадотропин хорионический** (1 ККИ [Пальгова, 2017])	–
4	Противоэпилептические препараты (N03)	Фенитоин**, фенобарбитал** (1 ККИ [Hisanaga, 1980])	–
Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, ККИ — нерандомизированное контролируемое клиническое исследование, МА — метаанализ.			
Эффективность орнитина в лечении ЛПП [282, 297, 298, 301, 303, 304–307]			
№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП) для которых показан положительный эффект	–
1	Противоопухолевые препараты (L01)	Циклофосфамид**, бортезомиб**, дексаметазон** (1 РКИ [Скрипник, 2018]); антимаетаболиты, соединения платины, алкилирующие средства, антрациклины и родственные соединения, таксаны, алкалоиды растительного происхождения и другие природные вещества (1 НКИ [Scheller, 1998]); неуточненные (2 НСКИ [Ларионова, 2009, Максимова, 2018], 1 СНКИ [Солдатова, 2022]); соединения платины, таксаны, антрациклины и родственные соединения (1 НКИ [Мацишевская, 2011]); циклофосфамид**, бортезомиб** (1 СНКИ [Скрипник, 2018])	–
2	ЛС, влияющие на	Клозапин (1 ККИ [Слюндин,	–

	нервную систему (N)	2010)]; психолептики (1 ККИ [Остапенко, 2006])	
--	---------------------	--	--

Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, ККИ — нерандомизированное контролируемое клиническое исследование, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СНКИ — сравнительное нерандомизированное клиническое исследование, НСКИ — несравнительное клиническое исследование

Эффективность фиксированной комбинации инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты в лечении ЛПП [276, 277, 317, 325–327]**

№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	—
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Изониазид**, рифампицин**, пиразинамид**, этамбутол**, протионамид**, циклосерин**, аминосалициловая кислота**, левофлоксацин**, цiproфлоксацин**, канамицин**, амикацин**, рифабутин** (1 ККИ [Суханов, 2013а]); противотуберкулезные препараты (2 РКИ [Суханов, 2013б], 2 ККИ [Суханов, 2009, Шевырева, 2012]); антибактериальные препараты системного действия (1 ККИ [Павлов, 2025])	—
2	Противовирусные препараты системного действия (J05)	Противовирусные препараты прямого действия [для лечения ВИЧ-инфекции] (1 ККИ [Шевырева, 2012])	—
3	Противоопухолевые препараты (L01)	Доцетаксел**, цисплатин**, фторурацил**1 (1 ККИ [Иванова, 2023])	—
4	Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (M01A)	НПВП (1 РКИ [Павлов, 2025])	—

Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, ККИ — нерандомизированное контролируемое клиническое исследование, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, НПВП — нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты; 1 в комбинации с лучевой терапией.

Эффективность фиксированной комбинации #инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты в профилактике ЛПП [311, 318, 322, 324, 328–330].**

№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	—
1	Противомикробные препараты системного	Изониазид**, рифампицин**, рифабутин**, рифапентин,	—

	действия (J)	пиразинамид**, этамбутол**, стрептомицин**, канамицин**, амикацин**, капреомицин**, левофлоксацин**, моксифлоксацин**, спарфлоксацин**, протионамид**, этионамид**, бедаквилин**, линезолид**, циклосерин**, теризидон**, аминосалициловая кислота**, деламанид** (1 РКИ [Волчегорский 2016]); противотуберкулезные препараты (1 РКИ [Коломиец, 2019])	
2	Противоопухолевые препараты (L01)	Фторурацил**, доксорубицин**, циклофосфамид** (1 ККИ [Конопацкова, 2015]); этопозид**, цисплатин**, циклофосфамид**, доксорубицин** (1 ККИ [Черенков, 2013]); цисплатин**, карбоплатин**, доксорубицин**, циклофосфамид** (1 РКИ [Бондаренко, 2020]); FOLFOX/FLOX ¹ , XELOX ² , CF ³ , DCF ⁴ , XP ⁵ (1 ККИ [Дрогомирецкая, 2018]); FOLFOX ¹ , FOLFIRI ⁶ (кальция фолинат**, фторурацил**, иринотекан**) (1 ККИ [Конопацкова, 2016]); фторурацил**, цисплатин**, метотрексат** ⁷ (1 ККИ [Матякин, 2013]); неуточненные (1 РКИ [Туманян, 2022])	—
3	ЛС, влияющие на нервную систему (N)	Севофлуран**, ропивакаин**, лидокаин**, мидазолам**, фентанил**, нефопам (1 РКИ [Туманян, 2022]); галоперидол**, трифлуоперазин** (1 ККИ [Филиппова, 2019])	—
4	Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты (M01A)	НПВП (1 РКИ [Туманян, 2022])	—
Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, ККИ — нерандомизированное контролируемое клиническое исследование, РКИ —			

рандомизированное клиническое исследование, НПВП — нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты; 1 кальция фолинат** + фторурацил** + оксалиплатин**; 2 капецитабин** + оксалиплатин; 3 цисплатин** + фторурацил**; 4 доцетаксел** + цисплатин** + фторурацил**; 5 капецитабин** + цисплатин**; 6 кальция фолинат** + фторурацил** + иринотекан**; 7 в комбинации с лучевой терапией.

Эффективность #бициклола в лечении ЛПП [336, 337, 339, 342]

№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	—
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Бета-лактамы антибактериальные препараты, пенициллины (1 РКИ [Tang, 2022], 1 СО [Niu, 2021]); Противотуберкулезные препараты (1 РКИ [Tang, 2022], 1 СО [Niu, 2021])	—
2	Противоопухолевые препараты (L01)	Неуточненные (1 РКИ [Tang, 2022])	—
3	Иммунодепрессанты (L04)	Неуточненные (1 РКИ [Tang, 2022])	—
4	Гормональные контрацептивы системного действия (G03A), анаболические стероиды (A14A)	Гормональные контрацептивы системного действия, анаболические стероиды (1 РКИ [Tang, 2022])	—
5	Гиполипидемические средства (C10)	Аторвастатин**, симвастатин** (1 РКИ [Naiqiong, 2017], 1 СО [Niu, 2021]); неуточненные (1 РКИ [Tang, 2022])	—
6	ЛС, влияющие на нервную систему (N)	Неуточненные (1 РКИ [Tang, 2022])	—

Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СО — систематический обзор.

Эффективность #бициклола в профилактике ЛПП [336, 338, 340]

№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	—
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Изониазид**, рифампицин**, пиразинамид**, этамбутол** (1 РКИ [Chu, 2015], 1 СО [Niu, 2021])	—
2	Противоопухолевые препараты (L01)	FOLFOX ¹ , XELOX ² , CNOP ³ , доцетаксел**, паклитаксел**, гемцитабин**, иринотекан**, этопозид** (1 РКИ [Li, 2014], 1 СО [Niu, 2021])	—
3	Кортикостероиды системного действия	Преднизолон** (1 РКИ [Li, 2014], 1 СО [Niu, 2021])	—

	(H02A)		
Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СО — систематический обзор; 1 кальция фолинат**, фторурацил**, оксалиплатин**; 2 капецитабин**, оксалиплатин**; 3 циклофосфамид**, доксорубин**, винкристин**, преднизолон**			
Эффективность морфолиния тiazотата в лечении ЛПП [348]			
№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	—
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Противотуберкулезные препараты (1 НКИ [Шовкун, 2013])	—
Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, НКИ — нерандомизированное клиническое исследование.			
Эффективность #морфолиния тiazотата в профилактике ЛПП [347–349, 351]			
№	Этиология ЛПП (группа ЛС)	ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект	—
1	Противомикробные препараты системного действия (J)	Антибактериальные препараты системного действия (1 НКИ [Гречканев, 2012]); противотуберкулезные препараты (1 РКИ [Шовкун, 2025]; 1 НКИ [Шовкун, 2013])	—
2	Противоопухолевые препараты (L01)	Доксорубин**, циклофосфамид**, винкристин**, ритуксимаб** (1 НКИ [Кольцов, 2023])	—
3	Антигистаминные средства системного действия (R06)	Антигистаминные средства системного действия (1 НКИ [Гречканев, 2012])	—
4	Антитромботические средства (B01)	Антиагреганты кроме гепарина (1 НКИ [Гречканев, 2012])	—
Примечания: ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, НКИ — нерандомизированное клиническое исследование.			

Таблица 8. Критерии больницы Королевского Колледжа при ЛПП [182].

ОПН, вызванная парацетамолом**	Непарацетамоловая ОПН других
Артериальное рН < 7,3 или	МНО > 6,5 или
3 из 3 критериев: — МНО > 6,5; — сывороточный креатинин > 300 мкмоль/л; — печеночная энцефалопатия (степени III или IV)	3 из 5 критериев: — возраст < 11 или > 40 лет; — сывороточный билирубин > 300 мкмоль/л; — время от начала желтухи до комы > 7 дней; — МНО > 3,5; — лекарственная токсичность независимо от того, была ли она причиной острой печеночной недостаточности

Прогностические модели:

1. Прогностическая модель группы по ОПН — Acute liver failure study group (ALFSG) для прогнозирования 21-дневной выживаемости без трансплантации (transplant-free survival, TFS) у пациентов с ОПН [180].

Log-шансы TFS=2,67–0,95 (энцефалопатия) + 1,56 (этиология) — 1,25 (использование вазопрессоров) — 0,70 (билирубин) — 1,35 (МНО),

где печеночная энцефалопатия стадия 1–2=0, стадия 3–4=1, этиология: 1=известна (парацетамол**/беременность/ишемия/HAV), 0=другое.

Модель преобразовывается в прогнозируемую вероятность TFS с помощью следующей формулы:

Прогнозируемая TFS=1/(1 + e(-1*Log шансы TFS)).

Прогноз >20% вероятности TFS является показанием для постановки в лист ожидания ТП.

2. Прогностическая модель MELD (Model for End-Stage Liver Disease)

MELD=(0,957 * ln(креатинин сыворотки, мг/дл * 88,4¹) + 0,378 * ln(билирубин сыворотки, мг/дл * 117,104²) + 1,120 * ln(МНО) + 0,643) * 10 (при проведении гемодиализа как минимум дважды за последние 7 дней креатинин равняется 4.0 мг/дл),

где ln — натуральный логарифм;

МНО — международное нормализованное отношение;

1 — коэффициент пересчета креатинина из мг/дл в мкмоль/л;

2 — коэффициент пересчета билирубина из мг/дл в мкмоль/л.

Значения <1 мг/дл (<88,4 мкмоль/л креатинина и <17,104 мкмоль/л билирубина) принимаются равными 1.

Интерпретация: для ЛПП неблагоприятный жизненный прогноз ассоциирован со значением MELD>19.

Показатели степени срочности трансплантации (в соответствии с критериями UNOS):

Статус 1: острая печеночная недостаточность у взрослых, острая или хроническая недостаточность у ребенка (менее 18 лет) с ожидаемым прогнозом жизни без трансплантации печени менее 7 дней при нахождении в палате ОРИТ.

Статус 2А: хроническое заболевание печени с ожидаемой продолжительностью жизни без трансплантации печени менее 7 дней при нахождении в ОРИТ.

Статус 2В: пребывание в ОРИТ не менее 5 дней по поводу острой печеночной недостаточности.

Статус 3: необходимость постоянного пребывания в стационаре.

Таблица 9. Определение статуса неотложности пациентов в листе ожидания трансплантации печени (по UNOS)

Статус 1	Острая печеночная недостаточность	Пациенты с острой печеночной недостаточностью, или пациенты с первичной дисфункцией трансплантата или тромбозом печеночной артерии, развившимся в первые недели после трансплантации, или дети с декомпенсированным ЦП, требующие постоянного нахождения в отделении интенсивной терапии
Статус 2А	Декомпенсированное заболевание печени и ожидаемая продолжительность жизни менее 7 дней	Балл по шкале СТР (Child-Turcotte-Pugh) ≥ 10 , нахождение в отделении интенсивной терапии и ожидаемая продолжительность жизни менее 7 дней
Статус 2В	Декомпенсированное хроническое заболевание печени	Балл по шкале СТР 7–10 в сочетании с рефрактерными к лечению осложнениями синдрома портальной гипертензии или наличием гепатоцеллюлярной карциномы следующих параметров: 1 очаг до 5 см или ≤ 3 очагов до 3 см каждый при отсутствии признаков метастазирования
Статус 3	Стабильное хроническое заболевание печени	Балл по шкале СТР ≥ 7

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Рисунок 1. Алгоритм действий при подозрении на ЛПП

1

Подозрение на ЛПП

Анамнез, физикальный осмотр

Общий (клинический) анализ крови
Анализ крови биохимический общетерапевтический (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, общ.билирубин и его фракций, альбумин), определение МНО / протромбинового времени)
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)
Определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК (ANA на клет.линии Hep-2, ANA)

Гепатоцеллюлярный тип

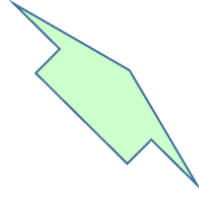
Определение коэффициента R

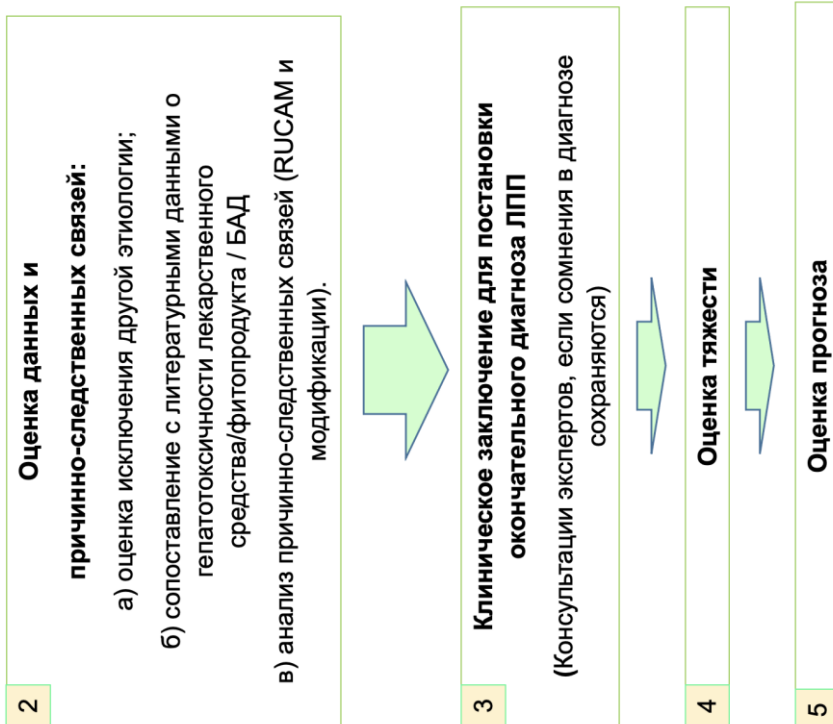
Холестатический тип

Смешанный тип

Исследования 1-ой линии
Опред. антител класса M (anti-HAV IgM) к вирусу гепатита A (Hepatitis A virus), антигена (HbsAg) вируса гепатита B (Hepatitis B virus), суммарных антител классов M и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита C (Hepatitis C virus) в крови
Исследование уровня иммуноглобулина G в крови, определение содержания антител к антигенам мышечной ткани (АГМА), антител к антигенам ядра клетки и ДНК (ANA на клет.линии Hep-2, ANA) в крови
Определение активности креатининазы в крови (при АСТ>АЛТ)
Исследования 2-ой линии (отдельным пациентам)
Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ), опред. содержания антител к тканевой трансглутаминазе в крови (IgA)
Опред. РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, качественное исследование, антител класса M (anti-HEV IgM) и G (anti-HEV IgG) к вирусу гепатита E (Hepatitis E virus) в крови, РНК вируса гепатита E (Hepatitis E virus) методом ПЦР в фекалиях
Опред. антител класса M (IgM) и антител класса G (IgG) к вирусу простого герпеса 1 и 2 типов (Herpes simplex virus types 1, 2) в крови, антител класса M (IgM) и G (IgG) к вирусу ветряной оспы и опоясывающего лишая (Varicella-Zoster virus) в крови, антител классов M, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови, антител класса M (IgM) и класса G (IgG) к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна-Барр (Epstein - Barr virus) в крови, антител класса G (IgG) к ранним белкам (EA) вируса Эпштейна-Барр (Epstein-Barr virus) в крови, антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу Эпштейна-Барра (Epstein - Barr virus) в крови
Исследование насыщения трансферрина железом, уровня ферритина, уровня церулоплазмينا в крови, исследование уровня меди в моче (суточная экскреция)
Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием, дуплексное сканирование нижней полой вены и вен портальной системы
Биопсия печени под контролем ультразвукового исследования, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала пункционной биопсии печени

Исследования 1-ой линии
Определение содержания антител к антигенам митохондрий в крови (AMA)
Магнитно-резонансная холангиопанкреатография
Исследования 2-ой линии (отдельным пациентам)
Эндоскопграфия панкреатобилиарной зоны
Биопсия печени под контролем ультразвукового исследования, патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала пункционной биопсии печени

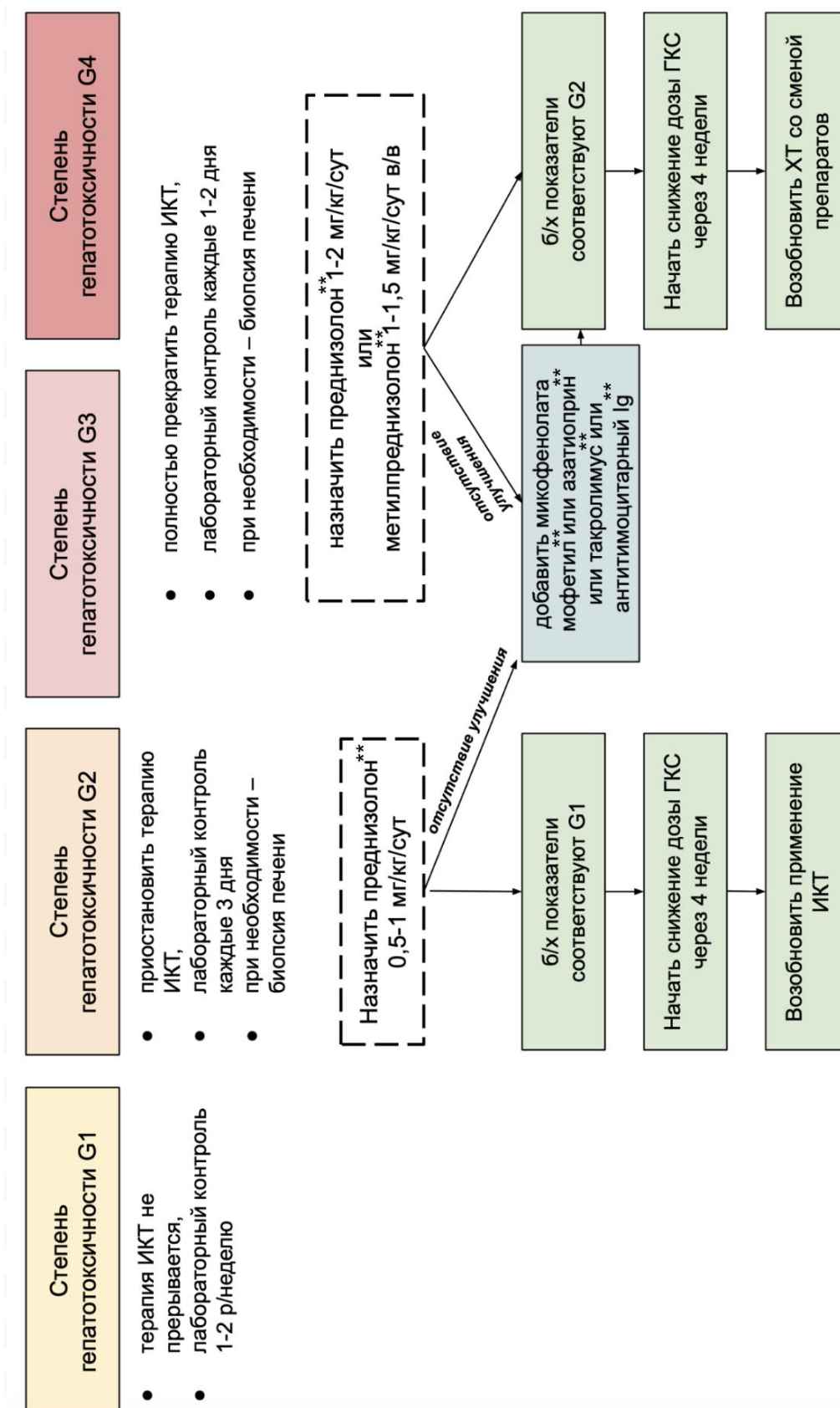




АГМА — антигладкомышечные антитела, АМА — антимитохондриальные антитела, МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография, нРИФ — непрямой метод реакции иммунофлуоресценции, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ТТГ — тиреотропный гормон, ЭУС — эндосонография панкреатобилиарной зоны, УЗДГ — ультразвуковая доплерография, КТ — компьютерная томография.

Рисунок 2. Тактика лечения гепатотоксичности, ассоциированной с применением ИКТ (практические рекомендации RUSSCO, 2024, с изменениями)

ГКС — глюкокортикоиды, ИКТ — ингибиторы иммунных контрольных точек, б/х — биохимический, ХТ — противоопухолевая химиотерапия.



Приложение В. Информация для пациента

В случае необходимости или собственного желания пациента приема каких-либо лекарственных препаратов, в том числе фитопрепаратов и БАД, 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 консультироваться 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: желтушное 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.

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

Приложение Г1. Шкала RUCAM для количественной оценки причинно-следственной связи в случаях предполагаемого ЛПП [147]

Название на русском языке: –

Оригинальное название (если есть): Шкала CIOMS/RUCAM (Councils for International Organizations of Medical Science/Roussel Uclaf Causality Assessment Method)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

1. 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;46(11):1323-30. doi: 10.1016/0895-4356(93)90101-6

2. 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;46(11):1331-6. doi: 10.1016/0895-4356(93)90102-7.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки

- индекс

- вопросник

- другое (уточнить):

Назначение: используется для количественной оценки причинно-следственной связи в случаях предполагаемого ЛПП

Содержание (шаблон): учитывает клинические и биохимические данные, оценку вероятности других заболеваний печени и пробу с повторным назначением препарата.

Состоит из 2 частей, заполняется та часть, которая соответствует тому или иному лабораторному типу в соответствии с показателя R.

А. Обновленная шкала RUCAM для гепатоцеллюлярного повреждения

Признаки гепатоцеллюлярного повреждения печени	Балл
1. Временной интервал между началом приема лекарственных препаратов (ЛП) / растительных средств (РС) и началом реакции: <ul style="list-style-type: none">● 5–90 (повторное назначение: 1–15 дней);● <5 или >90 (повторное назначение: >15 дней). Альтернативно: время начала от прекращения ЛП/РС; <ul style="list-style-type: none">● ≤15 дней (исключение для медленно метаболизирующих веществ: >15 дней)	+2 +1 +1
2. Изменение уровня АЛТ после прекращения приема ЛП/РС.	

Доля различий между пиком АЛТ и верхней границы нормы (ВГН):	
● снижение $\geq 50\%$ за 8 дней;	+3
● снижение $\geq 50\%$ за 30 дней;	+2
● нет данных или дальнейшее использование ЛП/РС;	0
● снижение $\geq 50\%$ после 30 дней;	0
● снижение $< 50\%$ после 30 дней или повторное повышение	-2
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
● возраст ≥ 55 лет;	+1
● возраст < 55 лет	0
4. Сопутствующие 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. Наличие данного признака отменяет предыдущие баллы, набранные в этом пункте;	-2
● сопутствующий прием ЛП/РС с доказанной ролью в этом 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-РНК;	
● инфекция вирусом гепатита Е: анти-HEV-IgM, анти-HEV-IgG, HEV-РНК;	
● УЗИ / цветное доплеровское УЗИ сосудов печени / эндосонография / КТ / МРТ гепатобилиарной системы;	
● злоупотребление (АСТ/АЛТ ≥ 2);	
● острый недавний случай гипотензии (в особенности при наличии заболевания сердца как основного заболевания).	
Группа II (5 причин):	
● осложнения основного заболевания (заболеваний), 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) — 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

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 уже во время 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-РНК;	
● инфекция вирусом гепатита Е (HEV): анти-HEV-IgM, анти-HEV-IgG, HEV-РНК;	
● УЗИ / цветное доплеровское УЗИ сосудов печени / эндосонография / КТ / МРТ гепатобилиарной системы;	
● злоупотребление алкоголем (АСТ/АЛТ ≥ 2);	

<ul style="list-style-type: none"> ● острый недавний случай гипотензии (в особенности при наличии заболевания сердца как основного заболевания). <p>Группа II (5 причин):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● осложнения основного заболевания (заболеваний), 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: <ul style="list-style-type: none"> ○ 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). <p>Оценка групп I и II:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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 	
<p>6. Предшествующая гепатотоксичность ЛП/РС:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● реакция маркирована в инструкции к продукту; +2 ● реакция опубликована, но не маркирована; +1 ● реакция неизвестна 0 	
<p>7. Ответ на непреднамеренное повторное воздействие:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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 уже во время текущей первичной реакции; +1 ● повышение ЩФ, не превышающее ВГН, в тех же условиях, что и при первом назначении; -2 ● другие ситуации 0 	

Ключ (интерпретация): ≤0 баллов — ЛПП исключено;

1–2 балла — ЛПП маловероятно;

3–5 баллов — ЛПП возможно;

6–8 баллов — ЛПП вероятно;

≥9 баллов — ЛПП с высокой степенью вероятности.

Приложение Г2. Критерии тяжести гепатотоксичности Национального института рака США (СТСАЕ), версия 5 (от ноября 2017 г.)

Название на русском языке: Критерии тяжести гепатотоксичности Национального института рака США (СТСАЕ), версия 5 (от ноября 2017 г.)

Оригинальное название (если есть): Common Terminology Criteria for Adverse Events (СТСАЕ), version 5.0, published Nov 2017.

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с

валидацией): <https://dctd.cancer.gov/research/ctep-trials/for-sites/adverse-events/ctcae-v5-5x7.pdf>

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки

- индекс

- вопросник

- другое (уточнить):

Назначение: используется для оценки степени тяжести гепатотоксичности при противоопухолевой терапии.

Содержание (шаблон): критерии тяжести основаны на кратности отклонений от ВГН или средних базовых значений показателей состояния печени в сыворотке крови (АЛТ, АСТ, ГГТ и ЩФ), а также клинических и инструментальных данных.

Параметр	Степень гепатотоксичности (G)			
	1	2	3	4
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	<2,5 ВГН, если исходные значения были в норме, 2,0 - 2,5 x исходного значения, если были выше нормы	> 2,5–5,0 ВГН, если исходные значения были в норме, > 2,5–5,0 x исходного значения, если были выше нормы	> 5,0–20,0 ВГН, если исходные значения были в норме, > 5,0–20,0 x исходного значения, если были выше нормы	>20,0 ВГН, если исходные значения были в норме, >20,0 x исходного значения, если были выше нормы

Общий билирубин	<1,5 ВГН, если исходные значения были в норме, > 1,0 - 1,5 x исходного базового значения, если были выше нормы	> 1,5–3,0 ВГН, если исходные значения были в норме, > 1,5–3,0 x исходного значения, если были выше нормы	>3,0–10,0 ВГН, если исходные значения были в норме, > 3,0–10,0 x исходного значения, если были выше нормы	> 10,0 ВГН, если исходные значения были в норме, > 10,0 x исходного значения, если были выше нормы
Гамма-глутамил-трансфераза (ГГТ)	<2,5 ВГН, если исходные значения были в норме, 1,5 - 3,0 x исходного значения, если были выше нормы	> 2,5–5 ВГН, если исходные значения были в норме, > 2,5–5,0 x исходного значения, если были выше нормы	>5–20 ВГН, если исходные значения были в норме, > 5,0–20,0 x исходного значения, если были выше нормы	>20 ВГН, если исходные значения были в норме, >20,0 x исходного значения, если были выше нормы
Аспаргатаминотрансфераза (АСТ)	< 3,0 ВГН, если исходные значения были в норме, > 1,5 - 3,0 x исходного значения, если были выше нормы	> 3,0–5,0 ВГН, если исходные значения были в норме, > 3,0 - 5,0 x исходного значения, если были выше нормы	> 5,0–20,0 ВГН, если исходные значения были в норме, > 5,0 - 20,0 x исходного значения, если были выше нормы	>20,0 ВГН, если исходные значения были в норме, > 20,0 x исходного значения, если были выше нормы
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	< 3,0 ВГН, если исходные значения были в норме, > 1,5 - 3,0 x исходного значения, если были выше нормы	> 3,0–5,0 ВГН, если исходные значения были в норме, > 3,0 - 5,0 x исходного значения, если были выше нормы	> 5,0–20,0 ВГН, если исходные значения были в норме, > 5,0 - 20,0 x исходного значения, если были выше нормы	>20,0 ВГН, если исходные значения были в норме, > 20,0 x исходного значения, если были выше нормы

Печёночная недостаточность	Нет	Нет	Астериксис (хлопающий тремор), умеренная энцефалопатия, ограничение самообслуживание	Тяжёлая печеночная энцефалопатия, кома
Портальный кровоток	Норма	Снижена скорость портального кровотока	Ретроградный кровоток, варикозное расширение вен пищевода (ВРВП)/асцит	Состояние, требующее экстренного оперативного вмешательства

Ключ (интерпретация):

Степень гепатотоксичности присваивается по наихудшему показателю.