Клинические рекомендации

**Лекарственные поражения печени (ЛПП)**

МКБ 10: К71.0 - К71.9

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: **20**

Разработчик клинических рекомендаций

**Российское общество по изучению печени**

**Со-разработчики**

**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](#_heading=h.3tbugp1)

[Список сокращений](#_heading=h.28h4qwu)  4

[Термины и определения](#_heading=h.nmf14n)  7

[1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)](#_heading=h.37m2jsg)  11

[1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)](#_heading=h.1mrcu09)  11

[1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)](#_heading=h.46r0co2)  11

[1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)](#_heading=h.2lwamvv)  16

[1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем](#_heading=h.4d34og8) 17

[1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)](#_heading=h.111kx3o)  18

1.5.1 Классификация ЛПП по основному механизму повреждения печени 18

1.5.2 Лабораторные (биохимические) типы (паттерны) лекарственного повреждения печени 18

1.5.3 Классификация ЛПП по длительности 19

1.5.4 Фенотипы ЛПП 19

1.5.5 Гистологическая классификация ЛПП 21

1.5.6 Классификация ЛПП по степени тяжести 22

[1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)](#_heading=h.3l18frh)  23

[2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностик](#_heading=h.206ipza)и. Критерии постановки диагноза ЛПП 31

[2.1 Жалобы и анамнез](#_heading=h.4k668n3)  35

[2.2 Физикальное обследование](#_heading=h.2zbgiuw) 36

[2.3 Лабораторные диагностические исследования](#_heading=h.1ksv4uv) 362.3.1. Основные лабораторные диагностические исследования 37

2.3.2 Дифференциальная лабораторная диагностика при ЛПП 41

[2.4 Инструментальные диагностические исследования](#_heading=h.44sinio) 45

2.4.1 Патологоанатомическое исследование 47

2.5.1. Оценка причинно-следственных взаимосвязей при подозрении на ЛПП 49

2.5.2. Определение прогноза ЛПП 52

[3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения](#_heading=h.1egqt2p)

[3.1](#_heading=h.3ygebqi)Немедикаментозное лечение 56

3.1.1 Немедикаментозное лечение при ЛПП, индуцированных противоопухолевыми препаратами 58

3.2 Медикаментозная терапия 60

3.2.1 Медикаментозная терапия ЛПП препаратами, оказывающими специфическое воздействие 61

### 3.2.2 Медикаментозная терапия отдельных типов или фенотипов ЛПП 64

3.2.3 Фармакотерапия некоторых фенотипов ЛПП 85

3.3 Хирургическое лечение (Трансплантация печени) 91

3.4 Иное лечение 93

[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](#_heading=h.3cqmetx)  95

[5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики](#_heading=h.1rvwp1q) 95

5.1.1 Первичная профилактика ЛПП 96

5.1.2 Вторичная профилактика ЛПП 98

5.2 Наблюдение 99

5.3 Медикаментозная профилактика ЛПП 100

[6. Организация оказания медицинской помощи](#_heading=h.4bvk7pj) 105

[7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)](#_heading=h.2r0uhxc) 107

[Критерии оценки качества медицинской помощи](#_heading=h.1664s55)  107

[Список литературы](#_heading=h.3q5sasy)  109

[Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций](#_heading=h.25b2l0r) 148

[Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций](#_heading=h.kgcv8k)  153

[Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата](#_heading=h.34g0dwd)  155

[Приложение Б. Алгоритмы действий врача](#_heading=h.1jlao46) 157

[Приложение В. Информация для пациента](#_heading=h.43ky6rz) 159

[Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях](#_heading=h.2iq8gzs)  160

**Список сокращений**

АГМА – антитела к антигенам мышечной ткани

АИГ – аутоиммунный гепатит

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АМА – антимитохондриальные антитела

АМФ – аденозинмонофосфат

АНА – антинуклеарные антитела

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфат

БАД – биологически активная добавка к пище

ВГН – верхняя граница нормы

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

ГДФ – гемодиафильтрация

ГРЛС – государственный реестр лекарственных средств *(https://grls.rosminzdrav.ru)*

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖК – желчные кислоты

ИКТ – ингибиторы иммунных контрольных точек

иНР – иммуноопосредованная нежелательная реакция

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

ККИ – нерандомизированное контролируемое клиническое исследование

КР – клинические рекомендации

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛС – лекарственное средство

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

МА – метаанализ

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НКИ – нерандомизированное клиническое исследование

НП – наблюдательная программа

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НСКИ – несравнительное клиническое исследование

Обил – общий билирубин

ОПН – острая печеночная недостаточность

ПАСК – [пара]-аминосалициловая кислота

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПФ – плазмаферез

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

РНК – рибонуклеиновая кислота

СИЖП – синдром исчезающих желчных протоков

СНКИ – сравнительное нерандомизированное клиническое исследование

СО – систематический обзор

ТП – трансплантация печени

ТЭ – транзиентная эластометрия печени

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭМД – экстракорпоральные методы детоксикации

ЭТЦ– электронтранспортная цепь митохондрий

ЭУС – эндосонография панкреатобилиарной зоны

EASL – European Association for the Study of the Liver (Европейская ассоциация по изучению печени)

AMPK – Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase (АМФ-активируемая протеинкиназа)

BSEP – bile salt export pump (экспортер солей желчных кислот)

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

CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events (Общие терминологические критерии для нежелательных явлений)

CTLA-4 – cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4)

CYР450 – cytochrome P450 (цитохром Р450)

DAMPs – Damage-associated molecular patterns (молекулярные структуры, связанные с повреждением)

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

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

HLA – Human Leukocyte Antigens (человеческие лейкоцитарные антигены)

HMGB1 – High Mobility Group Protein 1 (белок из группы ядерных негистоновых белков также известный как амфотерин)

HSPs – Heat Shock Proteins (белки теплового шока)

Ig – immunoglobulin (иммуноглобулин)

Il – interleukin (интерлейкин)

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

NCCN – National Comprehensive Cancer Network (Национальная комплексная онкологическая сеть США)

NF-κB – Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (транскрипционный ядерный фактор каппа-B)

NCCN – National Comprehensive Cancer Network (Национальная комплексная онкологическая сеть США)

NO – endothelium-derived relaxing factor (эндотелиальный релаксирующий фактор)

NRF2 – Nuclear factor E2-related factor 2 (Транскрипционный фактор NRF2 )

NT- proBNP – N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (N-терминальный пропептид мозгового натрийуретического гормона)

PD – programmed death (запрограммированная клеточная смерть)

PD -1L – programmed cell death protein 1 ligand (лиганд, который может связываться с PD-1)

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 RousselUclaf)

TGF-β1 – Transforming Growth Factor beta 1 (трансформирующий фактор роста бета-1)

**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 гепатотоксичности 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 (ИКТ) –** 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) и его лиганд (PD-L1) – ниволумаб, пембролизумаб и др., ген активации лимфоцитов-3 (LAG-3) – релатлимаб.

**Иммуноопосредованная нежелательная реакция (иНР) –** 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 AЛТ/AЛТвгн поделенное на отношение сывороточной активности ЩФ/ЩФвгн. Значение *R* > 5 идентифицирует гепатоцеллюлярный тип поражения печени, тогда как значение *R* < 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 для изменения физиологических функций организма.

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

**Лекарственное взаимодействие —** явление, при котором одновременное применение двух и более лекарственных средств даёт 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 (НР) —** непреднамеренная неблагоприятная реакция

организма, которая может быть связана с применением лекарственного препарата.

**Острая печеночная недостаточность (ОПН) —** быстрое (<26 недель) и внезапное нарушение функции печени с развитием гипокоагуляции (МНО>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, холестаз, 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 для 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 для 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 развития 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 эффект от применения медицинского вмешательства 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 синтетическиемолекулы, 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 и биологически активных добавок. Существуют различные базы данных, регистрирующие и содержащие информацию о нежелательных реакциях на ЛС, в том числе ЛПП:

* База данных ВОЗ VigiBase® [(](http://www.who-umc.org/) [www.who-umc.org](http://www.who-umc.org)[)](http://www.who-umc.org/)
* База данных Европейского медицинского агентства [(http://www.adrreports.eu/en/search.html).](http://www.adrreports.eu/en/search.html)
* Центр по фармаконадзору Lareb, Нидерланды [(https://www.lareb.nl/en/databank/ )](http://www.lareb.nl/en/databank)
* Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) [(http://www.meddra.org/)](http://www.meddra.org/)
* Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN), Food and Drug Administration (FDA) (<https://dilin.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 о 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 посредствам ряда патогенетических механизов (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 варьироваться 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 вариабелен, может продолжаться от нескольких дней до нескольких месяцев, в некоторых случаях – лет [3].
* непрямые (опосредованные) повреждения – это повреждение печени, которое вызвано не непосредственным воздействием ЛС на данный орган, а развивается опосредованно (вторично по отношению к воздействию ЛС на иммунные реакции, метаболические процессы, другие органы и системы и т.п.) [4,5].

**Таблица 1.2 Механизмы лекарственного повреждения печени (по CIOMS, 2020 c изменениями)** [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, цефалоспорины, изониазид, нитрофурантоин | Ингибиторы иммунных контрольных точек, моноклональные антитела к B-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 *таб. 5.1.1. Основные факторы риска развития ЛПП* , *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 гепатоцеллюляный тип ЛПП, выше риск ЛПП вследствие приема вальпроата и 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. 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 функции 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 НLA. Так, предрасположенность к амоксициллин-клавуланат-индуцированному ЛПП определяется гаплотипом DRB1\*1501-DRB5\*0101-DQB1\*0602 [17]. Выявлен ряд не-НLA 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 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 [13, 20].
* ЛПП в анамнезе. Не рекомендован повторный прием 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 или никотинамида, 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, что 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].
* 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 АЛТ, риском развития печеночной недостаточности и летальным исходом [24,29].
* 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, статины, фенотиазины и др.) [30].
* Лекарственные взаимодействия (комбинация 2-х и более потенциально гепатотоксичных препаратов повышает риск ЛПП в 6 раз [31].

**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, нейролептиков, средств для повышения потенции 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 [32-34]. Распространенность ЛПП среди госпитализированных пациентов составляет 1,4-4,4 %. [32,35,36].

По данным метаанализа (2022 г.) общая заболеваемость ЛПП в мире — 4,94 на 100 000 человеко-лет (95% 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% доверительный интервал (ДИ): 6,26–29,38), в Северной Америке — 1,72 на 100 000 человеко-лет (95% доверительный интервал: 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 в развитых странах, например, в США и Западной Европе [37]. 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 [38-40]. Кроме того, разработка и внедрение новых методов лечения, в том числе злокачественных новообразований, ожидаемо может 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 лекарственные поражения печени регистрируются у 2,7% госпитализированных пациентов, однако полных и точных эпидемиологических данных в открытом доступе нет [41]. Это связано с отсутствием общенационального регистра ЛПП и систематического сбора данных о случаях их развития, причинах и исходах. В РФ контроль над 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. лекарственная идиосинкразическая (непредсказуемая) болезнь печени;
    2. токсическая (предсказуемая) болезнь печени.

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

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.

К71.5 Токсическое поражение печени, протекающее по типу хронического активного гепатита.

К71.6 Токсическое поражение печени с картиной гепатита, не классифицированное в других рубриках.

К71.7 Токсическое поражение печени с фиброзом и циррозом печени.

К71.8 Токсические поражение печени с картиной других нарушений печени.

К71.9 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 на (таблица 1.2 ):

* 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 повышение активности различных ферментов. Учитывая это, выделяют три лабораторных типа (паттерна) ЛПП в зависимости от преобладания повышения активности АЛТ или ЩФ:

* гепатоцеллюлярный;
* холестатический;
* смешанный.

Для определения типа ЛПП используют коэффициент R (R-value) – соотношение активности АЛТ (кратность к 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 учетом его проводится установление причинно-следственных связей и оценка прогноза (см. раздел 2). [2,42].

***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 месяца от начала гепатоцеллюлярного типа ЛПП, в то же время холестатические ЛПП разрешаются, как правило, медленно. Большинство гепатологических ассоциаций предлагает выделять следующие временные критерии:

* острое ЛПП (при сохранении изменений со стороны печени < 3 мес. при гепатоцеллюлярном типе и < 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 [ 13,43].

***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: острая печеночная недостаточность, синдром исчезающих желчных протоков, цирроз печени, декомпенсация уже имеющегося у пациента цирроза печени) [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 c вовлечением печени | чаще холестатический | зональный или сливной некроз, лимфоцитарно-эозинофильный инфильтрат |
| Лекарственно-индуцированный аутоиммунноподобный гепатит | гепатоцеллюлярный | признаки аутоиммунного гепатита (лимфоплазмоцитарный перипортальный или лобулярный гепатит) |
| Острый\«чистый» холестаз | холестатический | внутрипеченочный холестаз |
| 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 степатогепатит | возможен гепатоцеллюлярный | микро- или макровезикулярный стеатоз, стеатогепатит |
| Синдром синусоидальной обструкции/веноокклюзионнная 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.

Морфологически изменения при ЛПП разнообразны, могут имитировать практически все заболевания печени, иметь признаки острого и хронического поражения, продвинутого фиброза или цирроза [2, 44]. Исследование биоптатов печени пациента позволяет определить характер гистологического повреждения, но не является необходимым при большинстве случаев ЛПП (см. раздел “2.4.1 Патологоанатомическое исследование**”)** [45, 46].

При гепатоцеллюлярном типе ЛПП могут выявляться: некровоспалительные 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 [45]*.*

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 [47].При потере более 50 % желчных протоков диагностируется синдром исчезающих желчных протоков.
* острый холестатический гепатит — наличие холестаза сопровождается более выраженным дольковым воспалением [48].

Лекарственный стеатоз и стеатогепатит относятся к менее часто диагностируемым гистологическим проявлениям ЛПП. При ЛПП выделяют микровезикулярный, макровезикулярный и смешанный стеатоз [49].

ЛПП с поражением сосудов может привести к развитию узелковой регенеративной гиперплазии, облитерирующей портальной венопатии и синдрому синусоидальной обструкции (веноокклюзионной болезни) [46, 50].

Также при приеме некоторых ЛПП описаны гистологические признаки, специфичные для причинного ЛС: матово-стекловидная цитоплазма гепатоцитов при приеме фенитоина и барбитуратов [51]; фосфолипидоз (гепатоциты с пенистой зернистостью цитоплазмы) при приеме противомалярийных средств и др [49, 52] и др.

Наличие признаков фиброза и/или цирроза печени в биоптатах определяет длительное (хроническое) течение заболевания печени [2, 53].

Некоторые морфологические изменения печени ассоциированы с прогнозом ЛПП [2]. Поражение протоков служит маркером худшего прогноза ЛПП, тогда как наличие эозинофильной инфильтрации и гранулем в биоптатах печени ассоциировано с лучшим исходом заболевания [53, 54].

**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) [55].

**Таблица 1.5.6 Степени тяжести ЛПП (по DILIN, 2010 и по** International DILI Expert Working Group, 2011**)** [55, 56]

|  |  |
| --- | --- |
| **International DILI Expert Working Group** | |
| **Степень** | **Критерии диагностики** |
| **Легкая** | АЛТ ≥ 5 ВГН или  ЩФ ≥ 2 ВГН и общий билирубин < 2 ВГН |
| **Умеренная** | АЛТ ≥ 5 ВГН или  ЩФ ≥ 2 ВГН и общий билирубин ≥ 2 ВГН,  или наличие симптомов гепатита\* |
| **Тяжелая** | АЛТ ≥ 5 ВГН или  ЩФ ≥ 2 ВГН и общий билирубин ≥ 2 ВГН,  или наличие симптомов гепатита\*  и выполняется как минимум один из критериев:   * МНО >1,5 * асцит и(или) энцефалопатия, продолжительность заболевания <26 недель, отсутствие цирроза печени * 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; CTCAE), которые указаны в таблице 4 (Приложение Г).

**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 случает 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 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/циррозом печени.

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 (другие определения: аутоиммуноподобный 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 лекарственно-индуцированный аутоиммуноподобный гепатит (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) [57].

По данным отдельных исследований ЛИ-АИГ составляет 2,0-9,2 % от зарегистрированных случаев ЛПП [58-61].

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, гидралазин, миноциклин, интерфероны, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (преимущественно аторвастатин, реже симвастатин и розувастатин, что составляет 8.5%-27.2% от всех связанных с применением статинов ЛПП [62], метилпреднизолон, диклофенак, противоопухолевые препараты классов ингибиторов протеинкиназы (наиболее часто - иматиниб, реже - пазопаниб) и моноклональных антител и коньюгатов антител (например, ипилимумаб, ниволумаб и др.), иммунодепрессанты из группы ингибиторов ФНО-альфа (например, инфликсимаб, адалимумаб), фитопродукты и биологически активные добавки (например, тиноспора сердцелистная (Tinospora cordifolia). При этом, некоторые лекарственные средства и вакцины могут служить триггером развития истинного АИГ [57, 63-65].

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 цирроза печени [66]. В то же время при длительном приеме лекарственных средств, вызывающих ЛИ-АПГ, были зафиксированы и случаи цирроза [67].

Основным отличием ЛИ-АПГ от истинного АИГ служит отсутствие рецидивов [57, 67] после отмены иммуносупрессоров.

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 [68]. Согласно проспективному исследованию RegiSCAR летальность составляет 1,7% [69].

Чаще всего к развитию DRESS-синдрома приводят противоэпилептические препараты (карбамазепин, ламотриджин, фенобарбитал, фенитоин, окскарбазепин), антибиотики (амоксициллин, ампициллин, азитромицин, левофлоксацин, миноциклин, ко-тримоксазол (сульфаметоксазол+триметоприм), ванкомицин), противотуберкулезные средства (этамбутол, изониазид, пиразинамид, рифампицин), препараты класса НПВП (ацетилсалициловая кислота, целекоксиб, диклофенак, ибупрофен, пироксикам), а также такие средства как аллопуринол, амитриптилин, дапсон, гидроксихлорохин, иматиниб, невирапин, омепразол, сульфасалазин [68]. В патогенезе DRESS-синдрома рассматриваются 3 ключевых компонента: генетическая предрасположенность, изменение метаболизма лекарственных средств, в частности, ароматических противосудорожных препаратов; реактивация вируса герпеса человека 6 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 [68, 70].

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, энцефалопатией, 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 [69].

Характерные гематологические изменения: лейкоцитоз, эозинофилия (90%) и/или мононуклеозом (40%). Важно знать, что повышение уровня печеночных ферментов может сохраняться в течение многих месяцев после клинического разрешения DRESS-синдрома.  
[68, 71, 72].

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 [68, 72, 73].

***Поражение печени на фоне применения ИКТ: иммуноопосредованный гепатит и вторичный склерозирующий холангит (лекарственно-индуцированный вторичный склерозирующий холангит)***

Иммуноопосредованный гепатит относится к категории иНР на фоне лечения ИКТ, такими как ипилимумаб, ниволумаб и пембролизумаб. В подавляющем большинстве случаев он развивается при использовании комбинации ипилимумаба и ниволумаба (13% - 83%) [74, 75], при монотерапии ипилимумабом его частотасоставляет 4,5%, при монотерапии ингибиторами анти-PD-1 – 1,8% [74].

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) [75].

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 степени CTCAE. Встречаются случаи смешанного типа ЛПП. Иммуноопосредованный гепатит – диагноз исключения.

Ингибиторы программируемой клеточной смерти 1 типа (анти-PD-1) применяются для лечения многих злокачественных новообразований. Среди их иммуно-опосредованных нежелательных реакций (иНР) описан лекарственно-индуцированный вторичный склерозирующий холангит (ЛИ-ВСХ), который встречается с частотой 0-4,5% и характеризуется холестатическим типом гепатотоксичности. Основные препараты, которые его вызывают: ниволумаб, пембролизумаб, авелумаб, дурвалумаб, атезолизумаб [76].

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, 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 холестаз (ЩФ >2 степени по критериям CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 5.0., 2017), повышение уровня ГГТ, см. таблицу 4, Приложение Г), нормальный уровень сывороточного IgG4 и умеренный или слабый ответ на стероидную терапию.

Диагностические критерии данного состояния не разработаны, однако, рекомендуется лицам, получающим лечение ИКТ, при развитии холестаза с увеличением активности ЩФ >2 степени по критериям CTCAE, использовать в диагностических целях методы визуализации билиарного дерева [74,76].

Помимо ИКТ к развитию ЛИ-ВСХ может привести прием кетамина, доцетаксела, моксифлоксацина, амоксициллина + клавулановой кислоты, цефазолина и др. [77-79].

***Синдром исчезающих желчных протоков (СИЖП)***

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

## Прогрессирующее разрушение внутрипеченочных желчных протоков с развитием дуктопении обычно не зависит от дозы лекарственного средства или фитопродукта. Иммуноопосредованное повреждение холангиоцитов, прямое повреждение холангиоцитов лекарственными препаратами или их метаболитами, попадающими в желчь, и длительное воздействие токсичных солей желчных кислот 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 трансплантации печени (ТП). В ряде случаев наблюдается выздоровление или клиническое улучшение пациента, однако, при гистологическом исследовании биоптата печени продолжает определяться дуктопения и той или иной степени фиброз. В лабораторных параметрах наблюдается стойкое повышение уровней ЩФ и билирубина, а также желчных кислот и холестерина. Развитие СИЖП ассоциировано с применением следующих лекарственных средств: амоксициллин + клавулановая кислота, другие пенициллины, макролидные антибиотики, фторхинолоны, сульфаниламиды, противогрибковые средства, нестероидные противовоспалительные средства, фенотиазины, трициклические антидепрессанты и ароматические противосудорожные препараты 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 [80, 81, 458]

***Синдром синусоидальной обструкции (веноокклюзионнная болезнь печени)***

Синдром синусоидальной обструкции (веноокклюзионнная болезнь печени) – редкая форма поражения печени, возникающая после циторедуктивной терапии перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, воздействия некоторых противоопухолевых препаратов (оксалиплатин, гемтузумаб, 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/без узловой регенеративной гиперплазии.

Подумать о данном состоянии нужно, если у пациента на фоне применения определенных ЛС повышается уровень АСТ в сочетании с тромбоцитопенией. Развернутая клиническая картина включает увеличение печени и селезенки, желтуху [82].

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 [83].

В редких ситуациях синдром синусоидальной обструкции на фоне применения противоопухолевых режимов на основе оксалиплатина приводит к портальной гипертензии с развитием варикозного расширения вен пищевода и желудка с риском кровотечений, массивного асцита и панцитопении. Такие пациенты могут требовать хирургического и эндоскопического лечения [84].

***Лекарственно-индуцированная острая печеночная недостаточность***

Лекарственно-индуцированная острая печеночная недостаточность (ЛИ-ОПН) – состояние, при котором потеря функции гепатоцитов происходит в течение нескольких дней или недель и сопровождается развитием печеночной энцефалопатии 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 ацетаминофена, 46% - с приемом антимикробных средств и других лекарственных препаратов и БАД [85].

Время манифестации ЛИ-ОПН и особенности ее клинического течения зависят от причинного ЛС. Например, при передозировке ацетаминофеном клиническая картина реализуется через несколько часов; на фоне применения изониазида наблюдается подострое течение ЛИ-ОПН, а энцефалопатия обычно возникает как минимум через 2-4 недели 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 ацетаминофена 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 печеночной энцефалопатии 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 трансплантации печени (см. раздел «*3.3 Хирургическое лечение*») [85,86].

**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, 87].

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

* Рекомендуется пациентам при подозрении на ЛПП проведение осмотра врачом-терапевтом, или врачом общей практики, или врачом-гастроэнтерологом для установления диагноза, назначения обследования и лечения [14, 88].

**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 после начала приема ЛС;
2. при увеличении значений сывороточных АЛТ, АСТ, ЩФ и билирубина в 2 раза и более 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 [44].

*Критерии диагноза ЛПП:* 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, 44, 55].

|  |
| --- |
| **Причинно-следственная взаимосвязь между использованием лекарственного средства (или БАДа, или фитопродукта) в сочетании с 1 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 БАДы, и (или) фитопродукты для диагностики предполагаемого ЛПП рекомендуется использовать критерии, указанные в таблице 2.0 [4, 55].

**Уровень убедительности рекомендаций C (Уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарии:** Международной экспертной рабочей группой в 2011 г. были разработаны критерии ЛПП, характеризующиеся более высокими пороговыми значениями печеночных ферментов в сравнении с предложенными ранее (1999 г) Советом международных организаций медицинских наук (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS), что обусловлено необходимостью снижения в клинической практике случаев гипердиагностики ЛПП и необоснованной отмены потенциально полезных ЛС [4].

Преходящее повышение активности сывороточных трансаминаз может быть обусловлено адаптивной реакцией печени к воздействию фармакологических агентов или БАД. Показательным примером такой адаптации (феномена толерантности) служит первоначальное повышение активности АЛТ в ответ на прием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов) [89]. Изолированное повышение уровней ГГТ или билирубина также не служит признаком ЛПП [90].

Необходимо помнить о том, что отдельные фенотипы ЛПП, такие как стеатоз или очаговые изменения печени (например, фокальная нодулярная гиперплазия, аденомы), могут не сопровождаться лабораторными отклонениями и диагностируются с применением других методов обследования [55].

* Рекомендуется у пациентов с фоновыми тяжелыми заболеваниями печени и факторами риска тяжелого течения ЛПП использовать более низкий критерий повышения активности АЛТ (≥2 ВГН) для установления диагноза ЛПП [4, 44, 91]*.* **Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарии:** Особого внимания требуют пациенты с предшествующим тяжелым заболеванием печени. По данным регистра DILIN и испанского регистра ЛПП предшествующее тяжелое заболевание печени имелось примерно у 6-10% пациентов с ЛПП, их смертность или потребность в ТП повышались в 3-4 раза в сравнении с общей популяцией [92, 93]*.* Развитие ЛПП в этих случаях может сопровождаться острой или острой на фоне хронической печеночной недостаточностью, острой декомпенсацией цирроза печени (если он имеет место). Для этих пациентов используются более низкие лабораторные критерии ЛПП [4, 44]:

а) повышение активности сывороточной АЛТ> 2 × ВГН, или

б) повышение уровня сывороточного связанного билирубина> 2 × ВГН, или

в) повышение активности сывороточной АСТ, ЩФ и уровня общего билирубина (один из показателей> 2 × ВГН) [4].

У данной категории пациентов ЛПП может проявляться ухудшением параметров, которые отражают функцию печени, а именно повышением уровня билирубина и его фракций, и/или удлинением МНО [4].

* Рекомендуется у пациентов с фоновым заболеванием печени и исходно измененными лабораторными показателями (до применения подозреваемого в развитии ЛПП лекарственного средства, БАДа, фитопродукта) вместо ВГН использовать их средние базовые значения во избежание гипердиагностики ЛПП [55].

**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. Например, до 20% лиц в общей популяции имеют незначительно повышенные биохимические показатели состояния печени из-за НАЖБП, избыточного употребления алкоголя и других причин [ 94].

У пациентов с ранее диагностированным заболеванием печени вместо ВГН используются средние значения базово измененных лабораторных параметров состояния печени и к ним применяется кратность их повышения ( см табл 2.0) [55].

* Рекомендуется 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 [91].  
  **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, БАДы 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 острой печеночной недостаточностью, 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, 32, 95]. 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 последующим их 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 [96, 457].

Пациенты с ЛПП, измененным сознанием и коагулопатией (МНО > 1,5) с высокой степенью вероятности имеют острую печеночную недостаточность (ОПН). У них должны быть оценены показания и противопоказания к ТП, поскольку вероятность их спонтанного выздоровления составляет менее 30% [97] (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 портальной гипертензии). 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) [98], при котором будет 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-ой линии, направленные на исключение наиболее распространенных заболеваний печени, которые могут имитировать ЛПП;

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

**2.3.1. Основные лабораторные диагностические исследования**

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

* Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови пациентам с предполагаемым и установленным ЛПП для выявления признаков лекарственной гиперчувствительности и дифференциальной диагностики [2, 70, 90, 98].

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

**Комментарии:** при предполагаемом ЛПП в гемограмме могут быть выявлены изменения, характерные для снижения функции печени (тромбоцитопения) и признаки других, например, инфекционных, заболеваний. Оценка содержания гемоглобина и эритроцитов (а также ретикулоцитов) при гипербилирубинемии требуется для дифференциации с надпеченочной желтухой.

DRESS – серьезное лекарственно-индуцированное Т-клеточное заболевание с выраженными кожными и системными эффектами, с частым вовлечением печени (см. раздел 1.6) [99]*.* Изменения в гемограмме при данном синдроме обычно возникают через 2 недели после появления лекарственной сыпи: характерен лейкоцитоз, часто с атипичными лимфоцитами (может предшествовать лейкопения или лимфопения), а также выраженная эозинофилия. Иногда может развиваться тромбоцитопения и анемия [70, 100, 101].

* Рекомендуется проведение биохимического (общетерапевтического) анализа крови пациентам с предполагаемым и установленным диагнозом ЛПП с определением активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, уровня общего билирубина и его фракций для диагностики ЛПП и определения его типа (холестатический, гепатоцеллюлярный или смешанный) [102].

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

**Комментарии:** оценка активности АЛТ, АСТ, ЩФ и содержания билирубина в сыворотке крови используется для выявления повреждения печени и определения его типа при ЛПП. Обычно эти параметры исследуются также повторно в динамике, чтобы отразить характер течения ЛПП. Однако при отдельных фенотипах ЛПП (например: сосудистые заболевания печени, вторичный по отношению к митохондриальной токсичности микровезикулярный стеатоз, фокальная нодулярная гиперплазия, цирроз печени) повышенные трансаминазы не отражают степень повреждения печени. А умеренное повышение трансаминаз в первые недели начала терапии некоторыми ЛС (например, ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы) чаще всего не представляет истинного ЛПП и отражает адаптивную реакцию.

Повышенные значения активности ЩФ в сыворотке крови указывают на холестатическое поражение печени в случае, когда сопровождаются повышением сывороточного уровня ГГТ [55] *.*

Для выявления и мониторинга гепатоцеллюлярного типа ЛПП рекомендуется прежде всего оценка активности АЛТ в сыворотке крови. Этот фермент специфичен для повреждения печени в отличие от АСТ. При этом уровень АЛТ не относится к факторам прогноза течения ЛПП [103, 104]*.* Определение АСТ в сыворотке рекомендуется использовать в случае, когда оценка АЛТ недоступна [4, 55]. *У* пациентов с алкогольной болезнью печени, циррозом печени любой этиологии активность АСТ может преобладать над АЛТ. В этих случаях АСТ может быть более чувствительным биомаркером ЛПП [4].

Перспективен поиск новых сывороточных биомаркеров, учитывая неспецифическую природу традиционно используемых измерений ферментов печени. К этим маркерам относятся глутаматдегидрогеназа, цитокератин 18, глутатион-S-трансфераза, сорбитолдегидрогеназа, желчные кислоты, цитохром P450 и остеопонтин. Они могут помочь улучшить специфичность диагностики и прогнозирования ЛПП, однако в настоящее время ни один из них не используется рутинно, но представляет собой интерес для будущих исследований [105].

* Рекомендуется 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, 42].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

**Комментарии:** тип повреждения при ЛПП необходимо классифицировать как преимущественно гепатоцеллюлярный, с преобладанием повышения сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ); холестатический, с преобладанием повышения ЩФ; или смешанный [4]. Для этого рассчитывается коэффициент *R*, который представляет собой отношение сывороточной активности AЛТ/AЛТвгн и ЩФ/ЩФвгн.

Значение *R* > 5 идентифицирует гепатоцеллюлярный тип поражения печени, тогда как значение *R* < 2 классифицирует холестатический тип поражения печени, а значение *R* > 2 <5 отражает смешанный тип ЛПП . При расчете R только в строго определенных случаях может использоваться активность АСТ вместо АЛТ. Например, если информация об активности АЛТ отсутствует; либо оценка коэффициента R проводится в динамике и уровень АЛТ нормализовался, а уровень АСТ остается повышенным [4].

Определение типа ЛПП позволяет выработать тактику дифференциальной диагностики и лечения. Значение *R* требуется рассчитывать во время дебюта ЛПП и в динамике поскольку тип повреждения печени может меняться по мере прогрессирования состояния.

Тип ЛПП (коэффициент R) учитывается при оценке причинно-следственных взаимосвязей между ЛС и повреждением печени (см. раздел 2.5.1) [106-108]*.*

* Рекомендуется при подозрении на ЛПП выполнение анализа крови биохимического (общетерапевтического) с определением уровней общего билирубина и его фракций, альбумина, МНО и/или протромбинового времени в крови для оценки тяжести ЛПП [2, 92].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 3).**

**Комментарии:** пациенты с ЛПП с гепатоцеллюлярным типом повреждения и повышением билирубина (желтухой) имеют наибольший риск развития серьезных печеночных исходов [11]. К клинической желтухе приводит существенная потеря функционирующих гепатоцитов [109].

Оценка тяжести ЛПП должна также включать оценку состояния синтетической функции печени: уровня альбумина и показателей гемостаза. Повышенные значения протромбинового времени/МНО могут указывать на развитие острой печеночной недостаточности (ОПН), требующей незамедлительных действий. Показатели билирубина и МНО используются при определении тяжести ЛПП.

* Рекомендуется всем пациентам с предполагаемым ЛПП гепатоцеллюлярного типа для исключения аутоиммунного гепатита, а также выявления ЛИ-АПГ определить уровень иммуноглобулина G и исследовать сывороточные аутоантитела в крови методом непрямой иммунофлюоресценции: антинуклеарные антитела на клеточной линии НЕр-2 (АНА, определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК), антигладкомышечные антитела (АГМА, определение содержания антител к антигенам мышечной ткани)[2, 42, 59, 60, 110, 111].

**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 фактора некроза опухоли-альфа). Лабораторные признаки ЛП-АПГ идентичны таковым при аутоиммунном гепатите , а специфические дифференциально-диагностические маркеры отсутствуют. Для ЛИ-АПГ характерен гепатоцеллюлярный тип ЛПП повышение уровня сывороточного IgG и выявление аутоантител. АНА и АГМА наиболее характерны как для аутоиммунного гепатита, так и для ЛИ-АПГ [66]. При высоком уровне подозрения на аутоиммунный гепатит (например, при повышении IgG) и отрицательных результатах определения основных аутоантител дополнительно следует определить антитела к почечно-печеночным микросомам-1 (анти-LKM-1, определение содержания антител к антигенам микросом в крови), определение содержание антител к антигенам печеночной ткани в крови (анти-SLA/LP и анти LC-1).

Низкие уровни (например, титры менее 1:80 разведения) сывороточных аутоантител мало помогают в дифференциальной диагностике, поскольку около 30% взрослых, особенно женщин, могут иметь положительный результат [112].

**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, аутоиммунный гепатит, 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).

* Рекомендуется 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).**

* Рекомендуется пациентам с предполагаемым ЛПП гепатоцеллюлярного или смешанного типа для исключения острого вирусного гепатита А, В, С выполнить определение антител класса IgM 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 РНК гепатита С (методом ПЦР, качественное исследование) в крови [2, 42]*.*

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 3).**

**Комментарии:** острые вирусные гепатиты могут имитировать ЛПП, чаще гепатоцеллюлярного типа [113, 114]*.* При этом диагностика острого вирусного гепатита может быть сложной, поскольку, например, антитела к вирусу гепатита С могут быть в дебюте отрицательными. 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 [92, 113].

* Рекомендуется у отдельных 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, 42].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

**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 лиц [115, 116].

* Рекомендуется у отдельных пациентов исследование сывороточного церулоплазмина и суточной экскреции меди с мочой для дифференциального диагноза ЛПП по гепатоцеллюлярному или смешанному типу с нарушением обмена меди (болезнью Вильсона) [117].

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

* Рекомендуется отдельным пациентам исследовать процент насыщения трансферрина железом и уровень ферритина для дифференциальной диагностики ЛПП по гепатоцеллюлярному или смешанному типу с первичным гемохроматозом [2, 42, 56, 110].

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

**Комментарии:** снижение уровня сывороточногоцерулоплазмина - основание для дальнейшего обследования с целью исключения болезни Вильсона. Если подозрение на болезнь Вильсона сохраняется или уровень церулоплазмина низкий, необходимо рассмотреть проведение дополнительных тестов обмена меди: исследование уровня меди в крови и в моче, осмотр глаз с помощью щелевой лампы на наличие колец Кайзера-Флейшера, генетическое тестирование гена *ATP7B* [117].

Насыщение трансферрина и уровень ферритина – основные тесты для скрининга гемохроматоза [118].

* Рекомендуется отдельным пациентам исследование антител класса М и G к вирусу простого герпеса 1 и 2 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 Эпштейн–Барр (virus Epstein-Barr) для дифференциального диагноза ЛПП по гепатоцеллюлярному или смешанному типу с герпетическими инфекциями [2, 42].

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

* Рекомендуется отдельным пациентам c 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.

* Рекомендуется при предполагаемом и установленном ЛПП холестатического и смешанного типа у всех пациентов определить антимитохондриальные антитела (AMA, 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, 42, 119].

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

**Комментарии:** антитела к митохондриям (АМА, подтип АМА-М2), направленные против ферментов пируватдегидрогеназного комплекса при первичном билиарном холангите (циррозе), обладают высокой диагностической специфичностью [120].

При наличии антител, характерных для первичного билиарного холангита (цирроза) (АМА, анти-gp210 и анти-sp100), при проведении нРИФ выявляются АНА с типами свечения АС-21, AC-12 и AC-6 (в соответствии с международной номенклатурой типов свечения) [121].

* Рекомендуется 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 [122-125].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).**

**Комментарии:** описано более 70 ЛС, которые могут вызывать гипераммониемию. К ним относятся противоопухолевые, противоэпилептические, психотропные препараты и иммунодепрессанты [123]. Наиболее хорошо описана вальпроат-индуцированная гипераммониемия [122, 126]. При этом гипераммониемия может быть как следствием ЛПП с развитием печеночной недостаточности, так и развиваться из-за нарушения ЛС метаболических процессов на разных уровнях. Аммиак является нейротоксином, и острая тяжелая гипераммониемия может привести к быстро прогрессирующей, часто фатальной, энцефалопатии, а хроническая гипераммониемия вызывает прогрессирующие когнитивные, поведенческие и другие нейропсихиатрические изменения [123].

Клинические признаки неспецифичны, гипераммониемия у взрослых может проявляться широким спектром нарушений от от потери аппетита и рвоты до измененного психического состояния, судорог и комы [123, 124, 127]. Гипераммониемия обычно определяется как сывороточный уровень аммиака >50 ммоль/л у взрослых, но следует учитывать, что референтные интервалы для аммиака различаются в разных лабораториях и возрастных группах, и в литературе не достигнуто единого мнения относительно верхнего предела нормы. При этом уровень аммиака в крови обычно коррелирует с выраженностью клинических проявлений [127]. Определение уровня аммиака в крови полезно при дифференциальной диагностике ЛПП с печеночной энцефалопатией и лекарственной гипераммониемии с другими состояниями, вызывающими неврологические нарушения. При этом следует учитывать, что определение аммиака в крови является сложной задачей и преаналитические факторы, такие как гемолиз, задержка разделения образцов или их неправильное хранение, могут привести к искусственно завышенным результатам [128].

Специфических тестов для подтверждения или исключения лекарственного генеза гипераммониемии не существует [124]. Дополнительными методами, выполняемыми при дифференциальной диагностике причин гипераммониемии являются определение в крови тестов печеночной панели, уровня мочевины, глюкозы, лактата, кетонов, кислотно-основного равновесия. [129]. При интерпретации показателей состояния печени следует помнить, что небольшие повышения активности печеночных ферментов при гипераммониемии могут наблюдаться и без значимого повреждения печени (при дефектах цикла мочевины и органических ацидуриях). Аммиак является стимулятором дыхания, поэтому гипераммониемия вызывает респираторный алкалоз. Уровень мочевины может быть неадекватно низким при изменени ее метаболизма. Другие вышеуказанные показатели могут являться маркерами некоторых метаболических состояний, сопровождающихся гипераммониемией [127, 129].

**2.4. Инструментальное обследование**

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

* Рекомендуется всем пациентам с подозрением на ЛПП для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями печени, билиарного тракта и органов брюшной полости проводить ультразвуковое исследование (УЗИ) комплексное [2, 42].

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

**Комментарии:** УЗИ органов брюшной полости 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 (портальная гипертензия и др.) [130].

* Рекомендуется всем пациентам с предполагаемым ЛПП холестатического и смешанного типа выполнить магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ) для исключения поражения желчевыводящих путей [2, 44, 78, 130]*.*

**(Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 3).**

**Комментарии:** пациентам с холестатическим типом ЛПП для проведения дифференциальной диагностики с другими холестатическими заболеваниями, показано проведение МРХПГ, которая является надежным и безопасным методом диагностики патологии желчевыводящих путей [2, 13, 44].

Кроме того, МРХПГ позволяет выявить ЛИ-ВСХ. Этот фенотип ЛПП хорошо описан при внутриартериальном введении аналогов пиримидинов (фторпиримидинов) [131], но предполагается что список лекарственных средств вызывающих поражение протоков шире. В исследовании когорты DILIN в 7 % случаев у пациентов с желтухой, которым была выполнена МРХПГ для исключения сопутствующей билиарной патологии в результате выявлен ЛИ-ВСХ вследствие приема моксифлоксацина, аторвастатина и БАД [130].

Выполнение эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) ограничивается случаями, когда другие методы визуализации не позволяют установить диагноз, но требуется исключить наличие конкрементов в общем желчном протоке, первичный склерозирующий холангит, злокачественные новообразования панкреатобилиарной системы [13]. Исследование выполняется, когда его предполагаемая польза превышает потенциальные риски нежелательных явлений.

* Рекомендуется отдельным пациентам с предполагаемым ЛПП холестатического типа проводить эндосонографию панкреатобилиарной зоны (эндоскопническую ультразвуковую сонографию, ЭУС) для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями при недостаточной информативности МРХПГ [2, 44].

**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. Этот метод является более чувствительным, хотя и менее специфичным, чем МРХПГ при выявлении органических изменений в билиарной системе (таких как, например, микролиты), но в отличие от МРХПГ является инвазивным [132]. ЭУС показана в случаях предполагаемого холестатического ЛПП, когда МРХПГ не предоставляет достаточных диагностических данных, а клиническая картина требует дальнейшей дифференциальной диагностики с заболеваниями панкреатобилиарной зоны**.**

* Рекомендуется у отдельных пациентов с предполагаемым ЛПП гепатоцеллюлярного типа рассмотреть выполнение ультразвуковой допплерографии сосудов брюшной полости для выявления поражения сосудов печени и признаков портальной гипертензии [2, 44, 133].

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

**Комментарии:** приём некоторых ЛС может вызывать поражение сосудов печени. Так, оральные контрацептивы могут приводить к внепеченочной обструкции воротной вены и вызывать гиперплазию интимы печеночной артерии, описан некротизирующий васкулит печеночной артерии вследствие приема метамфетамина [134]. С другой стороны ЛПП в ряде случаев требуют дифференциальной диагностики с заболеваниями сосудов печени иной природы.

Золотым стандартом диагностики тромбозов сосудов является ангиография, но это инвазивная процедура [135]. Ультразвуковая допплерография используется для раннего выявления сосудистой окклюзии, это предпочтительный метод первой линии, поскольку является доступной, недорогой неинвазивной процедурой и практически не имеет ограничений для применения. Ультразвуковая допплерография также используется в диагностике портальной гипертензии, позволяя оценить направление кровотока и наличие коллатеральных сосудов. Ее выполнение показано для дифференциации ЛПП с синдромом Бадда-Киари и другими заболеваниями сосудов [135]. Более точную визуализацию сосудов позволяет получить компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием.

* Рекомендуется у отдельных пациентов с предполагаемым ЛПП рассмотреть выполнение компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием при подозрении на поражение сосудов печени или новообразование гепатобилиарной зоны с целью дифференциальной диагностики [2, 44].

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

**Комментарии:** 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]. В то же время, неинвазивные методики потенциально являются более предпочтительными для оценки фиброза у пациентов с хроническими ЛПП, так как доступны и сопряжены с меньшим риском нежелательных явлений в сравнении с биопсией печени [44].

Наибольшее количество сведений по использованию неинвазивных методик опубликовано в когорте ревматологических пациентов, длительно принимающих метотрексат [136, 137]. У них транзиентная эластометрия печени показала высокую чувствительность и специфичность для исключения продвинутого фиброза [138]. Но в последние годы появляются данные, опровергающие представления, что прием метотрексата вызывает прогрессирующий фиброз [139] Кроме того, TЭ рассматривается как полезный неинвазивный метод при диагностике и последующем наблюдении за пациентами с венноокклюзионной болезнью при трансплантации костного мозга [140].

**2.4.1 Патологоанатомическое исследование**

* Рекомендовано рассмотреть выполнение биопсии печени с патологоанатомическим исследованием биоптатов 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, 44, 141].

**Уровень убедительности рекомендаций C (Уровень достоверности доказательств 4).**

**Комментарий:** диагностика ЛПП обычно не требует биопсии печени. Биопсия проводится преимущественно с дифференциально-диагностической целью, а также в некоторых случаях для подтверждения диагноза ЛПП, определения его морфологического фенотипа,  хронического течения, что помогает правильно выбрать выбора  лечебную тактику  и оценить прогноз [142].

По данным регистра DILIN после выполнения гистологического исследования биопсия печени была признана полезной у 70% пациентов с подозрением на ЛПП, которым она была проведена, и изменила оценку причинности поражения печени у 68% пациентов (в 48% увеличило вероятность ЛПП, а в 20% - снизила) [141, 143]. Гистологическая оценка чаще требуется для исключения альтернативной этиологии поражения печени, особенно если признаки поражения печени сохраняются после отмены подозреваемого ЛС. К этим ситуациям 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 с учетом более длительного разрешения по сравнению с гепатоцеллюлярным типом);

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 аутоиммунный гепатит; подозрение на развитие ЛПП у пациента после трансплантации органа (печени, костного мозга и др.).

Для большинства ЛПП не характерно длительное устойчивое сохранение симптомов, а также повышение лабораторных маркеров после отмены подозреваемого ЛС [106, 108]. Следует учитывать, что для разрешения симптомов при  холестатическом типе ЛПП требуется больше времени, чем при гепатоцеллюлярном [106, 108]. Длительное сохранение симптомов ЛПП после отмены подозреваемого  ЛС служит  показанием для проведения обследования для дифференциальной диагностики и/или выявления хронического течения ЛПП [13].

В настоящее время не существует единых сроков, по истечению которых, показано выполнение биопсии печени. Решение принимается индивидуально по каждому пациенту, исходя из клинической ситуации [2, 13, 44]. Показано рассмотрение вопроса о проведении биопсии печени с гистологическим исследованием биоптатов для уточнения диагноза, выбора дальнейшей тактики ведения пациентов если после отмены причинного ЛС длительно не происходит снижения лабораторных показателей вдвое, а также если сохраняется повышение активности печеночных лабораторных маркеров или симптомов (желтуха, гепатомегалия, зуд и др)  в течение более чем 180 дней от начала ЛПП . В случае ухудшения течения ЛПП (рост активности лабораторных печеночных маркеров, появление признаков печеночной недостаточности и др.) целесообразно выполнение биопсии печени в более ранние сроки . Если лабораторные печеночные маркеры имеют тенденцию к медленному снижению, то оправдана отсрочка биопсии печени [13].

Дифференциация ЛПП с аутоиммунным гепатитом и реакцией «трансплантат против хозяина» требует обычно выполнения биопсии печени, поскольку для диагностики этих заболеваний не существует высокочувствительных и специфичных неинвазивных тестов [2, 44, 143] Гистологические изменения в печени при ЛИ-АПГ схожи с классическим аутоиммунным гепатитом: инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками, пограничный (интерфейс) или центрозональный гепатит и др. Спектр повреждений варьирует от острого до хронического гепатита [66], но для ЛИ-АПГ не характерно наличие продвинутого фиброза и цирроза печени [67].

Также возможно рассмотреть проведение биопсии печени с морфологическим исследованием материала в отдельных случаях, когда необходимо повторное назначение жизненно-важного подозреваемого лекарственного средства для оценки тяжести поражения печени и решения вопроса о возможности продолжения терапии [2, 44].

**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 временнýю 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 [44].
* Рекомендуется при отсутствии очевидной взаимосвязи между приемом ЛС и повреждением печени у пациентов для установления причинно-следственной связи использовать шкалу RUCAM и ее модификации [106, 108, 144-149].

**Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2).**

**Комментарии:** не существует тестов, позволяющих однозначно подтвердить лекарственный генез поражения и решить вопрос о дальнейшем продолжении или отмене лечения, поэтому необходима оценка причинно-следственных связей между ЛС и фактом повреждения печени [150]. Для этого разработан ряд шкал, таких как клиническая диагностическая шкала Марии-Викторино (CDS), шкала Digestive Disease Week–Japan 2004 (DDW-J) [151, 152].

Наиболее подходящим для применения в клинической практике оказался «Метод оценки причинности Roussel Uclaf» (Roussel Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM), разработанный под эгидой CIOMS (1989 г) [106, 108]. Этот метод постоянно дорабатывается и служит как профессиональной, так и юридической защитой в дальнейшем ведении пациента. Последнее обновление классического метода RUCAM было представлено медицинской общественности в 2016 г. [144]. Он предлагается для рутинного использования практикующими врачами большинством клинических рекомендаций, утвержденных в разных странах [1, 4, 13, 14, 90]. В современном виде RUCAM состоит из двух частей, в которых раздельно оцениваются критерии гепатоцеллюлярного и холестатического (а также смешанного) типов ЛПП.

Оценка по шкале RUCAM включает следующие компоненты:

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

Каждый признак оценивается в баллах. Сумма баллов позволяет оценить гепатотоксичность как маловероятную, возможную, вероятную, с высокой степенью вероятности (см.Приложение Г1).

В 2022 г предложена модифицированная электронная версия RUCAM, которая получила название RECAM (https://dilirecam.com). Ее разработчики устранили несколько факторов риска и расширили список конкурирующих причин повреждения печени. Предполагается, что RECAM может оказаться более воспроизводимым и надежным методом, чем RUCAM [148].

Cистемы оценки причинно-следственных связей, такие как RUCAM, RECAM не должны использоваться в качестве единственного диагностического инструмента при ЛПП [13].

Надежность всех разработанных шкал снижается при одновременном назначении нескольких лекарственных препаратов или БАД, в случаях лечения фитопродуктами или БАД с не до конца установленным составом, в период развития острой печеночной недостаточности или обострения основного заболевания печени. RUCAM не была разработана для оценки случаев, которые прогрессируют до тяжелых или смертельных исходов после прекращения приема подозреваемого препарата [153-157].

* Рекомендуется при подозрении на ЛПП сопоставлять клинико-лабораторные данные пациента с опубликованными сведениями о гепатотоксичности подозреваемого ЛС для выявления причинно-следственной связи (рис.1, приложение Б) [14, 42, 158, 159].

**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. Бесплатная и обновляемая информация о лекарственной гепатотоксичности представлена на онлайн-ресурсах, например LiverTox (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/)

**“**Золотым” стандартом для установления причинно-следственной связи между повреждением печени и ЛС до сих пор остается консенсусное мнение экспертов, имеющих большой научный и клинический опыт в диагностике и лечении заболеваний печени. В сложных диагностических случаях для подтверждения ЛПП и определения причинно-следственной связи с подозреваемым агентом (ЛС, БАД, фитопродуктом) необходимо рассмотреть возможность получения экспертного мнения [1, 2, 4, 13].

Преимущества профессионального экспертного мнения включают в себя тщательную оценку конкурирующих этиологий, возможность учета нетипичных случаев и патогенетических механизмов, сопоставление особенностей отдельной клинической ситуации с доступными литературными источниками и релевантными данными. Но этот метод не может широко использоваться в повседневной клинической практике [4, 13, 160]. При определении вероятности причинно-следственной связи с подозреваемым или исследуемым препаратом для структурирования экспертного мнения можно применять полуколичественную шкалу DILIN, которая классифицирует вероятность ЛПП по пяти группам, часто используется в проспективных клинических исследованиях и рекомендуется некоторыми зарубежными профессиональными и научными сообществами. (таблица 2.5.1). Каждый рецензент оценивает случай в целом, затем результаты оценки передаются одному или нескольким специалистам и обсуждаются для достижения консенсуса [1, 2, 4, 161].

**Таблица 2.5.1 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 |

**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 острая печеночная недостаточность [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 [162]. Смерть от острой печеночной недостаточности, как правило, наступает в течение 6 мес. от исходного воздействия ЛС [142]. 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 [93, 163-165]. Ряд лабораторных параметров (высокий уровень гипербилирубинемии, лейкоцитоз, гипоальбуминемия, тромбоцитопения, коагулопатия) ассоциированы с летальностью при ЛПП [20, 165]. 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 гранулеме было предиктором спонтанного выздоровления [46].

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.

● Рекомендуется у пациентов с гепатоцеллюлярным типом ЛПП оценить прогноз с помощью Закона Хая (или его модификации) для своевременного выявления риска развития острой печеночной недостаточности (ОПН) и неблагоприятного исхода [11, 167, 168].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2).**

**Комментарии:** для своевременного выявления пациентов с высоким риском летального исхода чаще всего используется «Закон Хая» - сформулированное в 1978 г. Хаем Циммерманом на основе наблюдений правило, получившее в дальнейшем его имя: если при гепатоцеллюлярном ЛПП (АЛТ>3 ВГН) возникает желтуха (повышение уровня билирубина более 42 мкмоль\л), то в 10 % и более случаев возникнет ОПН, приводящая к смерти больного [168]. Этот закон был в дальнейшем валидирован на трех крупных независимых когортах с ЛПП, в которых определял 9,2-15 % случаев летального исхода без трансплантации печени [166, 167, 169]. В классическом виде закон Хая состоит из 3 положений:

- ЛС вызывает гепатоцеллюлярное повреждение, обычно определяемое как повышение АЛТ или АСТ > 3 ВГН;

- при этом уровне повышения АЛТ (АСТ) также наблюдается повышение общего билирубина сыворотки более чем в 2 раза от ВГН, без признаков холестаза (определяемого как активность ЩФ<2 ВГН);

- нет другой причины, объясняющей сочетание повышенного уровня аминотрансферазы и общего билирубина сыворотки ( например, вирусный гепатит, злоупотребление алкоголем, ишемия, предшествующее заболевание печени и т.п.).

Было показано, что закон Хая выявляет пациентов с высоким риском ОПН: с высокими специфичностью и отрицательной прогностической ценностью, но низкой чувствительностью [170]. В дальнейшем был разработан ряд новых прогностических методов. Однако классический закон Хая, благодаря своей простоте, остается основным методом выявления риска неблагоприятного течения ЛПП в клинической практике. Следует отметить, что Закон Хая не применим к пациентам с исходным холестатическим и смешанным типом ЛПП.

Испанскими авторами закон Хая был модифицирован (Новый закон Хая). Он приобрел вид: билирубин ≥2 ВГН в сочетании nR> 5, где nR = (AЛT или АСТ, в зависимости от того что выше/ВГН) ÷ (ЩФ /ВГН]. Показано, что эта модель лучше идентифицирует риск смерти в течение 26 нед. по сравнению с оригинальным законом Хая [170]. Последние годы активно предлагаются новые прогностические модели, которые позволят лучше идентифицировать пациентов с риском развития ОПН, летальности и потребности в выполнении ТП. Среди них : алгоритм M.Robles-Diaz c cоавт. (АСТ>17,3 × ВГН, об.билирубин >6,6 × ВГН) [171], модель DrlLTox ALF Score (Drug-induced liver toxicity acute liver failure score), основанная на определении уровня тромбоцитов и альбумина [170]; Прогностический показатель смертности от ЛПП [172]; Модель X. Xiong с соавт. 173]; модель DI-ALF-5 для непарацетамоловой ОПН [174]. Поскольку сопутствующие заболевания могут способствовать смертности у пациентов с ЛПП, была разработана и рекомендуется к применению ACG модель, объединяющая альбумин, показатель MELD и индекс коморбидности Charlson для прогнозирования 6-месячной смертности у пациентов с подозрением на ЛПП (модель Сhabril) [175]. На основе данной модели создан веб-калькулятор для оценки потенциальной смертности от ЛПП (<http://dilirecam.com>). Показано, что MELD и модель Сhabril лучше определяют риск смерти в течение года при ЛПП [176].

● Рекомендуется у пациентов с ЛПП с острой печеночной недостаточностью, вызванной парацетамолом, для выбора тактики лечения рассмотреть оценку прогноза с помощью Критериев Королевского Колледжа или Модели прогнозирования выживаемости группы по изучению острой печеночной недостаточности (см. Приложение Г2, Г3) [181, 182].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств 1).**

**Комментарии:** ОПН определяется как наличие нарушения коагуляции (МНО>1,5) и любой степени психических изменений (печеночная энцефалопатия) у пациента без предшествующего цирроза и с продолжительностью заболевания <26 недель [177].

Для оценки прогноза у этих пациентов, к которым наиболее часто относятся пациенты с ЛПП вследствие передозировки парацетамола, с 1989 г. использовались критерии больницы Королевского колледжа (КБКК, King's College Hospital). Они были предложены для выявления пациентов с ОПН из-за передозировки парацетамола или других причин, у которых вряд ли улучшится состояние при традиционном лечении и которым будет полезна трансплантация печени [178]. С тех пор разработаны и проверены различные критерии. Большинство моделей включают возраст, этиологию заболевания печени, степень энцефалопатии и маркеры поражения печени, такие как МНО, лактат, уровень фактора V, соотношение фактора VIII/V и билирубин сыворотки, тромбоциты и др. [179]. Критерии КБКК, хотя и просты и легки в применении, не являются динамичными, и имеют недостаточную диагностическую точность [179, 180]. Однако, по данным метаанализа КБКК точнее предсказывает смертность с парацетамоловый ОПН, в то время как оценка MELD точнее при другой этиологии ОПН. Считается, что учитывая важность специфичности при принятии решения о выполнении экстренной трансплантации печени, оценка MELD не должны заменять КБКК при прогнозировании смертности пациентов с парацетамоловой ОПН [181]. Другим методом для оценки прогноза при ОПН, учитывающим парацетамоловую этиологию является Модель прогнозирования выживаемости группы по изучению острой печеночной недостаточности, прогнозирующая краткосрочную выживаемость без ТП [182].

● Рекомендуется у пациентов с ЛПП и печеночной недостаточностью определить показатель MELD (или его модификации) для определения прогноза и выбора тактики лечения (см. Приложение Г4) [20, 176, 181, 183].

**Уровень убедительности рекомендаций A (уровень достоверности доказательств 1).**

**Комментарии:** важным прогностическим инструментом, используемым прежде всего у пациентов с декомпенсированным ЦП, но нашедшим применение и при острых заболеваниях печени является модель оценки конечной стадии заболевания печени (MELD). MELD может использоваться для оценки прогноза ЛПП. Кроме того, MELD определяет ранжирование пациентов в листе ожидания ТП. В трансплантологии, для определения очередности выполнения ТП в настоящее время применяются модификации MELD-Na, MELD 3.0. Но их диагностическая ценность при ЛПП не определялась.

У пациентов с ЛПП MELD >19 взаимосвязан с риском смерти в течение 26 нед, причем в исследовании регистра DILIN является лучшим предиктором, чем закон Хая и его модификации [20]. В другой работе показано, что MELD эффективно прогнозирует летальность при ЛПП в течение года [176]. Было показано, что комбинация MELD в диапазоне от 20 до 29 с уровнями сывороточного цитокератина-18 и рецепторов макрофагального колониестимулирующего фактора улучшает специфичность прогнозирования смерти/трансплантации печени по сравнению с использованием только балла MELD> 19. Однако этот метод, как и предлагаемый для прогнозирования летальности при ОПН остеопонин 19 [184], пока не пригодны для использования в рутинной практике. В 2016 г. была предложена прогностическая модель группы по ОПН (Acute liver failure study group (ALFSG) Survival Prediction Model) - которая используется для прогнозирования 21-дневной выживаемости без трансплантации у пациентов с ОПН [182]. Считается, что прогноз > 20% вероятности летальности без ТП является показанием для постановки в лист ожидания ТП.

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

**3.1 Немедикаментозное лечение.**

Основным методом лечения ЛПП является отмена подозреваемого ЛС. Исключение могут составлять случаи, когда препарат назначен по жизненным показаниям, препарату нет альтернативы и риск его отмены превышает пользу [14, 185].

* Рекомендуется 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, 185].

**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, 92], однако примерно у 10 % существует высокий риск неблагоприятного исхода [2].

* Рекомендуется пациентам с предполагаемым и доказанным ЛПП с целью предотвращения риска развития неблагоприятного исхода отменить БАДы, фитопродукты [185].

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

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

**1.** При повышении уровня АЛТ < 3 раза от ВГН (или среднего значения при исходно повышенном АЛТ), отсутствии других признаков повреждения печени (клинических, лабораторных, инструментальных, морфологических) целесообразно рассмотреть возможность продолжения терапии [186-188]. Активность трансаминаз, прежде всего АЛТ, является чувствительным индикатором ЛПП гепатоцеллюлярного типа. Но, нормальный диапазон для любого лабораторного теста составляет среднее значение ± 2 SD, при этом 5% результатов выходят за пределы нормального диапазона, а 2,5% - могут быть выше ВГН [189]. 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 [188, 190].

**2.** При повышении уровня АЛТ > 3 раза 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) [186, 191, 192]. Повышение активности АЛТ >3 раз выше ВГН рассматривается как возможный предиктор развития ЛПП, что определяет необходимость отмены ЛС [192, 193]. Исключением являются отдельные ЛС с высоким риском гепатотоксичности (такие как противоопухолевые средства), для которых могут быть разработаны специфические критерии по допустимым отклонениям показателей состояния печени [194].

**3.** В ситуациях, когда подозреваемое ЛС жизненно необходимо пациенту и ему нет альтернативы, для предотвращения риска неблагоприятного исхода следует руководствоваться при решении вопроса об его отмене следующими критериями:

* повышение активности AЛT или AСT > 8 ВГН;
* повышение активности AЛT или AСT >5 ВГН более 2 недель;
* повышение активности AЛT или AСT > 3 ВГН и уровня общего билирубина > 2 ВГН или МНО > 1,5;
* повышение активности AЛT или AСT >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, 185, 195].

Разработанные в 2009 г. FDA критерии для отмены ЛС в клинических исследованиях в дальнейшем стали использоваться различными гепатологическими ассоциациями для решения вопроса о продолжении терапии ЛС на фоне ЛПП, в тех случаях если оно необходимо [14, 185].

Для некоторых ЛС с высоким гепатотоксичным потенциалом и отдельных состояний, разработаны конкретные рекомендации для решения вопроса о продолжении или отмене лечения, которые могут отличаться от вышеприведенных критериев (например, при противоопухолевой терапии) [194, 196].

**3.1.1 Немедикаментозное лечение при ЛПП, индуцированных противоопухолевыми препаратами.**

Чаще всего в онкологической практике встречаются лекарственные поражения печени с идиосинкразическим или непрямым механизмом, что, как правило, диктует необходимость редукции доз противоопухолевых химиопрепаратов или их полной отмены, в ряде случаев постоянной. В настоящее время не существует общего консенсуса для всех фармакологических групп противоопухолевых препаратов, который определял бы показания и сроки отмены или редукции доз подозреваемого ЛС, а также условия при которых допустимо продолжение лечения, подразумевающее использование исходной схемы. При принятии решения об отмене препарата в качестве ориентира нередко выступает уровень повышения активности трансаминаз: при АЛТ и(или) АСТ > 8 х ВГН и отсутствии клинических симптомов или > 5 х ВГН на протяжении более 2 недель целесообразна отмена подозреваемых препаратов; либо в этом же качестве могут действовать критерии тяжести гепатотоксичности Национального института рака США (табл. 4, приложение Г) и критерии закона Хая [194, 197]. Тем не менее, для ряда фармакологических групп противоопухолевых препаратов разработаны отдельные указания, которые представлены ниже.

● Рекомендуется 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. таблица 5, приложение Г) [194, 198, 199].

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

**Комментарии:** для многих химиотерапевтических схем разработаны конкретные рекомендации по изменению дозировки в зависимости от степени тяжести лекарственного поражения печени (табл. 4, приложение Г). Некоторые из них представлены в таблице 5 (Приложение Г)[194]. В полном объеме информация представлена в инструкции по применению каждого препарата или на сайте ГРЛС [194, 198, 199], а также в клинических рекомендациях по каждой группе онкологических заболеваний, представленных в рубрикаторе Министерстве Здравоохранения РФ [200].

Тактика при ЛПП, развившимся вследствие применения противоопухолевых препаратов, относящихся к классу ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) определяется степенью гепатотоксичности (G1-4) (табл. 4, приложение Г).

● Рекомендуется пациентам с ЛПП, развившемся вследствие применения противоопухолевых препаратов, относящихся к классу ингибиторов иммунных контрольных точек, с целью предотвращения риска развития неблагоприятного исхода при модификации дозы или отмене подозреваемого ЛС руководствоваться степенью гепатотоксичности по шкале Национального института рака США (табл. 4, Приложение Г):

(1) при степени 2 (G2) временно прекратить лечение до достижения G1.

(2) при степени 3-4 (G3-4) перманентно прекратить лечение до достижения G2 [201, 202].

**Уровень убедительности рекомендаций B (уровень достоверности доказательств 2). Комментарии:** Принятие решения о временной или постоянной отмене препарата – ингибитора иммунной контрольной точки, нередко сопряжено с трудными клиническим дилеммами, поскольку пациенты, получающие препараты этого класса, как правило, имеют злокачественные новообразования с более продвинутыми стадиями, а также ограниченные возможности лечения. Общепринятым является подход, при котором развитие гепатотоксичности 2 степени требует временной отмены препарата с возможным повторным его назначением при достижении положительной лабораторной динамики, в то же время при гепатотоксичности степени G3-4 повторное назначение подозреваемого ЛС не рекомендовано [203]. При этом накапливаются данные о возможности продолжения лечения исходным препаратом после купирования эпизода тяжелого ЛПП (G3-4). Так, по результатам многоцентрового проспективного исследования повторный эпизод ЛПП у таких пациентов возникал в < 35% случаев и не превосходил по тяжести первый, а большинство пациентов не получали ГКС в целях профилактики [204]. Также следует учитывать и период полувыведения препаратов для прогнозирования сроков разрешения ЛПП: для ниволумаба и пембролизумаба он составляет 27 и 26 дней соответственно [202]. Ключевые принципы лечения гепатотоксичности у пациентов с онкологическими заболеваниями изложенным в практических рекомендациях RUSSCO, обновляющихся ежегодно и доступных на сайте: <https://www.rosoncoweb.ru/standarts/suptherapy/2024/>.

**3.2. Медикаментозная терапия**

Применение гепатотропных препаратов при ЛПП – распространенная клиническая практика, направленная на минимизацию случаев вынужденной отмены жизненно важного подозреваемого ЛС, снижения его дозы и задержки терапии. Пока не существует абсолютно 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 лекарственным средством – ацетилцистеин (при поражении парацетамолом), левокарнитин (при поражении вальпроатами);

2) препараты, эффективные в рамках отдельных типов или фенотипов ЛПП – глюкокортикоиды, гепатотропные препараты.

**3.2.1 Медикаментозная терапия** **ЛПП препаратами, оказывающими специфическое воздействие**

* Рекомендовано назначение ацетилцистеина\*\* перорально с использованием насыщающей (ударной) дозы 140 мг/кг с переходом на дозу 70 мг/кг каждые 4 часа длительностью до 72 ч или #ацетилцистеина парентерально в дозе 50-150 мг/кг с постепенным понижением дозы в течение 21 часа пациентам с поражением печени, вызванным парацетамолом с целью улучшения прогноза [205-207].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).**

**Комментарии:** защитное действие ацетилцистеина\*\* обусловлено его способностью восполнять запасы L-цистеина и глутатиона, нейтрализующих свободные радикалы, уменьшать выраженность митохондриальной дисфункции и снижать образование активных форм и соединений кислорода [208, 209]. Кроме того, он способен снижать экспрессию Toll-подобных рецепторов-2 и -4 и TNF-α, что приводит к уменьшению воспалительного повреждения печени [210]. Путем активации гуанилатциклазы оказывает косвенный противовоспалительный и вазодилатирующий эффекты [211].

Наиболее часто препарат используется при острых поражениях печени, вызванных парацетамолом. В этом случае возможные схемы назначения включают два варианта: 1) пероральный 72-часовой режим с использованием насыщающей (ударной) дозы #ацетилцистеина в 140 мг/кг, далее 70 мг/кг каждые 4 часа (до 72 ч), обеспечивающий выживаемость без трансплантации печени — 40 % в сравнении с группой контроля (плацебо) — 27 %; 2) внутривенный 21-часовой режим применения ацетилцистеина\*\*: насыщающая (ударная) доза в виде инфузии 150 мг/кг в течение 15-60 мин, далее 50 мг/кг (12,5 мг/кг/ч) в течение 4 ч (максимум 22 г), затем 100 мг/кг (6,25 мг/кг/ч) в течение 16 ч (максимум 11 г), кумулятивная доза 300 мг/кг/24 ч [2, 207]. При постоянной инфузии ацетилцистеина он вводится со скоростью 6,25 мг/кг/ч до снижения АЛТ и уменьшения МНО < 2 [2, 212]. Оба способа эффективны, но внутривенное введение препарата имеет преимущества при наличии факторов, влияющих на всасывание при приеме внутрь (рвота, желудочно-кишечные заболевания, печеночная недостаточность, беременность) [213, 214].

При массивных отравлениях парацетамолом рекомендуется использовать дозу ацетилцистеина\*\* 200 мг/кг в течение 16 ч, а экстраполяция различных результатов исследований позволяет предполагать, что конечная скорость инфузии препарата должна составлять 12,5 мг/кг/ч для пациентов с концентрацией парацетамола в крови выше 300 мг/л (эквивалентно приему внутрь 32 г препарата). В соответствии с этим, для концентраций 450 мг/л (эквивалентно приему внутрь 48 г препарата) и 600 мг/л (эквивалентно приему внутрь 64 г препарата) может потребоваться конечная скорость инфузии 18,75 мг/кг/ч и 25 мг/кг/ч соответственно [212, 215]. Оптимальное влияние на выживаемость пациентов с отравлением парацетамолом ацетилцистеин оказывает при как можно более раннем начале лечения - не более чем через 24 часа после приема токсической дозы парацетамола (в некоторых исследованиях разница в летальности достигала 28%) [205].

Однозначного вывода по возможности использования ацетилцистеина\*\* при не-парацетамоловых повреждениях печени пока не сделано, и следует с большой осторожностью интерпретировать результаты отдельных успешных исследований [216, 217]. Тем не менее, короткий 3-дневный курс внутривенного введения ацетилцистеина\*\* может быть полезен и пациентам с не-парацетамоловыми повреждениями печени (см. раздел “Фармакотерапия острой печеночной недостаточности”) [218, 219]. Основные доказательства эффективности ацетилцистеина для лечения и профилактики ЛПП установленной специфической этиологии представлены в табл. 3.1. и табл. 3.2 соответственно.

**Табл. 3.1 Эффективность ацетилцистеина в лечении ЛПП** [205, 206, 220-226].

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № | Этиология ЛПП (группа ЛС) | ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект | ЛС (причина ЛПП), для которых недостаточно данных |
| **1** | НПВП, анальгетики | парацетамол (1 ККИ [Keays 1991], 4 СО [Chiew 2018, Stine 2016, Licata 2022, Buckley 2007]) |  |
| **2** | Противогрибковые ЛС |  | кетоконазол (1 СО [Niu, 2022]) |
| **3** | Противоопухолевые ЛС |  | циклофосфамид, бусульфан, флударабин1 (1 РКИ [Barkholt, 2008]) |
| **4** | Иммуномодулирующие ЛС, кроме включенных в п. 3 |  | иммуноглобулин анти-Т-лимфоцитарный1 (1 РКИ [Barkholt, 2008]);  азатиоприн, меркаптопурин (1 РКИ [van Asseldonk, 2024]) |
| **5** | ЛС, влияющие на сердечно-сосудистую систему |  | амиодарон (1 СО [Jaiswal, 2018]) |

ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ККИ — нерандомизированное контролируемое клиническое исследование, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СО — систематический обзор, МА — метаанализ; 1 - в комбинации с лучевой терапией, аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток.

**Табл. 3.2 Эффективность ацетилцистеина в профилактике ЛПП** [227-231].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | Этиология ЛПП (группа ЛС) | ЛС (причина ЛПП) для которых показан положительный эффект |
| **1** | Антибиотики и синтетические антибактериальные ЛС | изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол (2 РКИ [Baniasadi, 2010, Farazi, 2015]; 1 МА [Singh, 2020]); противотуберкулезные (2 РКИ [  Ahmed, 2020, Sukumaran, 2023]) |

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

* Рекомендовано пациентам с ЛПП, вызванном 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 [232].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4). Комментарии:** левокарнитин опосредует транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии с последующим β-окислением, регулирует транспорт и обмен ацетилкоэнзима А, необходимого для пластических реакций и детоксикации ксенобиотиков. Путем ингибирования синтеза церамидов и активации каспаз оказывает антиапоптотическое действие [233].

**#**Левокарнитин целесообразно назначать пациентам с повреждением печени вальпроевой кислотой на фоне снижения уровня сознания и/или с гипераммониемией. Рекомендуется однократное внутривенное введение в дозе 100 мг/кг с последующими инфузиями в дозе 50 мг/кг (максимум 3 г на дозу) каждые 8 часов. Лечение продолжается до клинического улучшения в состоянии пациента, уменьшения уровня аммиака в крови (если он был повышен изначально) либо до появления побочных эффектов #левокарнитина [232, 234]. Схема, рекомендованная экспертами EASL, предполагает введение 100 мг/кг (но не более 6 г) в течение 30 мин с последующим переходом на дозу 15 мг/кг каждые 4 ч до клинического улучшения [1].

При тяжелых формах вальпроат-индуцированных ЛПП, #левокарнитин демонстрирует значительное увеличение выживаемости пациентов (50% в сравнении с 10% пациентов, получавших исключительно поддерживающую интенсивную терапию). Кроме того, было продемонстрировано преимущество парентерального введения препарата перед пероральным [235, 236].

Эффективность #левокарнитина при ЛПП другими лекарственными веществами изучена мало, однако в небольшом исследовании его применение (в том числе в комплексе с витамином В) на фоне лечения пэгаспаргазой острого лимфобластного лейкоза позволило избежать изменения курса химиотерапии из-за гепатотоксичности [237, 238]. Основные доказательства эффективности левокарнитина для лечения и профилактики лекарственных поражений печени установленной специфической этиологии представлены в табл. 3.3 и табл. 3.4 соответственно.

**Табл. 3.3. Эффективность левокарнитина в лечении ЛПП** [232, 239]**.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | Этиология ЛПП (группа ЛС) | ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект |
| 1 | ЛС, влияющие на нервную систему | вальпроевая кислота (1 РКИ [Tincu, 2016], 1 СО [Perrott, 2010]) |

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

**Табл. 3.4. Эффективность левокарнитина в профилактике ЛПП** [240].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | Этиология ЛПП (группа ЛС) | ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект |
| 1 | Антибиотики и синтетические антибактериальные ЛС | изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол (1 РКИ [Hatamkhani, 2014]) |

ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, РКИ — рандомизированное клиническое исследование.

### 

### 3.2.2 Медикаментозная терапия отдельных типов или фенотипов ЛПП *Урсодезоксихолевая кислота и спектр ее применения при ЛПП* Урсодезоксихолевая кислота стимулирует клеточный эффлюкс токсичных липофильных желчных кислот, конкурентно снижает их всасывание в кишечнике и образует с ними смешанные мицеллы, 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 антагонистичного ему фактора NF-κB, замедляет апоптоз гепатоцитов [241, 242].

### Возможность применения урсодезоксихолевой кислоты 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 месяцев и более в отсутствие тяжелой печеночной недостаточности [2, 241, 243, 244]. Несмотря на то, что в различных исследованиях дозы урсодезоксихолевой кислоты составляли от 10 до 45 мг/кг в сутки (максимально 1500 мг/сут) при очень широкой вариабельности длительности курсов терапии, не было обнаружено корреляции между повышением доз препарата и терапевтической эффективностью [245, 246]. Некоторые исследования, включая систематический обзор, продемонстрировали возможность влияния препарата как на выраженность холестаза, так и на гепатоцеллюлярный тип поражения [244], что отражает наличие у этого препарата многочисленных гепатопротекторных механизмов действия.

* **Рекомендовано** рассмотреть назначение урсодезоксихолевой кислоты\*\* 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 [241, 242, 244].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).**

**Комментарии:**  в небольшом исследовании была оценена эффективность и безопасность урсодезоксихолевой кислоты (750-1500 мг/сут) у 27 пациентов с ЛПП на фоне применения противотуберкулезной фармакотерапии. Применение препарата позволило у 21 пациента нормализовать профиль печеночных маркеров (АЛТ, ЩФ, ОБил), у 5-ти пациентов — существенно его улучшить и у одного пациента изменений не наступило. При этом у 12 пациентов, не получавших на фоне ЛПП урсодезоксихолевую кислоту, улучшения не наблюдалось [247]. При ЛПП у пациентов, получавших азитромицин на фоне инфекции COVID-19 (16 чел.), назначение урсодезоксихолевой кислоты в дозе 10–15 мг/кг в сутки на протяжении 4–6 недель, привело к снижению АЛТ, АСТ и ЩФ, уменьшению проявлений астении [246] .

В обобщенном описании случаев холестатических и гепатоцеллюлярных ЛПП и их серий (на фоне антибиотикотерапии ко-амоксициллином, флуклоксациллином, рифампицином, изониазидом, пиразинамидом) применение урсодезоксихолевой кислоты в дозах 10-40 мг/кг в сутки приводило к полному или частичному улучшению клинико-биохимических показателей состояния печени в сроки от 2-х до 5-ти месяцев после начала лечения препаратом [241].

* **Рекомендовано** рассмотреть назначение урсодезоксихолевой кислоты\*\* 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 [241, 242, 244, 248].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).**

**Комментарии:** вобобщенном описании случаев холестатических и гепатоцеллюлярных ЛПП и их серий (на фоне применения флутамида, метотрексата, капматиниба, пембролизумаба, ниволумаба, лефлуномида и др.) применение урсодезоксихолевой кислоты в дозах 10-40 мг/кг в сутки приводило к полному или частичному улучшению клинико-биохимических показателей состояния печени в сроки от 2-х до 5-ти месяцев после начала лечения препаратом [241]. В рандомизированном сравнительном исследовании у пациентов ревматологического профиля с ЛПП на фоне метотрексата применение урсодезоксихолевой кислоты в дозе 20 мг/кг в сутки на протяжении 8 недель оказало положительное влияние на биохимические показатели состояния печени (АЛТ, АСТ, ЩФ, ОБил) и степень нарушения детоксикацион­ной функции печени (по 13C-метацетиновому дыхательному тесту). Доза 20 мг/кг оказалась более эффективной, чем доза 15 мг/кг в сутки [248].

* Рекомендовано рассмотреть назначение урсодезоксихолевой кислоты\*\* в дозе 10-15 мг/кг в сутки пациентам с выраженным зудом на фоне холестатического ЛПП при отсутствии выраженной печеночной недостаточности [2, 241].

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

**Комментарии:** В нескольких исследованиях показана способность урсодезоксихолевой кислоты в дозах 750-900 мг/сут уменьшать выраженность зуда при ЛПП на фоне антиандрогенов, анаболических стероидов и антибиотиков в сроки от 10 дней до 1 мес. [249-252]. При резистентном тяжелом холестатическом кожном зуде на фоне ЛПП в качестве препаратов 2-й линии могут быть назначены глюкокортикоиды (1 мг/кг в сутки или 40 мг/сут), эффективность которых показана при анализе серий случаев. В этом исследовании уменьшение зуда наблюдали в среднем через 3,2 недели, а полную нормализацию печеночных ферментов достигали через 11,2 недели [253].

Основные доказательства эффективности урсодезоксихолевой кислоты для лечения и профилактики лекарственных поражений печени установленной специфической этиологии представлены в табл. 3.5 и табл. 3.6 соответственно.

**Табл. 3.5. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в лечении ЛПП** [223, 241, 244, 246, 248, 254-257].

| № | Этиология ЛПП (группа ЛС) | ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект | ЛС (причина ЛПП), для которых недостаточно данных |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | Антибиотики и синтетические антибактериальные ЛС | цефтриаксон (1 ККИ [Овчаренко, 2013]); азитромицин [Stepanov, 2021]; противотуберкулезные (1 РКИ [Борзакова, 2012, Борзакова, 2016]);  ко-амоксициллин, флуклоксациллин, рифампицин, изониазид, пиразинамид [Bessone, 2024] | амоксициллин + клавулановая кислота (2 СО [Niu, 2022, Robles-Díaz, 2022]); сульфаметоксазол + триметоприм (1 СО [Niu, 2022]) |
| 2 | Противогрибковые ЛС |  | тербинафин (1 СО [Robles-Díaz, 2022]) |
| 3 | Противоопухолевые ЛС |  | пембролизумаб, брентуксимаб ведотин (1 СО [Robles-Díaz, 2022]) |
| 4 | Гормональные, антигормональные ЛС, анаболические стероиды |  | тестостерон, нандролон, тиамазол, флутамид (1 СО [Robles-Díaz, 2022]) |
| 5 | ЛС, влияющие на сердечно-сосудистую систему |  | бозентан (1 СО [Robles-Díaz, 2022]) |
| 6 | ЛС, влияющие на центральную нервную систему |  | галоперидол, амитриптилин, фенитоин, сертралин (1 СО [Robles-Díaz, 2022]) |
| 7 | НПВП, анальгетики |  | напроксен (1 СО [Robles-Díaz, 2022]) |
| 8 | Иммуномодулирующие ЛС, кроме включенных в п. 3 | метотрексат (1 РКИ [Максимова, 2015]) |  |
| 9 | Другие ЛС |  | ибандроновая кислота (1 СО [Robles-Díaz, 2022]) |

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

**Табл. 3.6. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в профилактике ЛПП** [258-263].

| № | Этиология ЛПП (группа ЛС) | ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект | ЛС (причина ЛПП), для которых недостаточно данных |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | Антибиотики и синтетические антибактериальные ЛС | амоксициллин, кларитромицин (1 РКИ [Андреев, 2020]) |  |
| 2 | Противоопухолевые ЛС | винкристин, даунорубицин, аспарагиназа, циклофосфамид, цитарабин, меркаптопурин, метотрексат, этопозид, иматиниб, метилпреднизолон, дексаметазон (1 РКИ [Mohammed Saif, 2012]); преднизолон, доксорубицин, винкристин, аспарагиназа, метотрексат (1 ККИ [Скрипник, 2020]); | меркаптопурин (2 РКИ [Mohammed Saif, 2012, Bordbar, 2018]); преднизолон (1 ККИ [Скрипник, 2020], 2 РКИ [Bordbar, 2018]) |
| 6 | ЛС, влияющие на нервную систему | вальпроевая кислота (1 РКИ [Shahramanian, 2020]) |  |
| 7 | Другие ЛС | эзомепразол (1 РКИ [Андреев, 2020]); изотретиноин (1 РКИ [Леденцова, 2020]) |  |

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

*Адеметионин и спектр его применения при ЛПП*  
 Адеметионин (S-аденозилметионин) является универсальным донором метильных групп и играет важную роль в патогенетической терапии ЛПП благодаря мультифакторному действию. Он выполняет роль донора метильных групп в реакциях биосинтеза белков, полиаминов и нуклеиновых кислот, участвует в детоксикации желчных кислот и ксенобиотиков путем сульфирования. Является предшественником глутатиона, ингибирует цитохром CYP2E1, подавляет экспрессию TNFα, индуцирует противовоспалительный IL10, обладает антихолестатическим, антиапоптотическим, антифиброгенным эффектами [264, 265].

Результаты доклинических и клинических исследований подтверждают эффективность препаратов с антиоксидантным действием в предотвращении гепатотоксичности, вызванной в первую очередь химиотерапевтическими препаратами. Способность адеметионина выступать в качестве антихолестатического агента при различных поражениях печени, в том числе лекарственных, продемонстрирована в РКИ, систематическом обзоре и рекомендациях некоторых зарубежных профессиональных ассоциаций [266, 267]. Отечественные исследования свидетельствуют об эффективности адеметионина также при смешанном фенотипе ЛПП [268].

* Рекомендовано рассмотреть назначение адеметионина\*\* пациентам с ЛПП на фоне противоопухолевой или иммуносупрессивной фармакотерапии (метотрексатом, глюкокортикоидами) для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени, уменьшения гепатогенной слабости и сохранения запланированных протоколов лечения [266, 268, 269].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

**Комментарии:**в проспективной многоцентровой программе P12-717 по применению адеметионина при ЛПП вследствие химиотерапии значимое (р < 0,05) снижение в процессе лечения уровней общего билирубина, АЛТ, АСТ и ГГТ были отмечены уже к 14-му дню терапии [268]. Аналогичная скорость развития лечебного эффекта наблюдалась и в других исследованиях [270]. Наиболее выраженное действие адеметионин оказывает на динамику маркеров холестаза (ЩФ и ГГТ), в меньшей степени — на общий билирубин, АЛТ и АСТ. Положительный феномен последействия препарата, включая снижение гепатогенной слабости/утомляемости и антидепрессивный эффекты, может сохраняться на протяжении нескольких месяцев после завершения курса терапии [271, 272].

В многоцентровом наблюдательном исследовании, включившим 105 пациентов с холестатическим типом ЛПП на фоне применения иммунодепрессантов (наиболее часто метотрексата и глюкокортикоидов), ступенчатое применение адеметионина (2 недели парентерально и 4 перорально) привело к значимому (P<0,05) уменьшению лабораторных маркеров поражения печени (ОБил, ЩФ, ГГТ, АСТ, АЛТ). Снизились клинические признаки внутрипеченочного холестаза, такие как зуд, усталость и желтуха, значительно сократилось количество пациентов с симптомами депрессии [273].

При холестатическом, гепатоцеллюлярном или смешанном типе ЛПП, индуцированных различными противоопухолевыми препаратами, адеметионин применяется в дозе 800 мг в сутки (или 5-12 мг/кг в сут) парентерально в течение 2 недель, с последующим переходом на пероральный приём 800–1600 мг в сутки длительностью до 1-6 мес. При холестатическом или смешанном варианте поражения печени возможно комбинированное применение адеметионина с урсодезоксихолевой кислотой (15–20 мг/кг/сут) до разрешения холестаза [196, 274].

* Рекомендовано рассмотреть назначение адеметионина\*\* пациентам с ЛПП на фоне антибактериальной фармакотерапии для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов противомикробного лечения [275].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

**Комментарии:**подавляющее большинство исследований по применению адеметионина при ЛПП на фоне применения антибактериальных средств выполнено при проведении противотуберкулезной терапии. Так, у 120 больных с ЛПП на фоне фармакотерапии туберкулеза легких использование адеметионина по 400 мг/сут парентерально приводило к улучшению антиоксидантого статуса (повышение общей антиоксидантной способности крови, глутатион-S-трансферазы и супероксиддисмутазы) [276]. В одноцентровом рандомизированном клиническом исследовании у 180 больных с туберкулезом легких и ЛПП на фоне противотуберкулезной терапии (в 83,9% применялись 4 этиотропных препарата основного ряда) назначение аналогичного курса адеметионина снижало в бóльшей степени маркеры холестаза (ОБил, ГГТ) и, в меньшей - цитолиза (АСТ, АЛТ) [275].

Основные доказательства эффективности адеметионина для лечения и профилактики лекарственных поражений печени установленной специфической этиологии представлены в табл. 3.7 и табл. 3.8 соответственно.

**Табл. 3.7. Эффективность адеметионина в лечении ЛПП** [266, 268, 270, 273, 275-279]**.**

| № | Этиология ЛПП (группа ЛС) | ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект |
| --- | --- | --- |
| 1 | Антибиотики и синтетические антибактериальные ЛС | изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин, протионамид, циклосерин, ПАСК, левофлоксацин, ципрофлоксацин, канамицин, амикацин, рифабутин (1 ККИ [Суханов, 2012, Суханов, 2013а, Суханов, 2013б]); противотуберкулезные (1 РКИ [Суханов, 2013в]) |
| 2 | Противоопухолевые ЛС | доксорубицин, 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]); pалтитрексид, оксалиплатин, иринотекан, 5-фторурацил, циклофосфамид, метотрексат (1 НКИ [Santini, 2003]) |
| 3 | Иммуномодулирующие ЛС, кроме включенных в п. 2 | циклоспорин, лефлуномид, бетаметазон, дексаметазон (1 СО [Noureddin, 2020]); метотрексат, глюкокортикоиды (1 НКИ [Perlamutrov, 2014]) |
| 4 | Гормональные, антигормональные ЛС, анаболические стероиды | неуточненные (1 ККИ [Кляритская, 2013]) |

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, ПАСК — [*пара*]-аминосалициловая кислота.

**Табл. 3.8. Эффективность адеметионина в профилактике ЛПП** [269, 280-285].

| № | Этиология ЛПП (группа ЛС) | ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект | ЛС (причина ЛПП), для которых недостаточно данных |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | Противоопухолевые ЛС | цитарабин, антрациклины, этопозид (1 ККИ [Скрыпник, 2019]); флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб, бендамустин, винкристин, преднизолон (1 ККИ [Скрипник, 2020]); бевацизумаб, оксалиплатин, капецитабин, фторурацил (НКИ [Vincenzi, 2011, 2012, 2018]) | бевацизумаб, оксалиплатин (1 СО [Benić, 2022]) |
| 4 | Иммуномодулирующие ЛС, кроме включенных в п. 1 | метотрексат (1 ККИ [Угрюмова, 2010]) |  |

ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, ККИ — нерандомизированное контролируемое клиническое исследование, НКИ — нерандомизированное клиническое исследование.

*Фосфолипиды и спектр их применения при ЛПП* Применение фосфолипидов (фосфатидилхолинов) при ЛПП обосновано их способностью инкорпорировать полиненасыщенный фосфатидилхолин в поврежденные мембраны с восстановлением их текучести. Кроме того, фосфолипиды при ЛПП индуцируют эндогенные антиоксиданты (гемоксигеназу-1, супероксиддисмутазу), способствуют уменьшению оксидативного повреждения мембран гепатоцитов, их органелл и мембраноассоциированных структур, оказывая антиоксидантный и антицитолитический эффекты [286, 287]. Единой позиции по применению фосфолипидов в лечении ЛПП пока не сформировано, что обусловлено разнообразием лекарственных форм этих препаратов и чрезвычайно высокой вариабельностью использовавшихся в исследованиях курсов фармакотерапии.

* Рекомендовано рассмотреть назначение фосфолипидов пациентам с ЛПП на фоне антибактериальной химиотерапии, для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов антибактериальной терапии [267, 288].

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

**Комментарии:** некоторые зарубежные профессиональные ассоциации рассматривают возможность применения фосфолипидов (полиенфосфатидилхолина) при гепатоцеллюлярном поражении легкой и средней степени тяжести с повышенным уровнем АЛТ/АСТ на фоне использования, в первую очередь, противотуберкулезных препаратов [267]. Данные 3-летнего ретроспективного многоцентрового исследования (183 пациента) c 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% достигли нормального уровня АЛТ, 40,98% – нормального уровня АСТ [288] . Метаанализ 32 РКИ продемонстрировал возможность влияния фосфолипидов на уровень общего билирубина при ЛПП [289]. 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/сутки в 3 приема продолжительностью от 4 до 12 недель 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[290].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).**

**Комментарии:** фосфолипиды – одни из немногих препаратов, по которым есть опыт применения при беременности. Их использование при ЛПП (250 мг/сут (5 мл) парентерально длительностью 7-10 дней с последующим переходом на пероральный прием 1800 мг/сутки в 3 приема продолжительностью 2-3 недели), развившихся в первом триместре беременности на фоне применения гестагенных или гестаген/эстрогенных средств, приводило к снижению активности аминотрансфераз на 58 % через 4 недели терапии, в отличие от 28,2 % в группе контроля [290]. Другие гепатотропные препараты имеют очень скудный опыт применения при ЛПП у беременных [293].

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 имевшим печеночную недостаточностью до лечения или тяжелое поражение печени после 1-2 циклов химиотерапии, использование фосфолипидов на фоне химиотерапии позволило увеличить 6-месячную выживаемостью без прогрессирования заболевания (р=0,047) и выявить значимую корреляцию между лечением фосфолипидами и уровнем контроля заболевания (DCR) (однофакторный анализ, р = 0,021; многофакторный анализ, р = 0,044) [292].

Основные доказательства эффективности фосфолипидов для лечения лекарственных поражений печени установленной специфической этиологии представлены в табл. 3.9.

**Табл. 3.9. Эффективность фосфолипидов в лечении ЛПП** [286, 289, 290, 293].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | Этиология ЛПП (группа ЛС) | ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект |
| 1 | Антибиотики и синтетические антибактериальные ЛС | противотуберкулезные (1 ККИ [Liu, 2021]; 1 МА [Li, 2023]) |
| 2 | Иммуномодулирующие ЛС | метилпреднизолон (1 ККИ [Пальгова, 2017]) |
| 3 | Гормональные, антигормональные ЛС, анаболические стероиды | гестагены, эстрогены, гонадотропин хорионический (1 ККИ [Пальгова, 2017]) |
| 4 | ЛС, влияющие на нервную систему | фенитоин, фенобарбитал (1 ККИ [Hisanaga, 1980]) |

ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, ККИ — нерандомизированное контролируемое клиническое исследование, МА — метаанализ.

*Орнитин и спектр его применения при ЛПП*  
 Орнитин является скорость-лимитирующим интермедиатом орнитинового цикла, осуществляющего детоксикацию эндогенного аммиака в гепатоцитах, 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 [294, 295].

* Рекомендовано рассмотреть назначение орнитина пациентам, получающим противоопухолевую терапию, при развитии у них ЛПП со скрытой или явной печеночной энцефалопатией с целью лечения [296-298].

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

**Комментарии:** в нескольких нерандомизированных клинических исследованиях показана эффективность орнитина в лечении печеночной энцефалопатии (скрытой и явной) в рамках ЛПП у пациентов с раком молочной железы, раком яичников, гемобластозами, получавших химиотерапию. Терапия орнитином (L-орнитин-L-аспартатом) в дозе 9 г в сутки в течение 8 недель была эффективна в купировании проявлений печеночной энцефалопатии, развившейся в рамках ЛПП у 105 пациенток с раком яичников и раком молочной железы, получавших химиотерапию [296]. Также в этом исследовании показана эффективность орнитина в лечении минимальной печеночной энцефалопатии в рамках ЛПП у 88 пациентов с ревматоидным артритом, длительно (более 5 лет), получавших метотрексат.  
 В другом исследовании [297] продемонстрирована эффективность орнитина у 44-х пациентов с гемобластозами, у которых развилось ЛПП с признаками печеночной недостаточности и печеночной энцефалопатией на фоне химиотерапии. Орнитин вводился внутривенно капельно в дозе 10-20 г однократно в сутки в течение 8-14 дней, далее - перорально в дозе 9-18 г. в день на протяжении 2-4 недель и более. По результатам исследования лечение орнитином приводило к разрешению печеночной энцефалопатии, уменьшению астенического синдрома, улучшению показателей состояния печени (снижению значений АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, билирубина, протромбинового времени).

* Рекомендовано рассмотреть назначение орнитина пациентам с ЛПП на фоне противоопухолевой химиотерапии для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов противоопухолевой терапии [299].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).**

**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 [299]. В другом исследовании прием орнитина (LOLA) в дозе 15 г/сут в течение 8 недель привел к улучшению когнитивных функций: время выполнения теста связи чисел сократилось на 35,2% (по сравнению с 14,9% в контрольной группе) [300].

* Рекомендовано назначение орнитина пациентам с ЛПП на фоне исходного заболевания печени и появлением/усилением скрытой или явной печеночной энцефалопатии для улучшения прогноза согласно КР «Цирроз и фиброз печени» [459].

**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» [459].

Основные доказательства эффективности орнитина для лечения лекарственных поражений печени установленной специфической этиологии представлены в табл. 3.10.

**Табл. 3.10. Эффективность орнитина в лечении ЛПП [281, 296, 297, 300-305].**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | Этиология ЛПП (группа ЛС) | ЛС (причина ЛПП) для которых показан положительный эффект |
| 1 | Противоопухолевые ЛС | циклофосфамид, талидомид\*, бортезомиб, дексаметазон (1 РКИ [Скрыпник, 2018]); антиметаболиты, препараты платины, алкилирующие агенты, антрациклины, ингибиторы митоза (1 НКИ [Scheller, 1998]); неуточненные (2 НСКИ [Ларионова, 2009, Максимова, 2018], 1 СНКИ [Солдатова, 2022]); препараты платины, таксаны, антрациклины (1 НКИ [Мацишевская, 2011]); циклофосфамид, талидомид, бортезомиб (1 СНКИ [Скрипник, 2018]) |
| 2 | ЛС, влияющие на нервную систему | клозапин (1 ККИ [Слюндин, 2010]); психотропные (1 ККИ [Остапенко, 2006]) |

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. \* не зарегистрирован в РФ .

Инозин+меглюмин+метионин+никотинамид+янтарная кислота и спектр его применения при ЛПП  
 Действие препарата, в первую очередь, направлено на коррекцию митохондриальной дисфункции, являющейся одним из важных патогенетических элементов развития ЛПП. Это достигается за счет янтарной кислоты, являющейся интермедиатом цикла трикарбоновых кислот и субстратом сукцинатдегидрогеназы - одного из важнейших элементов электронтранспортной цепи (ЭТЦ), обеспечивающего поддержание энергопродукции при нарушении функции митохондрий. Дополнительное действие оказывает никотинамид — кофермент NAD-зависимых систем, работающих в ЭТЦ. Метионин в организме участвует принципиально в двух типах реакций — первую он осуществляет через образование адеметионина, участвующего в небелковых синтезах и обезвреживании биогенных аминов и некоторых лекарств (увеличивая синтез восстановленного глутатиона), а вторую - благодаря инициации синтезов белка. Инозин — предшественник макроэргических фосфатов, пуриновых нуклеотидов и нуклеиновых кислот, агонист аденозиновых A2A-рецепторов, антагонист провоспалительного фактора NF-κB. Меглюмин повышает растворимость липофильных компонентов и улучшает их проникновение через биомембраны. Благодаря тому, что препарат представляет собой сбалансированный инфузионный раствор, он оказывает объем-зависимое детоксицирующее действие [306-308].

* Рекомендовано рассмотреть назначение фиксированной комбинации инозина+ меглюмина+ метионина+ никотинамида+ янтарной кислоты пациентам с ЛПП на фоне противотуберкулезной и антихеликобактерной фармакотерапии, для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов антибактериальной терапии [275, 309].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).**

**Комментарии:**при проведении антибактериальной химиотерапии фиксированная комбинация инозина+ меглюмина+ метионина+ никотинамида+ янтарной кислоты показала свою эффективность как средство коррекции гепатотоксических реакций при лечении туберкулеза и. В нескольких исследованиях продемонстрировано положительное влияние препарата на нормализацию АЛТ, АСТ и ГГТ у пациентов с туберкулезом органов дыхания и коморбидными состояниями (вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекции, злоупотребление алкоголем), получавших специфическую противотуберкулезную терапию, которая осложнилась развитием ЛПП [310-313]. Сравнительная оценка эффективности фиксированной комбинации инозина+ меглюмина+ метионина+ никотинамида+ янтарной кислоты (400 мл в/в в течение 10 дней) и адеметионина (400 мг в/в в течение 10 дней) у больных с первичным туберкулезом органов дыхания, получавших противотуберкулезную терапию, осложненную развитием ЛПП, продемонстрировала влияние обоих препаратов на явления гепатотоксичности (по показателям гепатоцеллюлярного повреждения (АЛТ, АСТ), холестатического повреждения (общий и прямой билирубин, ЩФ, ГГТ). Максимальная эффективность при гепатоцеллюлярном типе повреждения была отмечена у фиксированной комбинации инозина+ меглюмина+ метионина+ никотинамида+ янтарной кислоты, при холестатическом — у адеметионина [278].

Также фиксированная комбинация инозина+ меглюмина+ метионина+ никотинамида+ янтарной кислоты продемонстрировала антицитолитическое и антихолестатическое действие при возникновении гепатотоксичности на фоне антихеликобактерной терапии [314]. При ЛПП, вызванных антибактериальными средствами и НПВП применение препарата по 400-800 мл/сут в течение 14 дней позволило к 21-му дню практически полностью нормализовать показатели АЛТ, АСТ, ГГТ, превзойдя контрольную группу на стандартной дезинтоксикационной терапии [315].

* 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 [316, 317].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).**

**Комментарии:** у онкологических больных фиксированная комбинация инозина+ меглюмина+ метионина+ никотинамида+ янтарной кислоты снижает активность сывороточных трансаминаз и других лабораторных параметров, отражающих состояние печени и повышает качество жизни пациентов за счет увеличения показателей социальной и физической активности, психического здоровья [316, 318-320].Он 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 [196].

При этом в доклинических исследованиях показано отсутствие влияния фиксированной комбинации инозина+ меглюмина+ метионина+ никотинамида+ янтарной кислоты на рост опухолей и аддитивность по отношению к некоторым противоопухолевым препаратам (например, гемцитабину) [321].

* 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 [322].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).**

**Комментарии:** в небольшом исследовании с включением 60 больных, получавших антипсихотики (галоперидол, трифлуоперазин) с развитием на их фоне смешанного типа ЛПП, применение фиксированной комбинации инозина+ меглюмина+ метионина+ никотинамида+ янтарной кислоты (400 мл/сут внутривенно капельно в течение 12 дней) позволило уменьшить выраженность цитолиза и холестаза, улучшить участие печени в пигментном обмене. Одновременно улучшилось качество жизни (по шкалам опросника SF-36) с преимущественным воздействием на показатели как физического функционирования и общего состояния, без влияния на эмоциональное и социальное функционирование [322].

Основные доказательства эффективности комбинации инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота для лечения и профилактики лекарственных поражений печени установленной специфической этиологии представлена в табл. 3.11 и табл. 3.12 соответственно.

**Табл. 3.11. Эффективность фиксированной комбинации инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота в лечении ЛПП** [275, 276, 315, 323-325].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | Этиология ЛПП (группа ЛС) | ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект |
| 1 | Антибиотики и синтетические антибактериальные ЛС | изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол, протионамид, циклосерин, ПАСК, левофлоксацин, ципрофлоксацин, канамицин, амикацин, рифабутин (1 ККИ [Суханов, 2013а]); противотуберкулезные (2 РКИ [Суханов, 2013б], 2 ККИ [Суханов, 2009, Шевырева, 2012]); антибактериальные (1 ККИ [Павлов, 2025]) |
| 2 | Противовирусные ЛС | антиретровирусные (1 ККИ [Шевырева, 2012]) |
| 3 | Противоопухолевые ЛС | доцетаксел, цисплатин, фторурацил1 (1 ККИ [Иванова, 2023]) |
| 4 | НПВП, анальгетики | НПВП (1 РКИ [Павлов, 2025]) |

ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, ККИ — нерандомизированное контролируемое клиническое исследование, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ПАСК — [*пара*]-аминосалициловая кислота, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; 1 в комбинации с лучевой терапией; 2 кальция фолинат/фолиниевая кислота + фторурацил + оксалиплатин; 3 капецитабин + оксалиплатин; 4 цисплатин + фторурацил; 5 доцетаксел + цисплатин + фторурацил; 6 капецитабин + цисплатин; 7 кальция фолинат/фолиниевая кислота + фторурацил + иринотекан .

**Табл. 3.12. Эффективность фиксированной комбинации инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота в профилактике ЛПП** [309, 316-320, 322, 326-328].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | Этиология ЛПП (группа ЛС) | ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект |
| 1 | Антибиотики и синтетические антибактериальные ЛС | изониазид, рифампицин, рифабутин, рифапентин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, протионамид, этионамид, бедаквилин, линезолид, циклосерин, теризидон, ПАСК, деламанид (1 РКИ [Волчегорский 2016]); противотуберкулезные (1 РКИ [Коломиец, 2019]) |
| 2 | Противоопухолевые ЛС | фторурацил, доксорубицин, циклофосфамид (1 ККИ [Конопацкова, 2015]); этопозид, цисплатин, циклофосфамид, доксорубицин (1 ККИ [Черенков, 2013]); цисплатин, карбоплатин, доксорубицин, циклофосфамид (1 РКИ [Бондаренко, 2020]); FOLFOX/FLOX1, XELOX2, CF3, DCF4, XP5 (1 ККИ [Дрогомирецкая, 2018]); FOLFOX1, FOLFIRI6 (лейковорин, фторурацил, иринотекан) (1 ККИ [Конопацкова, 2016]); фторурацил, цисплатин, метотрексат7 (1 ККИ [Матякин, 2013]); неуточненные (1 РКИ [Туманян, 2022]) |
| 4 | ЛС, влияющие на нервную систему | севофлуран, ропивакаин, лидокаин, мидазолам, фентанил, нефопам (1 РКИ [Туманян, 2022]); галоперидол, трифлуоперазин (1 ККИ [Филиппова, 2019]) |
| 5 | НПВП, анальгетики | НПВП (1 РКИ [Туманян, 2022]) |

ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, ККИ — нерандомизированное контролируемое клиническое исследование, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ПАСК — [*пара*]-аминосалициловая кислота, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; 1 кальция фолинат/фолиниевая кислота + фторурацил + оксалиплатин; 2 капецитабин + оксалиплатин; 3 цисплатин + фторурацил; 4 доцетаксел + цисплатин + фторурацил; 5 капецитабин + цисплатин; 6 кальция фолинат/фолиниевая кислота + фторурацил + иринотекан; 7 в комбинации с лучевой терапией.

*Бициклол и спектр его применения при ЛПП*

Бициклол (4, 40-диметокси-5, 6, 50, 60-диметилендиокси-2, 20-дикарбоксилат бифенила) представляет собой синтетическое соединение на основе лигнана схизандрина С, получаемого из лимонника китайского (*Schizandra chinensis (Turcz.) Baill.).* Его механизм действия при ЛПП заключается в повышении экспрессии белков, необходимых для осуществления аутофагии (HSPs, AMPK), а также увеличении активности антиоксидантных, противовоспалительных и антиапоптотических путей транскрипционного фактора NRF2. Препарат способствует сохранению активности CYP2C6, -2C11, -3A1/2, -2E1, уменьшает выраженность оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции, ингибирует реакции апоптоза, снижает образование ключевых медиаторов воспаления (NF-κB, TNF-α, IL-1β, TGF-β1, NLRP3-инфламмасом) [329-333].

* Рекомендованорассмотреть 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 [196, 334].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).**

**Комментарии:** использование бициклола перорально в дозе 75-150 мг/сут (в 3 приема) длительностью 3-6 мес, как показавшее эффективность в лечении ЛПП, индуцированных противоопухолевыми препаратами, одобрено Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO) [196].

* Рекомендованорассмотреть назначение бициклола пациентам с ЛПП на фоне фармакотерапии ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статинами) для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов гиполипидемической терапии [335] *.*

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).**

**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 2- или 4-х недель. В результате произошло снижение АЛТ (р <0,01) после как двух- так и четырехнедельной терапии. После 4-недельного курса лечения нормализация активности АЛТ наблюдалась у 74,68% пациентов [335].

* Рекомендованорассмотреть назначение бициклола пациентам с ЛПП на фоне противотуберкулезной фармакотерапии, для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов антибактериальной терапии [336-338].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2).**

***Комментарии:*** применение бициклола по 75 или 150 мг/сут (в три приема) перорально продолжительностью до 8 недель у пациентов с остро развившимся ЛПП на фоне противотуберкулезной терапии позволило статистически значимо *(р < 0,001)* снизить уровень АЛТ в сравнении с его исходным значением в обеих изучаемых группах, особенно в группе, получавшей бóльшую дозу [338].Эти результаты подтверждены в метаанализе 7-ми рандомизированных контролируемых исследований [339]. Эффективность препарата показана, в первую очередь, при гепатоцеллюлярном или смешанном типе идиосинкразических ЛПП [336, 340]. При идиосинкразических ЛПП снижение АЛТ при применении бициклола отмечается уже на первой неделе, доза 150 мг/сут более эффективна (p<0,001), чем доза 75 мг/сут, а медиана времени до нормализации АЛТ составляет для двух доз соответственно 29 и 16 дней [340].

Основные доказательства эффективности бициклола для лечения и профилактики лекарственных поражений печени установленной специфической этиологии представлены в табл. 3.13 и табл. 3.14 соответственно.

**Табл. 3.13. Эффективность бициклола в лечении ЛПП** [334, 335, 337, 340].

| № | Этиология ЛПП (группа ЛС) | ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект |
| --- | --- | --- |
| 1 | Антибиотики и синтетические антибактериальные ЛС | β-лактамы (1 РКИ [Tang, 2022], 1 СО [Niu, 2021]);  противотуберкулезные (1 РКИ [Tang, 2022], 1 СО [Niu, 2021]) |
| 2 | Противоопухолевые ЛС | неуточненные (1 РКИ [Tang, 2022]) |
| 3 | Иммуномодулирующие ЛС, кроме включенных в п. 2 | неуточненные (1 РКИ [Tang, 2022]) |
| 4 | Гормональные, антигормональные ЛС, анаболические стероиды | контрацептивы, анаболические стероиды (1 РКИ [Tang, 2022]) |
| 5 | ЛС, влияющие на сердечно-сосудистую систему | аторвастатин, симвастатин, (1 РКИ [Naiqiong, 2017], 1 СО [Niu, 2021]); неуточненные (1 РКИ [Tang, 2022]) |
| 6 | ЛС, влияющие на центральную нервную систему | неуточненные (1 РКИ [Tang, 2022]) |

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

**Табл. 3.14. Эффективность бициклола в профилактике ЛПП** [334, 336, 337].

| № | Этиология ЛПП (группа ЛС) | ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект |
| --- | --- | --- |
| 1 | Антибиотики и синтетические антибактериальные ЛС | изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол (1 РКИ [Chu, 2015], 1 СО [Niu, 2021]) |
| 2 | Противоопухолевые ЛС | FOLFOX1, XELOX2, SOX3, CHOP4, доцетаксел, паклитаксел, гемцитабин, иринотекан, этопозид (1 РКИ [Li, 2014], 1 СО [Niu, 2021]) |
| 3 | Иммуномодулирующие ЛС | преднизолон (1 РКИ [Li, 2014], 1 СО [Niu, 2021]) |

ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СО — систематический обзор; 1 кальция фолинат/фолиниевая кислота, фторурацил, оксалиплатин; 2 капецитабин, оксалиплатин; 3 тегафур + [гимерацил + отерацил]\* (S-1), оксалиплатин; 4 циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон; \* не зарегистрирован в РФ.

*Морфолиния тиазотат и спектр его применения при ЛПП*

Применение препаратов, способных корригировать оксидативный и нитрозативный стресс, является патогенетически обоснованным у пациентов с ЛПП, в том числе при мультитаргетных поражениях различных органов ксенобиотиками. Морфолиния тиазотат выступает в качестве скэвенджера активных форм кислорода и азота, замедляет расход эндогенных антиоксидантов, ингибирует провоспалительную поляризацию макрофагов и реакции апоптоза. Экспериментально установлено, что препарат нормализует работу нитроксидергической системы и повышает биодоступность NO, превосходя по эффективности его прямые донаторы, повышает эффективность энергопродукции за счет стимуляции гликолиза и ингибирования β-окисления жирных кислот. Плейотропные эффекты соединения включают уменьшение локального и системного воспаления, а также поддержание целостности клеточных мембран [341-343].

Способность морфолиния тиазотата подавлять продукцию нитротирозина и пероксинитрита актуальна как для повреждений печени, так и сердечно-сосудистой системы. Применение препарата в ряде случаев помогало продолжить и успешно завершить начатое лечение, что косвенно вносит вклад в прогноз пациента [344].

* Рекомендованорассмотреть назначение морфолиния тиазотата пациентам с ЛПП на фоне антибактериальной химиотерапии, для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сохранения запланированных протоколов антибактериальной терапии [344-346].

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

**Комментарии:** морфолиния тиазотат оказывал статистически значимый гепатопротекторный эффект в когорте пациентов, получавших пролонгированную антибактериальную терапию, снизив активность трансаминаз и уровень общего билирубина (p<0.05) [345]. Кроме того, применение этого препарата приводило к синергичному усилению фармакологического действия комбинированной гепатотропной терапии и статистически значимо (p<0.01) снижало выраженность лекарственно-индуцированной гепатотоксичности (по показателям АЛТ, АСТ. ЩФ, ГГТ, общего билирубина) при противотуберкулезном лечении [346]. Одновременно происходило статистически значимое (р<0,05) уменьшение интенсивности оксидативного стресса (по выраженности хемилюминесценции, активности супероксиддисмутазы, каталазы и миелопероксидазы).

* Рекомендованорассмотреть назначение морфилиния тиазотата пациентам с ЛПП и доксорубицин-индуцированной кардиомиопатией на фоне противоопухолевой химиотерапии для улучшения клинико-лабораторных показателей состояния печени и сердца, сохранения запланированных протоколов противоопухолевой терапии [347].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).**

**Комментарии:** доклинические и клинические исследования выявили способность морфолиния тиазотата при курсовом введении предупреждать или уменьшать формирование доксорубицин-индуцированной кардиомиопатии [348]. Фармакотерапия морфолиния тиазотатом у пациентов с неходжкинскими лимфомами, получавших полихимиотерапию по протоколам R-CHOP с включением доксорубицина, циклофосфамида, винкристина, преднизолона и ритуксимаба была ассоциирована со статистически значимым снижением уровня трансаминаз между основной и контрольной группами (p<0.05). Одновременно препарат продемонстрировал и кардиопротекторное действие, значимо снижая активность общей и миокардиальной креатинфосфокиназы, уровни тропонина I и N-терминального пропептида натрийуретического гормона (NT- proBNP), улучшал электро- и эхокардиографическую картину сердца (корригированный интервал QT, конечный систолический объем, фракция выброса левого желудочка), уменьшал выраженность одышки и отечного синдрома при доксорубицин-индуцированной кардиомиопатии у этих больных [347].

Традиционно морфолиния тиазотат с лечебной целью используется в дозе 100 мг/сут (внутривенно) или 100-150 мг/сут внутримышечно продолжительностью до 5 дней с последующим переходом на пероральный прием 600-800 мг/сутки в 3-4 приема продолжительностью до 30 дней при гепатоцеллюлярном и смешанном типе ЛПП [344].

Основные доказательства эффективности морфолиния тиазотата для лечения и профилактики лекарственных поражений печени установленной специфической этиологии представлены втабл. 3.15 и табл. 3.16соответственно.

**Табл. 3.15. Эффективность морфолиния тиазотата в лечении ЛПП** [346].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | Этиология ЛПП (группа ЛС) | ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект |
| 1 | Антибиотики и синтетические антибактериальные ЛС | противотуберкулезные (1 НКИ [Шовкун, 2013]) |

ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, , НКИ — нерандомизированное клиническое исследование.

**Табл. 3.16. Эффективность морфолиния тиазотата в профилактике ЛПП** [345-347, 349].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | Этиология ЛПП (группа ЛС) | ЛС (причина ЛПП), для которых показан положительный эффект |
| 1 | Антибиотики и синтетические антибактериальные ЛС | антибиотики широкого спектра действия (1 НКИ [Гречканев, 2012]); противотуберкулезные (1 РКИ [Шовкун, 2025]; 1 НКИ [Шовкун, 2013]) |
| 2 | Противоопухолевые ЛС | доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, ритуксимаб (1 НКИ [Кольцов, 2023]) |
| 3 | Иммуномодулирующие ЛС | антигистаминные (1 НКИ [Гречканев, 2012]) |
| 4 | ЛС, влияющие на сердечно-сосудистую систему | антиагреганты (1 НКИ [Гречканев, 2012]) |

ЛС — лекарственное средство, ЛПП — лекарственное поражение печени, НКИ — нерандомизированное клиническое исследование.

***Комбинированное применение гепатотропных препаратов при ЛПП***

Существуют определенные патогенетические обоснования для совместного использования ряда гепатотропных препаратов в виде как нефиксированных, так и фиксированных комбинаций, позволяющих расширить спектр их гепатотропного действия [308, 350].

При ЛПП со смешанным типом поражения считается возможным использование двойных комбинаций гепатотропных средств, 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 [44].

При холестатическом или смешанном варианте поражения печени возможно комбинированное применение адеметионина с урсодезоксихолевой кислотой до разрешения холестаза [196, 351-352].

При лекарственно-индуцированным аутоиммуноподобным гепатите (ЛИ-АПГ) и поражении печени на фоне применения ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) получены данные об успешности комбинированного использования глюкокортикоидов с урсодезоксихолевой кислотой [353, 354].

Показана возможность применения при ЛПП комбинации фосфолипидов и бициклола [355], ацетилцистеина и магния изоглицирризината [356], урсодезоксихолевой кислоты и витамина Е [357]. Особенности использования фиксированной комбинации инозина+ меглюмина+ метионина+ никотинамида+ янтарной кислоты рассмотрены выше.

**3.2.3 Фармакотерапия некоторых фенотипов ЛПП**

***Фармакотерапия лекарственно-индуцированного аутоиммуноподобного гепатита (ЛИ-АПГ)***

* Рекомендовано применение преднизолона\*\* при лекарственно-индуцированным аутоиммуноподобным гепатите (ЛИ-АПГ) с лечебной целью до нормализации лабораторных показателей состояния печени с последующим снижением дозы и постепенной отменой глюкокортикоида [14, 88, 358-360].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 4). *Комментарии:*** глюкокортикоиды подавляют экспрессию провоспалительных цитокинов, пролиферацию, активацию, привлечение, межклеточные взаимодействия иммунных клеток, реакции клеточного и, в меньшей степени, гуморального иммунитета. В более короткие сроки оказывают негеномные эффекты, включая стабилизацию клеточных мембран, подавление сигналинга провоспалительных цитокинов и путей апоптоза [361, 362].

В настоящее время отсутствуют исследования, позволяющие дать конкретные рекомендации по показаниям к применению, срокам начала терапии, дозам, критериям эффективности и длительности курсов лечения глюкокортикоидами при ЛИ-АИГ [57]. Исключение составляют поражения, преимущественно обусловленные противоопухолевыми препаратами - моноклональными антителами [1,196]. По данным ряда РКИ, терапия таких ЛПП преднизолоном имеет определенные преимущества, приводя к более быстрому уменьшению печеночных ферментов, ускоряя восстановление после тяжелого поражения печени [363-365]. Систематический обзор, включивший 5 РКИ с ЛИ-АИГ, продемонстрировал, что применение глюкокортикоидов обеспечивает при этом фенотипе быстро развивающийся и длительно сохраняющийся безрецидивный терапевтический эффект [366]. В одноцентровом ретроспективном исследовании было показано, что даже кратковременное применение ГКС (общей продолжительностью 6-10 дней) может уменьшить повреждение печени и повысить выживаемость пациентов с тяжелой формой ЛПП с гипербилирубинемией [367]. Ориентировочные дозы преднизолона при ЛИ-АПГ составляют 0,5-1 мг/кг/сут перорально до нормализации лабораторных показателей состояния печени с последующим снижением дозы и постепенной отменой глюкокортикоида [14, 88, 358-360]. При наличии серьезной гепатотоксичности (например, если выполняется закон Хая – сочетание повышения АЛТ свыше 3 ВГН и билирубина свыше 2 ВГН), а также если симптомы и лабораторные тесты не улучшаются или ухудшаются после прекращения приема подозреваемого ЛС рекомендуется использовать иммуносупрессивную терапию [368].

В случае невозможности дифференцировки ЛИ-АПГ от аутоиммунного гепатита (АИГ), рекомендуется проводить терапию преднизолоном 0,5-1 мг/кг/сут до нормализации лабораторных показателей состояния печени (при ЛИ-АПГ курс обычно составляет 1-2 мес) с последующим длительным наблюдением за пациентом [196, 359, 360].

Глюкокортикоиды в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой использовались для лечения лекарственно-индуцированного холестатического гепатита, в частности при ЛПП, ассоциированном с такими признаками гиперчувствительности, как эозинофилия, сыпь и лихорадка. Такая комбинация приводила к более быстрому снижению уровня билирубина и трансаминаз при тяжелом ЛПП и была безопасна [353].

Имеется ограниченный успешный опыт применения глюкокортикоидов у пациентов с хроническими ЛИ-АПГ, в том числе с рецидивами заболевания, при уровне АЛТ > 10 ВГН или АЛТ > 5 ВГН и общего билирубина > 2 ВГН [369].

***Фармакотерапия ЛПП, ассоциированного с применением ингибиторов контрольных точек иммунного ответа***

* Рекомендовано применение преднизолона\*\* либо метилпреднизолона\*\* пациентам с поражением печени на фоне применения ингибиторов иммунных контрольных точек с целью лечения имуноопосредованной гепатотоксичности до нормализации лабораторных показателей состояния печени с последующим снижением дозы и постепенной отменой глюкокортикоида (см. рисунок 2, Приложение Б) [2, 370, 371].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2). *Комментарии:*** пациентам с поражением печени на фоне применения противоопухолевых препаратов - ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) рекомендуется пероральное или парентеральное применение глюкокортикоидов. Пероральный прием 0,5-1 мг/кг/сут преднизолона или эквивалентных доз метилпреднизолона целесообразен при уровне АЛТ в 3-5 ВГН, и/или общего билирубина в 1,5–3 ВГН после отмены подозреваемого ЛС. При повышении АЛТ до 5-20 ВГН и/или общего билирубина до 3-10 ВГН или признаках печеночной недостаточности необходимо прибегнуть к пероральному применению преднизолона в дозе 1-2 мг/кг в сутки или внутривенному введению метилпреднизолона в дозе 1-1,5 мг/кг в сутки после отмены подозреваемого ЛС. При положительной биохимической динамике начинать снижать дозу глюкокортикоидов можно через 4 недели [196, 371, 372] *.* Средняя длительность терапии составляет 1-3 мес с большими межиндивидуальными колебаниями (в систематическом обзоре, включившим 107 случаев повреждения печени, вызванного ИКТ, время от начала лечения глюкокортикоидами до нормализации показателей печеночных тестов составляло от 8 до 104 дней) [2, 370]. Превышать дозу 1,5 мг/кг/сут метилпреднизолона или его эквивалента, по-видимому, нет необходимости, так как она обеспечивает сходные результаты с более высокими дозами (например, 2 мг/кг/сут) при меньшем риске нежелательных реакций (у некоторых больных показатели функции печени могут даже ухудшаться при приеме максимальной дозы глюкокортикоидов) [373, 374]. В то же время, есть сообщения о спонтанном разрешении поражения печени на фоне ИКТ после отмены подозреваемого ЛС и без применения глюкокортикоидов [375, 376].

В случае развития стероидрезистентности или непереносимости глюкокортикоидов могут быть использованы микофенолата мофетил [196, 371], такролимус, азатиоприн, иммуноглобулин антитимоцитарный или плазмаферез [371, 377-381].

Пациентам с исходным уровнем гепатотоксичности G2 после улучшения показателей до уровня G1 и снижении дозы преднизолона до 10 мг/сут. может быть возобновлено лечение ИКТ. В случае более высокого уровня гепатотоксичности (G3-4) терапия ИКТ должна быть полностью прекращена [196].

Многообещающими выглядят перспективы использования урсодезоксихолевой кислоты у больных с поражением печени на фоне применения ИКТ, особенно при непереносимости, развитии большого числа нежелательных реакций или резистентности к глюкокортикоидам. В небольшом исследовании, включающем 27 пациентов с холестатическим (96,3 %) или смешанным (3,7 %) типом поражения, применение монотерапии урсодезоксихолевой кислотой позволило 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) [382]. ЛПП: для ниволумаба и пембролизумаба он составляет 27 и 26 дней соответственно [202]. Ключевые принципы лечения гепатотоксичности у пациентов с онкологическими заболеваниями изложенным в практических рекомендациях RUSSCO, обновляющихся ежегодно и доступных на сайте: <https://www.rosoncoweb.ru/standarts/suptherapy/2024/>.

***Фармакотерапия синдрома гиперчувствительности с вовлечением печени (DRESS синдром)***

* **Рекомендовано** применение преднизолона\*\* пациентам с синдромом гиперчувствительности и вовлечением печени (DRESS синдромом) с целью лечения иммуноопосредованной гепатотоксичности до нормализации лабораторных показателей состояния печени и клинического улучшения с последующим снижением дозы и постепенной отменой глюкокортикоида [2, 383, 384].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 5).**

***Комментарии:*** применение преднизолона при DRESS синдроме приводит к быстрому разрешению сыпи, исчезновению лихорадки и уменьшению дисфункции печени. Однако, несмотря на это, лечение в понижающихся дозах должно быть продолжено 6-8 недель после наступления улучшения во избежание рецидива заболевания. Общая продолжительность фармакотерапии преднизолоном достигает 2-3 мес, но у некоторых пациентов с высоким риском аутоиммунных осложнений (например, диффузные заболевания соединительной ткани, воспалительные заболевания кишечника системная и т.п.) может достигать года и более [383, 385, 386]. Преднизолон обычно назначается перорально по 1 мг/кг/сут до нормализации лабораторных показателей состояния печени и клинического улучшения с последующим постепенным снижением дозы в течение 6-8 нед до полной отмены [2, 383, 384]. Рассматривается возможность проведения пульс-терапии метилпреднизолоном в дозе 5-20 мг/кг в течение трех дней с последующим медленным снижением дозы, однако вопрос о безопасности такого лечения вследствие парадоксально увеличения риска развития аутоиммунизации пока остается открытым [387, 388].

В случае стероидорезистентности патологического процесса, а также при развитии рецидива заболевания или невозможности использования целевых доз глюкокортикоидов, описано применение стероидсберегающих препаратов (циклоспорина, микофенолата мофетила, ритуксимаба, циклофосфамида) и плазмафереза [389].

***Фармакотерапия лекарственно-индуцированного вторичного склерозирующего холангита (ЛИ-ВСХ)***

Основные мероприятия фармакотерапии ЛИ-ВСХ включают использование глюкокортикоидов (см. раздел «Фармакотерапия гепатита, ассоциированного с применением ингибиторов контрольных точек иммунного ответа»). У пациентов с ЛИ-ВСХ или холестазом может формироваться стероидорезистентность [390-392]. В таком случае добавление урсодезоксихолевой кислоты (600 мг/сут) в комбинации с безафибратом (400 мг/сут) может оказать дополнительное положительное действие для улучшения печеночных показателей [354].

***Фармакотерапия синдрома исчезающих желчных протоков (хронический холестаз) (СИЖП)***

Фармакотерапия СИЖП не разработана, однако имеются отдельные свидетельства эффективности применения урсодезоксихолевой кислоты для коррекции дислипидемии при этом синдроме в дозах от 750 мг/сут до 30 мг/кг/сут при длительности лечения до 9 нед [80, 393, 394].

***Фармакотерапия синдрома синусоидальной обструкции/веноокклюзионнной болезни печени***

Синдром синусоидальной обструкции/веноокклюзионнная болезнь печени (SOS/VOD) является серьезным осложнением после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, а также воздействия пирролизидиновых алкалоидов или некоторых противоопухолевых препаратов (оксалиплатин, гемтузумаб, ингибиторов иммунных контрольных точек и др.). Перспективным представляется применение в первичной профилактике SOS/VOD урсодезоксихолевой кислоты и дефибротида. Профилактическое использование урсодезоксихолевой кислоты (12 мг/кг/сут или 600 мг/сут в течение 30-90 дней) ассоциировано с уменьшением частоты развития этого патологического синдрома [OR = 0,38, 95% ДИ 0,14–1,06, SUCRA = 0,720]. Умеренную эффективность продемонстрировал и дефибротид (25 мг/кг/сут не более 30 дней) [OR = 0,64, 95% ДИ 0,23–1,67; SUCRA = 0,486] [395]. Показана более низкая частота возникновения SOS/VOD после внутривенной профилактики дефбротидом независимо от возраста, и уменьшение относительного риска развития патологии (5%) по сравнению с контрольной группой (16%) среди пациентов с высоким риском SOS/VOD. Коэффициент риска развития SOS/VOD при профилактике дефбротидом по сравнению с контрольной группой составил 0,30 (95% ДИ 0,12–0,71; p = 0,006) [396].

***Фармакотерапия острой печеночной недостаточности***

При острой лекарственно-индуцированной печеночной недостаточности (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, 397].

В первые 4 часа после интоксикации парацетамолом может быть использован сорбент для предотвращения дальнейшего всасывания токсиканта [398]. Применение у таких больных на ранней стадии ацетилцистеина может предотвращать прогрессирование печеночной энцефалопатии (см. раздел «Ацетилцистеин») [1,2]. Большинство (70%) пациентов с парацетамол-индуцированной ОПН отвечают на терапию ацетилцистеином и могут избежать необходимости трансплантации печени [399]. Особенности использования левокарнитина при вальпроат-индуцированной ОПН описаны в разделе «Левокарнитин».

Основным подходом к лечению ЛИ-ОПН неспецифической этиологии является использование экстракорпоральных методов детоксикации до восстановления функции печени [1] (см. раздел 3.3 “Иное лечение”). Несмотря на то, что этот метод лечения не демонстрирует влияния на выживаемость у таких пациентов, он позволяет довести их до трансплантации печени, которая позволяет сохранить жизни примерно 80% реципиентам трансплантата в течение года [398]. Только поддерживающая терапия без трансплантации печени эффективна лишь у 10-30% пациентов с ЛИ-ОПН неспецифической этиологии [399].

В качестве средств поддерживающей терапии при не-парацетамоловых поражениях печени возможно использование ацетилцистеина. Применение препарата в виде 3-дневного курса у таких пациентов с ЛИ-ОПН и нетяжелой (I-II стадий) энцефалопатией в начальной нагрузочной дозе 150 мг/кг/час в течение одного часа с переходом на дозу 12,5 мг/кг/час в течение 4 часов и с последующей непрерывной инфузией в дозе 6,25 мг/кг в течение 67 часов позволило повысить выживаемость без трансплантации до 52%, в то время как в группе плацебо этот показатель составил только 30% (р=0,04) [218, 219].

Систематический обзор с метаанализом (5 РКИ, 672 пациента) показал, что лечение ацетилцистеином\*\* значительно улучшает выживаемость пациентов без трансплантации печени (55,1% против 28,1%; ОР = 0,56; 95% ДИ: 0,33–0,94), не влияя на общую выживаемость (71% против 59,8%; ОР = 0,73; 95% ДИ: 0,48–1,09), а также обеспечивает более короткий срок пребывания в стационаре (SMD = -1,62; 95% ДИ: от -1,84 до -1,40, р < 0,001) [400]. В то же время, ацетилцистеин\*\* при поражении противотуберкулезными препаратами хотя и значительно сокращал продолжительность пребывания в стационаре, не влияя на летальность [401].

Рутинное применение глюкокортикоидов при идиосинкразических ЛПП не рекомендуется [1], однако, они могут быть полезны пациентам с тяжелым ЛПП, которые не отвечают на традиционное лечение [402].

**3.3 Хирургическое лечение**

***Трансплантация печени***

* Рекомендуетсярассмотреть выполнение ТП пациентам с ЛПП и выраженной печеночной недостаточностью для предотвращения летального исхода [14, 142, 403-405].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарии:** ЛПП являются основной причиной острой печёночной недостаточности, что по данным литературных источников в 18% случаев требует трансплантации печени (ТП) [177, 406-409]. ТП должна рассматриваться в качестве радикального метода лечения при прогрессирующем ЛПП в случае неэффективности всех проводимых консервативных мероприятий *[14, 410].* Трансплантация печени (ТП) — эффективная процедура, спасающая жизнь пациентам с ОПН, вызванной ЛПП, поскольку вероятность их самопроизвольного выздоровления составляет менее 30% [411].

При развитии острого тяжелого ЛПП, протекающего с выраженной печеночной недостаточностью (коагулопатией - МНО >1,5, прогрессирующей энцефалопатией) тактика ведения пациента должна обсуждаться совместно с центром трансплантации печени. Кроме того, трансплантация печени может потребоваться пациентам с ЛПП с клиническим и гистологическим фенотипом синдрома исчезающих желчных протоков или прогрессирующей портальной гипертензией [2, 14, 20, 412].

Наличие необратимых повреждений головного мозга является абсолютным противопоказанием к ТП при ОПН. Злокачественные новообразования в анамнезе требуют проведения дополнительных визуализирующих и лабораторных исследований с целью исключения рецидива заболевания и метастатического поражения печени [408, 413].

Анафилактический шок, сепсис, неконтролируемый острый респираторный дистресс-синдром, обширная мезентериальная ишемия также рассматриваются в качестве относительных противопоказаний к ТП. Каждый потенциальный кандидат на ТП должен обсуждаться междисциплинарной командой специалистов (хирург-трансплантолог, анестезиолог, гепатолог, психиатр). Выживаемость трансплантата и пациента после ТП при ОПН на фоне ЛПП ниже по сравнению с ТП , выполняемой по другим причинам [414-417].

Принятие решения о срочности ТП при развитии ОПН у пациента с ЛПП представляет собой сложную задачу для команды трансплантологов. Определение статуса неотложности пациентов в листе ожидания трансплантации печени определяется в соответствии с критериями UNOS (United Network for Organ Sharing). Пациенты с острой печеночной недостаточностью имеют приоритет для проведения трансплантации печени перед остальными пациентами и получают статус 1 (рисунок 6, приложение Г; приложение Г6).

* Рекомендуетсяпациентам с ЛПП и развитием острой печеночной недостаточности определить показатель MELD (или его модификации) для оценки потребности в трансплантации печени [20, 176, 181, 418].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарии :** в разное время для оценки летальности и потребности в ТП пациентам с ЛПП предлагались различные модели и даже их комбинации, например: классический закон Хая, Новый закон Хая, критерии больницы Королевского колледжа (КБКК, King's College Hospital), прогностическая модель группы по ОПН (Acute liver failure study group (ALFSG) Survival Prediction Model), ACG модель. Подробнее основные модели прогноза летальности и потребности в ТП рассмотрены в разделе «*2.5.2 Оценка прогноза при ЛПП*». При этом многие предлагаемые методики трудны для реализации к использованию в ежедневной клинической практике.

Модель терминальной стадии заболевания печени (MELD) наиболее распространенная прогностическая оценка 90-дневной выживаемости пациентов с прогрессирующим заболеванием печени. Более 20 лет шкала MELD и ее модификации (MELD-Na) используются повсеместно для определения приоритетов в распределении органов среди пациентов, ожидающих трансплантацию печени. В Приложении представлены формулы расчета показателей. Существуют электронные калькуляторы для быстрого расчета: *http://transpl.moscow/calc/meld, https://medicalc.pro/meld и др.*

MELD может быть использована для оценки прогноза ЛПП. В настоящее время показано, что MELD эффективно прогнозирует летальность в течение года и потребность в ТП при ЛПП [20, 176].

**3.4 Иное лечение**

* Рекомендуется рассмотреть проведение ЭМД (плазмаферез и другие) у пациентов с ЛПП, сопровождающимся печеночной недостаточностью, а также при холестатических его фенотипах с выраженной клинической симптоматикой с целью улучшения клинических и лабораторных показателей, повышения выживаемости пациентов, остановки прогрессирования поражения печени, предотвращения нарастания ОПН и неблагоприятного исхода [285, 381, 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:** Экстракорпоральные методы детоксикации (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 [328, 428], иммуноопосредованное повреждение печени [318], перед трансплантацией печени [427]. В случае тяжелого (в т. ч. иммуноопосредованного) поражения печени ЭМД могут остановить прогрессирование поражения печени и предотвратить нарастание ОПН и неблагоприятный исход [381, 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 трансплантацией печени 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 плазмаферезу (ПФ, plasma Exchange, PLEX). В некоторых исследованиях использование ПФ ассоциировалось с улучшением выживаемости пациентов с тяжелыми формами ЛПП, улучшением клинических и лабораторных показателей [280, 420]. Систематический обзор показал, что ПФ у пациентов с острой печеночной недостаточностью улучшает выживаемость без трансплантации печени 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 плазмаферез 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, гемодиафильтрация (ГДФ), селективная плазмофильтрация, плазмодиафильтрация, селективная абсорбция билирубина в плазме, альбуминовый диализ с использованием молекулярной адсорбирующей рециркулирующей системы (Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS)) или метода 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].

При применении ГДФ удаляются небольшие водорастворимые молекулы за счет фильтрации крови через полупроницаемую мембрану. ГДФ эффективна в случае органной дисфункции, включая острое повреждение почек и гипергидратацию, а ПФ используется с целью элиминации эндогенных токсинов и коррекции коагулопатии. Оба метода могут дополнять друг друга [429, 430]. Используется также и другие сочетания методов ЭМД.

Альбуминовый диализ (напр, MARS, Prometheus) связан с процессом очистки крови пациента через специальную полупроницаемую мембрану, содержащую альбумин, от токсических веществ (как гидрофильных, так и гидрофобных альбумин-связанных веществ). Есть данные по эффективности данного метода у пациентов с ЛПП, особенно при холестатическом типе [430-434].

Решение о проведении ЭМД принимается индивидуально в каждом конкретном случае, на основании тяжести заболевания, эффективности других методов лечения и оценки потенциальной пользы и рисков процедуры. Выбор метода детоксикации зависит от параметров состояния пациента, поражения органов и систем, а также доступности метода в медицинском учреждении. 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 c природных лечебных факторов**

В настоящее время 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 лекарственных средств и рационального использования лекарств.

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 [142, 403, 435]*.*

**5.1.1 Первичная профилактика ЛПП**

* Рекомендованодля первичной профилактики ЛПП до назначения потенциально гепатотоксичных лекарственных средств оценить у пациента лекарственный анамнез и наличие факторов риска развития ЛПП [44].

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

***Комментарии:***основные факторы риска развития ЛПП при приеме отдельных препаратов описаны в таблице 5.1.1, 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 LivегТох [142, 403].

**Таблица 5.1.1. 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, связанным 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 B и C | повышает риск ЛПП, связанных с антиретровирусной и противотуберкулезной терапией |

* Рекомендовано для профилактики и своевременного выявления ЛПП у пациентов проводить регулярный клинико-лабораторный мониторинг во время приема лекарственных средств с высоким риском гепатотоксичности [44, 88].

**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 недель, особенно в течение первых 6 месяцев лечения лекарственным средством [142, 436].

* Рекомендованопри 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].

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

* Рекомендованодо назначения потенциально гепатотоксичных лекарственных средств у пациентов с фоновым заболеванием печени оценить его выраженность, возможный риск развития ЛПП и определить исходный уровень лабораторных показателей (биохимический анализ крови общетерапевтический, АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин) состояния печени с целью первичной профилактики ЛПП, его своевременной диагностики и профилактики неблагоприятных исходов [13, 92, 437, 438].

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

* Рекомендованоперед 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, 403].

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

* Рекомендованодля первичной профилактики ЛПП предупреждать пациентов о необходимости сообщать лечащему врачу о приеме БАДов и фитопродуктов и предоставлять пациентам информацию о том, что пищевые добавки и фитопродукты могут быть причиной ЛПП [13, 88, 403, 439].

**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 (БАДа, фитопродукта) с описанием побочной реакции и выдать медицинский документ пациенту для минимизации риска повторения ЛПП [14, 88, 142, 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: р[harm@roszravnadzor.ru](mailto:harm@roszravnadzor.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 (БАДа, фитопродукта) и избегать других ЛС (БАДов, фитопродуктов) той же фармакологической группы для минимизации риска повторения ЛПП [14, 88].

**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 [13, 14, 88].

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

**5.2. Наблюдение**

* Рекомендовановсем пациентам с острым и персистирующим ЛПП находиться под наблюдением врача-гастроэнтеролога или врача-терапевта или врача общей практики до полного выздоровления (или достижения другого клинического исхода) для своевременного выявления неблагоприятного течения и коррекции лечения [20, 167, 176, 440, 441].

**Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)**

***Комментарии:***большинство пациентов с острым ЛПП могут восстановиться после повреждения печени с хорошим прогнозом в течение 6 месяцев после прекращения приема подозреваемого ЛС, но у отдельных пациентов может развиться печеночная недостаточность или необратимые изменения. Следует учитывать, что пациенты с холестатическим типом ЛПП имеют более высокий риск развития хронического поражения печени [20, 167, 176, 440, 441].

* Рекомендовано пациентам с ЛИ-АПГ после его разрешения обеспечить наблюдение в течение трех лет с определением активности АЛТ (анализ крови биохимический общетерапевтический) 1 раз в 6 мес. для исключения истинного аутоиммунного гепатита [57, 359, 368].

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

***Комментарии:*** основным отличием ЛИ-АПГ от истинного аутоиммунного гепатита является отсутствие рецидивов. Окончательная дифференциация между ЛИ-АПГ и аутоиммунным гепатитом проводится путем оценки реакции на лечение и течение заболевания. Разрешение после отмены подозреваемого ЛС (с или без короткого курса глюкокортикоидов) и отсутствие рецидива в дальнейшем указывает на ЛИ-АПГ [359]. Предлагается оценивать отсутствие рецидива в срок не менее 6 месяцев от окончания эпизода и иммуносупрессивной терапии, если она назначалась [63]. При этом всем пациентам, которым устанавливался диагноз ЛИ-АПГ, рекомендуется длительное наблюдение c определением маркера активности (АЛТ) 1 раз в 6 мес. на протяжении трех лет, поскольку АИГ может рецидивировать и более чем через полгода [359].

* Рекомендованопациентам с хроническим ЛПП находиться под наблюдением врача-гастроэнтеролога или врача-терапевта для оценки прогрессирования заболевания, выявления осложнений и коррекции лечения [142, 442].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)**

***Комментарии:*** частота наблюдения и объем обследования пациента с хроническим ЛПП будет зависеть от фенотипа ЛПП, наличия осложнений и определяется в индивидуальном порядке. Предполагается, что для оценки прогрессирования фиброза при хронических ЛПП можно использовать транзиентную эластографию [443].

**5.3. Медикаментозная профилактика ЛПП**

* Рекомендованорассмотреть назначение адеметионина 400 мг 1 раз в день пациентам, получающим циклоспорин, для профилактики развития ЛПП [444].

**Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 3)**

***Комментарии:*** двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование установило, что адеметионин в дозе 400 мг 1 раз/сут предотвращает развитие ЛПП при приеме циклоспорина по поводу псориаза (р < 0,05) [444].

* Рекомендованорассмотреть назначение адеметионина пациентам, получающим противоопухолевую терапию, для профилактики развития ЛПП и сохранения запланированных протоколов противоопухолевой терапии [196, 283, 284].

**Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 3)**

***Комментарии:*** цитостатические противоопухолевые химиотерапевтические лекарственные препараты, в особенности алкилирующего типа, в том числе содержащие в составе молекул двухвалентную платину, часто вызывают ЛПП. В ретроспективном исследовании эффективности адеметионина в профилактике гепатотоксичности у 105 пациентов с колоректальным раком, получавших адъювантную терапию FOLFOX (фторурацил + кальция фолинат + оксалиплатин) гепатотоксичность регистрировалась достоверно реже в группе, получавшей адеметионин в дозе 400 мг 2 раза в день. В группе пациентов не получавших адеметионин изменение протокола химиотерапии, в том числе его отмена фиксировались у 71% больных, в сравнении с 14 % в группе, получавшей адеметионин [283]. Близкие результаты были получены в исследовании у 78 пациентов с метастатическим колоректальным раком получавших химиотерапию по схеме XELOX (оксалиплатин + капецитабин + бевацизумаб) [284].

Согласно рекомендациям RUSSCO для лечения ЛПП рекомендуется назначение адеметионина в дозе 800 мг в сутки парентерально в течение 2 недель, с последующим переходом на пероральный приём в дозе 800–1600 мг в сутки от 3 до 6 месяцев (однако, дозы и длительность применения для профилактики не указаны)[196]*.*

* Рекомендованорассмотреть назначение фиксированной комбинации инозина+ меглюмина+ метионина+ никотинамида+ янтарной кислоты пациентам, получающим противоопухолевую терапию, для профилактики развития ЛПП и сохранения запланированных протоколов противоопухолевой терапии [196, 317].

**Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 3)**

***Комментарии:*** в проспективном контролируемом открытом рандомизированном исследовании, включившем 66 пациенток с раком яичников, которые получали ХТ с использованием цисплатина, карбоплатина, включение в сопроводительную терапию фиксированной комбинации инозина+ меглюмина+ метионина+ никотинамида+ янтарной кислоты (внутривенно ежедневно 5 дней по 400 мл/сут) обеспечивало отсутствие роста показателей АЛТ, АСТ, ЩФ [317].

В исследовании со 145 пациентами с колоректальным раком, получавших схемы FOLFOX (оксалиплатин + фолинат кальция + фторурацил) и FOLFIRI (иринотекан + фолинат кальция + фторурацил), включение в схему фиксированной комбинации инозина+ меглюмина+ метионина+ никотинамида+ янтарной кислоты обеспечило снижение гепатотоксичности проводимой ПХТ (более быстрое и выраженное купирование лабораторных показателей повреждения печени) [316].

Согласно рекомендациям RUSSCO для лечения ЛПП рекомендуется назначение фиксированной комбинации инозина+ меглюмина+ метионина+ никотинамида+ янтарной кислоты в дозе 400 мл внутривенно капельно 1 раз в сутки не менее 4 дней после каждого курса ПХТ для профилактики гепатотоксических реакций [196].

* Рекомендовано рассмотреть пероральный прием ацетилцистеина (600 мг 2 раза в день) или парентеральное назначение адеметионина или фиксированной комбинации инозина+ меглюмина+ метионина+ никотинамида+ янтарной кислоты или #морфолиния тиазотата (600 мг 2 раза в день до 4-х мес) пациентам, получающим противотуберкулезную терапию одновременно с ее стартом для профилактики развития ЛПП [227, 349, 445-447].

**Уровень убедительности рекомендаций C (Уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарии:** в плацебо-контролируемом исследовании 379 больных туберкулезом, 82 пациентам был назначен ацетилцистеин в дозе 1200 мг/день. Продолжительность лечения противотуберкулезными препаратами составляла не менее 6 месяцев. В период лечения ЛПП развилась 13,4% в группе ацетилцистеина в сравнении с 24,2% при приеме плацебо, p<0,05). Кроме того, в группе ацетилцистеина была выше средняя продолжительность лечения до наступления гепатотоксичности, а нормализация показателей после отмены противотуберкулезных препаратов в была более быстрой [447]. В РКИ с участием 60 новых больных туберкулезом в возрасте 60 лет и старше в группе пациентов, которым назначался ацетилцистеин (600 мг перорально 2 раза в день) не зафиксировано гепатотоксичности (в сравнению с 37,5% в группе контроля) [227].

В метаанализе, включившим 3423 пациента из 14 РКИ анализировалось назначение ЛС и фитопродуктов с целью гепатопротекции при противотуберкулезной фармакотерапии. Из анализируемых ЛС только назначение ацетилцистеина значительно снизило частоту возникновения противотуберкулезных ЛПП (ОР= 0,09; 95% ДИ 0,01–0,75) по сравнению с плацебо. Для силимарина, l-карнитина, бициклола, витаминов А и D, глутатиона эффективность в предотвращении ЛПП не была показана [446].

В сравнительном рандомизированном клиническом исследовании инфузионная терапия адеметионином и фиксированной комбинацией инозина+ меглюмина+ метионина+ никотинамида+ янтарной кислоты в дебюте противотуберкулезной терапии приводила к более низкому уровню лабораторных показателей состояния печени по сравнению с контрольной группой на 11 день лечения. При этом фиксированная комбинация инозина+ меглюмина+ метионина+ никотинамида+ янтарной кислоты дополнительно оказывала влияние на содержание продуктов перекисного окисления и активности антиоксидантных компонентов [445].

В рандомизированном клиническом исследовании с участием 160 больных инфильтративным туберкулезом легких, 80 пациентам был назначен морфолиния тиазотат в дозе 600 мг/сут одновременно с проведением противотуберкулезной фармакотерапии. Продолжительность лечения противотуберкулезными препаратами составляла 4 месяца. В период лечения через 2 мес терапии удалось предотвратить ЛПП у 56,3% в группе морфолиния тиазотата в сравнении с 16,3% в контрольной группе. Сходные различия определялись и к 4-му мес терапии. Кроме того, в группе морфолиния тиазотата отсутствовали тяжелые ЛПП, в то время как в группе сравнения 2-м пациентам пришлось отменить противотуберкулезную терапию. Одновременно морфолиния тиазотат оказал положительное влияние на выраженность оксидативного стресса и системного воспаления [439].

* Рекомендованорассмотреть назначение бициклола пациентам старше 60 лет, получающим противоопухолевую терапию, для профилактики развития ЛПП [334, 448].

**Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 3).**

***Комментарии:*** В рандомизированное исследование было включено 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) группы контроля. Оценка влияния препарата на предотвращение ЛПП в зависимости от конкретных схем ПХТ не проводилась [334].

* **Рекомендовано** рассмотреть назначение бициклола пациентам после выполнения трансплантации почек для профилактики развития ЛПП [449].

**Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 3).**

***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 профилактически принимали бициклол по 75 мг/сут в течение 12 недель 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) [449].

* Рекомендованорассмотреть назначение урсодезоксихолевой кислоты для профилактики ЛПП у лиц, получающих флутамид [450].

**Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 4).**

**Комментарии:** в ретроспективном исследовании была оценена возможность профилактического применения урсодезоксихолевой кислоты в дозе 375 мг/сут у 181 пациента с раком предстательной железы, получавших флутамид. Прием урсодезоксихолевой кислоты обеспечил более редкое повышение уровня АЛТ, при этом тяжелое поражение печени было зарегистрировано только в группе не получавшей препарат [450].

* Рекомендованорассмотреть назначение урсодезоксихолевой кислоты для профилактики ЛПП у лиц с акне, получающих изотретиноин и комбинированные оральные контрацептивы [451].

**Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 3)**

**Комментарии:** в рандомизированном клиническом исследовании у женщин с акне тяжелой степени (60 пациенток), применение урсодезоксихолевой кислоты в дозе 10 мг/кг в течение 7 месяцев на фоне изотретиноина и комбинированных оральных контрацептивов 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 %) [451].

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

**Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 3)**

**Комментарии:** в мультицентровом сравнительном исследовании “Ракурс”, включавшем 262 пациента с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложненией и имеющих хронические заболевания печени и желчевыводящих путей, при профилактическом назначении урсодезоксихолевой кислоты одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы не отмечалось повышения сывороточных трансаминаз. Кроме того, показано, что комбинация ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с урсодезоксихолевой кислотой приводит к усилению гиполипидемического эффекта, что полезно при недостаточной эффективности стандартной гиполипидемической терапии или непереносимости высоких доз ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы [452, 453]. Заболевания печени, включая компенсированный цирроз, не являются ограничением для назначения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы [454].

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

**Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарий**: ряд побочных эффектов, в том числе гепатотоксичность, при терапии метотрексатом обусловлено дефицитом фолиевой кислоты. По данным метаанализа РКИ фолиевая кислота и ее активный метаболит фолиниевая кислота предотвращают 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» (статья 64. Фармаконадзор) [460].

Медицинская помощь, за исключением медицинской помощи в рамках клинической апробации, в соответствии с федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 47 25.05.2019) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», организуется и оказывается: [461].

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; [462].

3) на основе настоящих клинических рекомендаций;

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 острой печеночной недостаточностью

**Показания для госпитализации**

**6.1 Показания для экстренной госпитализации** в медицинскую организацию при АИГ

— ЛПП средней и тяжелой степени (с признаками острой печеночной недостаточности, в том числе случаи соответствующие закону Хая)

**6.2 Показания для плановой госпитализации** в медицинскую организацию:

— необходимость проведения диагностических мероприятий, которые не могут быть выполнены в амбулаторном порядке (например, биопсия печени);

— необходимость проведения дифференциально-диагностических мероприятий для исключения других причин поражения печени, которые не могут быть выполнены в амбулаторном порядке (например, биопсия печени);

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

**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 лекарственных средств 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, биохимический (общетерапевтический) анализ крови (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гаммаглутамилтрансфераза, общий билирубин, прямой билирубин, альбумин), коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) (МНО и/или протромбиновое время) | 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, БАДа за исключением случаев, 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 повторного осмотра врача-терапевта или врача общей практики или врача-гастроэнтеролога | Да/нет |

**Список литературы**

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. J Hepatol. 2019 Jun;70(6):1222–1261. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014.

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 Mar 1;77(3):1036–1065. doi: 10.1002/hep.32689.

3. Chen M, Suzuki A, Borlak J, Andrade RJ, Lucena MI. Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors. J Hepatol. 2015 Aug;63(2):503-14. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.016.

4. Cioms DILI Working Group: Drug-Induced Liver Injury (DILI): Current Status and Future Directions for Drug Development and the Post-Market Setting, 2020.

5. Hoofnagle JH, Björnsson ES. Drug-Induced Liver Injury - Types and Phenotypes. N Engl J Med. 2019 Jul 18;381(3):264-273. doi: 10.1056/NEJMra1816149.

6. Li M, Wang Y, Lv TT, Liu JM, Kong YY, Jia JD, Zhao XY. Mapping the incidence of drug-induced liver injury: A systematic review and meta-analysis. J Dig Dis. 2023 May;24(5):332-339. doi: 10.1111/1751-2980.13205. Epub 2023 Aug 13. PMID: 37460777.

7. Lucena MI, Sanabria J, Garcia-Cortes M, et al. Drug-induced liver injury in older people. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020;5(9):862–74.

8. Yu, S., Li, J., He, T. 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 18, 1202–1213 (2024).<https://doi.org/10.1007/s12072-024-10679-1>

9. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, García-Cortes M, Fernández MC, Romero-Gomez M, Bruguera M, Hallal H, Robles-Diaz M, Rodriguez-González JF, Navarro JM, Salmeron J, Martinez-Odriozola P, Pérez-Alvarez R, Borraz Y, Hidalgo R; Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. Hepatology. 2009 Jun;49(6):2001-9. doi: 10.1002/hep.22895

10. Chalasani N, Björnsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. Gastroenterology. 2010 Jun;138(7):2246-59. doi: 10.1053/j.gastro.2010.04.001. Epub 2010 Apr 12.

11. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernandez M.C. et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish Registry over a 10-year period. Gastroenterology. 2005;129(2):512–21.

12. Reuben A., Koch D.G., Lee W.M.; Group ALFS. Drug induced acute liver failure: Results of a U. S. multicenter, prospective study. Hepatology. 2010;52(6):2065–76.

13. Chalasani NP, Maddur H, Russo MW, Wong RJ, Reddy KR; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. Am J Gastroenterol. 2021 May 1;116(5):878-898. doi: 10.14309/ajg.0000000000001259. PMID: 33929376

14. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А., Марченко Н.В., Некрасова Т.П., Никитин И.Г. 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 AK. Genetics of drug-induced liver injury: Current knowledge and future prospects. Clin Transl Sci. 2023 Jan;16(1):37-42. doi: 10.1111/cts.13424. Epub 2022 Oct 4.

16. Cirulli ET, Nicoletti P, Abramson K, Andrade RJ, Bjornsson ES, Chalasani N, Fontana RJ, Hallberg P, Li YJ, Lucena MI, Long N, Molokhia M, Nelson MR, Odin JA, Pirmohamed M, Rafnar T, Serrano J, Stefánsson K, Stolz A, Daly AK, Aithal GP, Watkins PB; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) investigators; International DILI consortium (iDILIC). A Missense Variant in PTPN22 is a Risk Factor for Drug-induced Liver Injury. Gastroenterology. 2019 May;156(6):1707-1716.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.034

17. Hautekeete ML, Horsmans Y, Van Waeyenberge C, Demanet C, Henrion J, Verbist L, Brenard R, Sempoux C, Michielsen PP, Yap PS, Rahier J, Geubel AP. HLA association of amoxicillin-clavulanate--induced hepatitis. Gastroenterology. 1999 Nov;117(5):1181-6. doi: 10.1016/s0016-5085(99)70404-x

18. Huang YS, Chern HD, Su WJ, Wu JC, Lai SL, Yang SY, Chang FY, Lee SD. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. Hepatology. 2002 Apr;35(4):883-9. doi: 10.1053/jhep.2002.32102

19. Nicoletti P, Devarbhavi H, Goel A, Venkatesan R, Eapen CE, Grove JI, Zafer S, Bjornsson E, Lucena MI, Andrade RJ, Pirmohamed M, Wadelius M, Larrey D, Maitland-van der Zee AH, Ibanez L, Watkins PB, Daly AK, Aithal GP. Genetic Risk Factors in Drug-Induced Liver Injury Due to Isoniazid-Containing Antituberculosis Drug Regimens. Clin Pharmacol Ther. 2021 Apr;109(4):1125-1135. doi: 10.1002/cpt.2100. Epub 2020 Dec 5. PMID: 33135175.

20. Hayashi PH, Rockey DC, Fontana RJ, et al. Death and liver transplantation within 2 years of onset of drug-induced liver injury. Hepatology 2017;66(4):1275–85

21. Andrade R.J., Lopez-Ortega S., Lopez-Vega M.C. et al. Idiosyncratic drug hepatotoxicity: a 2008 update. Expert Rev Clin Pharmacol. 2008;1(2):261–76.

22. Dakhoul L, Ghabril M, Gu J, Navarro V, Chalasani N, Serrano J; United States Drug Induced Liver Injury Network. Heavy Consumption of Alcohol is Not Associated With Worse Outcomes in Patients With Idiosyncratic Drug-induced Liver Injury Compared to Non-Drinkers. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018 May;16(5):722-729.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2017.12.036.

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 Jan-Mar;87(1):44-47. doi: 10.51821/87.1.11378. PMID: 38431791.

24. Liu A, Walter M, Wright P, Bartosik A, Dolciami D, Elbasir A, Yang H, Bender A. Prediction and mechanistic analysis of drug-induced liver injury (DILI) based on chemical structure. Biol Direct. 2021 Jan 18;16(1):6. doi: 10.1186/s13062-020-00285-0

25. Zhang H, Ding L, Zou Y, Hu SQ, Huang HG, Kong WB, Zhang J. Predicting drug-induced liver injury in human with Naïve Bayes classifier approach. J Comput Aided Mol Des. 2016 Oct;30(10):889-898. doi: 10.1007/s10822-016-9972-6

26. Pessayre D, Fromenty B, Berson A, Robin MA, Lettéron P, Moreau R, Mansouri A. Central role of mitochondria in drug-induced liver injury. Drug Metab Rev. 2012 Feb;44(1):34-87. doi: 10.3109/03602532.2011.604086

27. Albrecht W, Kappenberg F, Brecklinghaus T, Stoeber R, Marchan R, Zhang M, Ebbert K, Kirschner H, Grinberg M, Leist M, Moritz W, Cadenas C, Ghallab A, Reinders J, Vartak N, van Thriel C, Golka K, Tolosa L, Castell JV, Damm G, Seehofer D, Lampen A, Braeuning A, Buhrke T, Behr AC, Oberemm A, Gu X, Kittana N, van de Water B, Kreiling R, Fayyaz S, van Aerts L, Smedsrød B, Ellinger-Ziegelbauer H, Steger-Hartmann T, Gundert-Remy U, Zeigerer A, Ullrich A, Runge D, Lee SML, Schiergens TS, Kuepfer L, Aguayo-Orozco A, Sachinidis A, Edlund K, Gardner I, Rahnenführer J, Hengstler JG. Prediction of human drug-induced liver injury (DILI) in relation to oral doses and blood concentrations. Arch Toxicol. 2019 Jun;93(6):1609-1637. doi: 10.1007/s00204-019-02492-9

28. Sandhu N, Navarro V. Drug-Induced Liver Injury in GI Practice. Hepatol Commun. 2020 Mar 13;4(5):631-645. doi: 10.1002/hep4.1503; Lin J, Li M, Mak W, Shi Y, Zhu X, Tang Z, He Q, Xiang X. Applications of In Silico Models to Predict Drug-Induced Liver Injury. Toxics. 2022 Dec 14;10(12):788. doi: 10.3390/toxics10120788

29. Lee KS, Oh SJ, Kim HM, Lee KH, Kim SK. Assessment of reactive metabolites in drug-induced liver injury. Arch Pharm Res. 2011 Nov;34(11):1879-86. doi: 10.1007/s12272-011-1108-x.

30. 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 Apr 22;32(6):1151-1155. doi: 10.1515/jbcpp-2021-0013

31. de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, García Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. Br J Clin Pharmacol. 2004 Jul;58(1):71-80. doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02133.x

32. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. Gastroenterology. 2013;144(7):1419–1425. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.006.

33. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. Semin Liver Dis. 2002;22(2):145–155. doi: 10.1055/s-2002-30101.

34. 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 Apr;26(2):142-154. doi: 10.3350/cmh.2019.1003. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31816676; PMCID: PMC7160354.

35. Meier Y, Cavallaro M, Roos M, et al. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. Eur J Clin Pharmacol. 2005; 61(2): 135-143.

36. Idilman R, Bektas M, Cinar K, et al. The characteristics and clinical outcome of drug-induced liver injury: a single-center experience. J Clin Gastroenterol. 2010; 44(6): e128-e132

37. Licata A. Adverse drug reactions and organ damage: The liver. Eur J Intern Med, 2016, 28:9-16.

38. Ahn, Y., Byeon, J., Son, C., & Kil, J. (2019). Systematic review of published data on herb induced liver injury. Journal of ethnopharmacology, 233, 190-196.<https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.01.006>.

39. Wang J., Ma Z., Niu M. et al. Evidence chain-based causality identification in herb-induced liver injury: exemplification of a well-known liver-restorative herb Polygonum multiflorum. Front Med. 2015 Dec;9(4):457–67. doi: 10.1007/s11684–015–0417–8.

40. Byeon J.H., Kil J.H., Ahn Y.C., Son C.G. Systematic review of published data on herb induced liver injury. J Ethnopharmacol. 2019 Apr 6;233:190–196. doi: 10.1016/j.jep.2019.01.006.

41. 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.

42. Brennan PN, Cartlidge P, Manship T, et al Guideline review: EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury (DILI) Frontline Gastroenterology 2022;13:332-336

43. 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>

44. Mao Y, Ma S, Liu C, Liu X, Su M, Li D, Li Y, Chen G, Chen J, Chen J, Zhao J, Guo X, Tang J, Zhuge Y, Xie Q, Xie W, Lai R, Cai D, Cai Q, Zhi Y, Li X; Technology Committee on DILI Prevention, Management, Chinese Medical Biotechnology Association; Study Group on Drug-Induced Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Chinese guideline for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury: an update. Hepatol Int. 2024 Apr;18(2):384-419. doi: 10.1007/s12072-023-10633-7

45. Kleiner DE. The pathology of drug‐induced liver injury. Semin Liver Dis. 2009; 29:364–72

46. Kleiner DE, Chalasani NP, Lee WM, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, et al. Hepatic histological findings in suspected drug‐induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. Hepatology. 2014; 59:661–70.

47. Zhang X, Ouyang J, Thung SN. Histopathologic manifestations of drug‐induced hepatotoxicity. Clin Liver Dis. 2013; 17:547–64.

48. Bonkovsky HL, Kleiner DE, Gu J, Odin JA, Russo MW, Navarro VM, et al. Clinical presentations and outcomes of bile duct loss caused by drugs and herbal and dietary supplements. Hepatology. 2017; 65:1267–77

49. Rabinowich L, Shibolet O. Drug induced steatohepatitis: an uncommon culprit of a common disease. Biomed Res Int. 2015; 2015:168905.

50. Goodman ZD. Drug hepatotoxicity. Clin Liver Dis. 2002; 6:381–97.

51. Lu HC, González IA, Byrnes K. Ground‐glass hepatocellular inclusions are associated with polypharmacy. Ann Diagn Pathol. 2021; 52:151740.

52. Bessone F, Dirchwolf M, Rodil MA, Razori MV, Roma MG. Review article: drug‐induced liver injury in the context of nonalcoholic fatty liver disease—a physiopathological and clinical integrated view. Aliment Pharmacol Ther. 2018;48:892–913.

53. Kleiner DE. Liver histology in the diagnosis and prognosis of drug‐induced liver injury. Clin Liver Dis (Hoboken). 2014; 4:12–6.

54. 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; 25:1411–21.

55. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, Larrey D, Molokhia M, Takikawa H, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. Clin Pharmacol Ther 2011; 89:806–15,<http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2011.58>.

56. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. Hepatology 2010;52(2):730-42.

57. Andrade R.J., Aithal G.P., de Boer Y.S., Liberal R., Gerbes A., Regev A., Terziroli Beretta-Piccoli B., Schramm C., Kleiner D.E., De Martin E., Kullak-Ublick G.A., Stirnimann G., Devarbhavi H., Vierling J.M., Manns M.P., Sebode M., Londoño M.C., Avigan M., Robles-Diaz M., García-Cortes M., Atallah E., Heneghan M., Chalasani N., Trivedi P.J., Hayashi P.H., Taubert R., Fontana R.J., Weber S., Oo Y.H., Zen Y., Licata A., Lucena M.I., Mieli-Vergani G., Vergani D., Björnsson E.S.; IAIHG and EASL DHILI Consortium. Nomenclature, diagnosis and management of drug-induced autoimmune-like hepatitis (DI-ALH): An expert opinion meeting report. J Hepatol. 2023; 79(3): 853-866. doi: 10.1016/j.jhep.2023.04.033

58. 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; 43:1749–60.

59. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. Hepatology. 2010; 51:2040–8

60. de Boer YS, Kosinski AS, Urban TJ, Zhao Z, Long N, Chalasani N, Kleiner DE, Hoofnagle JH Drug-Induced Liver Injury Network. Features of Autoimmune Hepatitis in Patients with Drug-induced Liver Injury. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017; 15:103–112.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2016.05.043

61. Licata A, Maida M, Cabibi D, Butera G, Macaluso FS, Alessi N, Caruso C, Craxì A, Almasio PL. Clinical features and outcomes of patients with drug-induced autoimmune hepatitis: a retrospective cohort study. Dig Liver Dis. 2014; 46:1116–1120. doi: 10.1016/j.dld.2014.08.040.

62. Perdices EV, Medina-Cáliz I, Hernando S, Ortega A, Martín-Ocaña F, Navarro JM, Peláez G, Castiella A, Hallal H, Romero-Gómez M, González-Jiménez A, Robles-Díaz M, Lucena MI, Andrade RJ. Hepatotoxicity associated with statin use: analysis of the cases included in the Spanish Hepatotoxicity Registry. Rev Esp Enferm Dig. 2014; 106:246–254.

63. 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. doi: 10.1002/hep4.1959

64. 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

65. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0281983

66. 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. doi: 10.1111/liv.15217

67. García-Cortés M, Pinazo-Bandera JM, Lucena MI, Andrade RJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. Clin Liver Dis (Hoboken). 2024 Jun 12;23(1):e0172. doi: 10.1097/CLD.0000000000000172

68. Calle AM, Aguirre N, Ardila JC, Cardona Villa R. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. World Allergy Organ J. 2023 Apr 8;16(3):100673. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100673. PMID: 37082745; PMCID: PMC10112187.

69. Kardaun S.H., Sekula P., Valeyrie-Allanore L., 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 Nov;169(5):1071–1080. doi: 10.1111/bjd.12501.

70. 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 Jan-Feb;63(1):30-40. doi: 10.4103/ijd.IJD\_582\_17. PMID: 29527023; PMCID: PMC5838752.

71. Choudhary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. J Clin Aesthet Dermatol. 2013 Jun;6(6):31-7. PMID: 23882307; PMCID: PMC3718748

72. Alphonce B, Komanya F, Magitta NF, Deodatus S, Sindato E. Amoxicillin-induced DRESS syndrome without eosinophilia. Clin Case Rep. 2024 Aug 19;12(8):e9333. doi: 10.1002/ccr3.9333. PMID: 39161667; PMCID: PMC11331589.

73. Chen YC, Chang CY, Cho YT, Chiu HC, Chu CY. Long-term sequelae of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective cohort study from Taiwan. J Am Acad Dermatol. 2013 Mar;68(3):459-65. doi: 10.1016/j.jaad.2012.08.009. Epub 2012 Sep 6. PMID: 22959230.

74. Takinami M, Ono A, Kawabata T, Mamesaya N, Kobayashi H, Omori S, Wakuda K, Kenmotsu H, Naito T, Murakami H, Endo M, Kiyohara Y, Yasui H, Niwakawa M, Takahashi T. Comparison of clinical features between immune-related sclerosing cholangitis and hepatitis. Invest New Drugs. 2021 Dec;39(6):1716-1723. doi: 10.1007/s10637-021-01136-z. Epub 2021 May 28. PMID: 34046801; PMCID: PMC8541980

75. 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 Jul;29(5):1163-1171. doi: 0.1177/10781552221103548. Epub 2022 May 23. PMID: 35607278.

76. Onoyama T, Takeda Y, Yamashita T, HamamotoW, Sakamoto Y, Koda H, Kawata S, Matsumoto K, Isomoto H. Programmed cell death-1 inhibitor-related sclerosing cholangitis: A systematic review. World J Gastroenterol. 2020 Jan 21;26(3):353-365. doi: 10.3748/wjg.v26.i3.353. PMID: 31988594; PMCID: PMC6969883.

77. Sundaram V, Björnsson ES. Drug-induced cholestasis. Hepatol Commun. 2017; 1(8):726-735. doi: 10.1002/hep4.1088. PMID: 29404489; PMCID: PMC5678916

78. Gudnason HO, Björnsson HK, Gardarsdottir M, Thorisson HM, Olafsson S, Bergmann OM, Björnsson ES. Secondary sclerosing cholangitis in patients with drug-induced liver injury. Dig Liver Dis. 2015; 47(6):502-7. doi: 10.1016/j.dld.2015.03.002

79. Bjornsson ES, Devarbhavi HC. Drug-induced cholestatic liver diseases. Hepatology. 2024. doi: 10.1097/HEP.0000000000001052

80. Bessone F, Hernández N,Tanno M, Roma MG. Drug-Induced Vanishing Bile Duct Syndrome: From Pathogenesisto Diagnosis and Therapeutics. Semin Liver Dis. 2021 Aug;41(3):331-348. doi:10.1055/s-0041-1729972. Epub 2021 Jun 15. Erratum in: Semin Liver Dis. 2021 Aug;41(3):e1. doi: 10.1055/s-0041-1732497. PMID: 34130334

81. Visentin M, Lenggenhager D, Gai Z, Kullak-Ublick GA. Drug-induced bile duct injury. BiochimBiophys Acta Mol Basis Dis. 2018 Apr;1864(4 Pt B):1498-1506. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.08.033. Epub 2017 Sep 4. PMID: 28882625.

82. Stevenson HL, Prats MM, 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 Jan 7;17(1):35. doi: 10.1186/s12885-016-2998-2. PMID: 28061766; PMCID: PMC5219653.

83. Overman MJ, Maru DM, Charnsangavej C, Loyer EM, Wang H, Pathak P, Eng C, Hoff PM, Vauthey JN, Wolff RA, Kopetz S. Oxaliplatin-mediated increase in spleen size as a biomarker for the development of hepatic sinusoidal injury. J Clin Oncol. 2010 May 20;28(15):2549-55. doi: 10.1200/JCO.2009.27.5701. Epub 2010 Apr 20. PMID: 20406923.

84. Morioka D, Izumisawa Y, Yamaguchi K, Sato K, Komiyama S, Nakagawa K, Kakizoe M, Murakami T, Sato Y. 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 Oct;13(5):799-805. doi: 10.1007/s12328-020-01157-w. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32592150; PMCID: PMC7519904.

85. Lee WM. Drug-induced acute liver failure. Clin Liver Dis. 2013 Nov;17(4):575-86, viii. doi: 10.1016/j.cld.2013.07.001. Epub 2013 Sep 4. PMID: 24099019; PMCID: PMC3838908

86. Tujios S, Stravitz RT, Lee WM. Management of Acute Liver Failure: Update 2022. Semin Liver Dis. 2022 Aug;42(3):362-378. doi: 10.1055/s-0042-1755274. Epub 2022 Aug 24. PMID: 36001996; PMCID: PMC10576953.

87. Burt A.D., Portmann B.C., Ferrell L.D //MacSween’s Pathology of the Liver, Sixth Edition, 2012, P.645–760.

88. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., Алексеенко С.А., Арямкина О.Л., с соавт. 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>

89. Calderon RM, Cubeddu LX, Goldberg RB, Schiff ER. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. Mayo Clin Proc 2010; 85:349–56, [http://dx.doi.org/10. 4065/mcp.2009.0365](http://dx.doi.org/10.%204065/mcp.2009.0365).

90. Bessone F, Hernandez N, Tagle M, Arrese M, Parana R, Méndez-Sánchez N, Ridruejo E, Mendizabal M, Dagher L, Contreras F, Fassio E, Pessoa M, Brahm J, Silva M. Drug-induced liver injury: A management position paper from the Latin American Association for Study of the liver. Ann Hepatol. 2021 Sep-Oct; 24:100321. doi: 10.1016/j.aohep.2021.100321.

91. Ghabril M, Vuppalanchi R, Chalasani N. Drug-Induced Liver Injury in Patients With Chronic Liver Disease. Liver Int. 2025 Mar;45(3):e70019. doi: 10.1111/liv.70019.

92. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, Reddy KR, Watkins PB, Navarro V, Barnhart H, Gu J, Serrano J; United States Drug Induced Liver Injury Network. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. Gastroenterology. 2015 Jun;148(7):1340-52.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.006.

93. Stephens C, Robles-Diaz M, Medina-Caliz I, Garcia-Cortes M, Ortega-Alonso A, Sanabria-Cabrera J, Gonzalez-Jimenez A, Alvarez-Alvarez I, Slim M, Jimenez-Perez M, Gonzalez-Grande R, Fernández MC, Casado M, Soriano G, Román E, Hallal H, Romero-Gomez M, Castiella A, Conde I, Prieto M, Moreno-Planas JM, Giraldez A, Moreno-Sanfiel JM, Kaplowitz N, Lucena MI, Andrade RJ; Participating clinical centres. Comprehensive analysis and insights gained from long-term experience of the Spanish DILI Registry. J Hepatol. 2021 Jul;75(1):86-97. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.029

94. Fontana RJ, Watkins PB, Bonkovsky HL, Chalasani N, Davern T, Serrano J, et al. Drug‐induced liver injury network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct. Drug Saf.2009;32:55–68

95. Drug-Induced Liver Injury (DILI): A Practical Review. Michael Babich, Practical Gastroenterology • 2024 Volume XLVIII, Issue 12 17-25 practicalgastro.com/wp-content/uploads/2025/01/Babich-December-2024.pdf

96. Crabb DW, Bataller R, Chalasani NP, Kamath PS, Lucey M, Mathurin P, McClain C, McCullough A, Mitchell MC, Morgan TR, Nagy L, Radaeva S, Sanyal A, Shah V, Szabo G; NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. Standard Definitions and Common Data Elements for Clinical Trials in Patients With Alcoholic Hepatitis: Recommendation From the NIAAA Alcoholic Hepatitis Consortia. Gastroenterology. 2016 Apr;150(4):785-90. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.042

97. P.H. Hayashi, D.C. Rockey, R.J. Fontana, et al. Death and liver transplantation within 2 years of onset of drug-induced liver injury Hepatology, 66 (2017), pp. 1275-1285

98. Martinez-Cabriales SA, Shear NH, Gonzalez-Moreno EI. Liver involvement in the drug reaction, eosinophilia, and systemic symptoms syndrome. World J Clin Cases. 2019 Mar 26;7(6):705-716. doi: 10.12998/wjcc.v7.i6.705.

99. Kroshinsky D, Cardones ARG, Blumenthal KG. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. N Engl J Med. 2024 Dec 12;391(23):2242-2254. doi: 10.1056/NEJMra2204547.

100. Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T. Visceral involvements and long-term sequelae in drug-induced hypersensitivity syndrome. Med Clin North Am. 2010; 94:743–59, xi. doi: 10.1016/j.mcna.2010.03.004

101. Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: Clinical pattern, diagnostics and therapy. J Dtsch Dermatol Ges. 2009; 7:142–60. doi: 10.1111/j.1610-0387.2008.06878.x.

102. 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 Jan 30; 10:1667. doi: 10.3389/fphar.2019.01667.

103. Clarke, J.I., J.W. Dear, and D.J. Antoine, Recent advances in biomarkers and therapeutic interventions for hepatic drug safety - false dawn or new horizon? Expert Opin Drug Saf. 2016;15(5):625-34

104. Senior JR Can rechallenge be done safely after mild or moderate drug-induced liver injury? Hepatology 2016; 63:691- 3

105. 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. doi: 10.1016/j.bcp.2019.113664

106. 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; 46:1323–30

107. Bénichou C. Criteria of drug‐induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. J Hepatol. 1990; 11:272–6.

108. 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; 46:1331–6.

109. Gazzin S, Masutti F, Vitek L, Tiribelli C. The molecular basis of jaundice: An old symptom revisited. Liver Int. 2017;37(8):1094-1102

110.Agarwal VK, McHutchison JG, Hoofnagle JH, Drug‐Induced Liver Injury Network. Important elements for the diagnosis of drug‐induced liver injury. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010; 8:463–70

111.Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В., Райхельсон К.Л., Ивашкин К.В., Бацких С.Н., Александрова Е.Н., Абдурахманов Д.Т. и соавт. 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>

112. Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, et al. Range of antinuclear antibodies in “healthy” individuals. Arthritis Rheum 1997;40(9):1601–11

113. Ahmad J, Reddy KR, Tillmann HL, et al. Importance of hepatitis C virus RNA testing in patients with suspected drug-induced liver injury. Dig Dis Sci 2019;64(9):2645–52;

114. Grewal P, Ahmad J. Beware of HCV and HEV in patients with suspected drug-induced liver injury. Curr Hepatol Rep 2018;17(3):270–5

115. R.J. Fontana, R.E. Engle, P.H. Hayashi, 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, 117 (2022), pp. 1462-1470

116. Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ, Hayashi PH, Protiva P, Kleiner DE, et al. Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug‐induced liver injury. Gastroenterology. 2011; 141:1665–72

117. [EASL-ERN Clinical Practice Guidelines on Wilson’s disease.](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(24)02706-5/fulltext) European Association for the Study of the Liver Published in issue: April 2025 p690-728

118. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. J Hepatol. 2022 Aug;77(2):479-502. doi: 10.1016/j.jhep.2022.03.033. Epub 2022 Jun 1. Erratum in: J Hepatol. 2023 Nov;79(5):1341. doi: 10.1016/j.jhep.2023.09.002

119. 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 Jul;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022.

120. 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, 1533–1542.

121. Damoiseaux J, Andrade LEC, Carballo OG, Conrad K, Francescantonio PLC, Fritzler MJ, Garcia de la Torre I, Herold M, Klotz W, Cruvinel WM, Mimori T, von Muhlen C, Satoh M, Chan EK. Clinical relevance of HEp-2 indirect immunofluorescent patterns: the International Consensus on ANA patterns (ICAP) perspective. Ann Rheum Dis. 2019 Jul;78(7):879-889. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214436.

122. Mittal V, Muralee S, Tampi RR. Valproic Acid-induced hyperammonemia in the elderly: a review of the literature. Case Rep Med. 2009; 2009:802121. doi: 10.1155/2009/802121

123.Shakerdi L, Ryan A. Drug-induced hyperammonaemia. J Clin Pathol. 2023 Aug;76(8):501-509. doi: 10.1136/jcp-2022-208644.

124.Balcerac A, Bihan K, Lebrun-Vignes B, Thabut D, Salem JE, Weiss N. Drug-associated hyperammonaemia: a Bayesian analysis of the WHO Pharmacovigilance Database. Ann Intensive Care. 2022 Jun 18;12(1):55. doi: 10.1186/s13613-022-01026-4

125. Надинская М.Ю., Маевская М.В., Бакулин И.Г., Бессонова Е.Н., Буеверов А.О., Жаркова М.С., Оковитый С.В., Островская А.С., Гуляева К.А., Ивашкин В.Т. 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>

126.Vakrinou A, Murphy E, Sisodiya SM, Vivekananda U, Balestrini S. Risk factors and outcome of hyperammonaemia in people with epilepsy. J Neurol. 2022 Dec;269(12):6395-6405. doi: 10.1007/s00415-022-11304-7

127. Meier C, Burns K, Manolikos C, Fatovich D, Bell DA. Hyperammonaemia: review of the pathophysiology, aetiology and investigation. Pathology. 2024 Oct;56(6):763-772. doi: 10.1016/j.pathol.2024.06.002

128. Aitkenhead H. UK National audit of the measurement of ammonia. Annals of Clinical Biochemistry. 2023;60(2):117-125. doi:[10.1177/00045632231152085](https://doi.org/10.1177/00045632231152085)

129. Network NMB . Guidelines for the investigation of hyperammonaemia. 2023. Available:<https://metbio.net/wp-content/uploads/MetBio-Guideline-PERE918546-10-12-2018.pdf>

130.Ahmad, J. Sclerosing cholangitis‐like changes on magnetic resonance cholangiography in patients with drug induced liver injury. / J. Ahmad, S. Rossi, S. Rodgers [et al] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2019. – Vol. 17. – P.789–90

131. Grewal P, Ahmad J. Bile Duct Injury due to Drug Induced Liver Injury. Curr Hepatol Rep. 2019;18(3):269-273. doi: 10.1007/s11901-019-00474-0

132. De Castro VL, Moura EG, Chaves DM, Bernardo WM, Matuguma SE, Artifon EL. Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography in suspected choledocholithiasis: A systematic review. Endosc Ultrasound. 2016 Mar-Apr;5(2):118-28. doi: 10.4103/2303-9027.180476

133. Ahmed T, Ahmad J. Recent advances in the diagnosis of drug-induced liver injury. World J Hepatol. 2024 Feb 27;16(2):186-192. doi: 10.4254/wjh.v16.i2.186.

134. Larrey D, Meunier L, Valla D, Hillaire S, Hernandez-Gea V, Dutheil D, Plessier A, Bureau C. Drug induced liver injury and vascular liver disease. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2020 Sep;44(4):471-479. doi: 10.1016/j.clinre.2020.03.020

135.Manzano-Robleda Mdel C, Barranco-Fragoso B, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Portal vein thrombosis: what is new? Ann Hepatol. 2015 Jan-Feb;14(1):20-7

136.S.-H. Park, J.-Y. Choe, S.-K. Kim. Assessment of liver fibrosis by transient elastography in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. Joint Bone Spine. – 2010. – Vol. 77 (6). – P. 588-592

137.Maartje A. M. Biochemical and biophysical assessment of MTX-induced liver fibrosis in psoriasis patients: Fibrotest predicts the presence and Fibroscan® predicts the absence of significant liver fibrosisю /Maartje A. M. Berends, Josje Snoek, Elke M.G.J. De Jong [et al //Liver international. – 2007. – Vol. 27 (5). - P. 639-645 [doi.org/10.1111/j.1478-3231.2007.01489.x](http://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2007.01489.x)

138. Crespo G, Fernández-Varo G, Mariño Z, et al. ARFI, FibroScan, ELF, and their combinations in the assessment of liver fibrosis: a prospective study. J Hepatol. 2012; 57:281–287<https://link.springer.com/article/10.1007/s12072-023-10633-7>

139. Atallah E, Grove JI, Crooks C, Burden-Teh E, Abhishek A, Moreea S, Jordan KM, Ala A, Hutchinson D, Aspinall RJ, Murphy R, Aithal GP. Risk of liver fibrosis associated with long-term methotrexate therapy may be overestimated. J Hepatol. 2023 May;78(5):989-997. doi: 10.1016/j.jhep.2022.12.034.

140. Özkan SG, Pata C, Şekuri A, Çınar Y, Özkan HA. 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 Feb;61(1):103370. doi: 10.1016/j.transci.2022.103370[2] .]

141.Ahmad J, Barnhart HX, Bonacini M, Ghabril M, Hayashi PH, Odin JA, Rockey DC, Rossi S, Serrano J, Tillmann HL, Kleiner DE; Drug-Induced Liver Injury Network. Value of liver biopsy in the diagnosis of drug-induced liver injury. J Hepatol. 2022 May;76(5):1070-1078. doi: 10.1016/j.jhep.2021.12.043

142. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug‐induced liver injury. Am J Gastroenterol. 2014; 109:950–66.

143. Kleiner DE. Role of liver biopsy in the management of idiosyncratic DILI. Liver Int. 2025 Mar;45(3):e16097. doi: 10.1111/liv.16097.

144. Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: The Update. Int J Mol Sci. 2015; 17:14. doi: 10.3390/ijms17010014.

145. García-Cortés M, Stephens C, Lucena MI, Fernández-Castañer A, Andrade RJ. Causality assessment methods in drug induced liver injury: Strengths and weaknesses. Journal of Hepatology. 2011; 55:683–691. doi: 10.1016/j.jhep.2011.02.007.

146.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; 6:17–32. doi: 10.4254/wjh.v6.i1.17.

147.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; 1:59–74. doi: 10.14218/JCTH.2013.D002X.

148.Hayashi PH, Lucena MI, Fontana RJ, Bjornsson ES, Aithal GP, Barnhart H, et al. A revised electronic version of RUCAM for the diagnosis of DILI. Hepatology. 2022; 76:18–31. doi: 10.1002/hep.32327.

149.Zhao X, Wang Y, Lai R, Wang X, Yu Y, Li M, Zhao H, Ma Z, Li M, Guo T, Han X, Meng Y, Zhang M, Su Y, Hao K, Deng Y, Kong Y, Li Z, Xie Q, Xie W, Chen C, Jia J. Validation of the revised electronic version of RUCAM for diagnosis of DILI in Chinese patients. Hepatol Commun. 2024 Mar 11;8(4):e0235. doi: 10.1097/HC9.0000000000000235.

150.Hayashi PH, Fontana RJ. Clinical features, diagnosis and natural history of drug‐induced liver injury. Semin Liver Dis.2014; 34:134–44 doi: 10.1055/s-0034-1375955

151. Lucena M, Camargo R, Andrade RJ, Perez‐Sanchez CJ, De LaCuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. Hepatology. 2001; 33:123–30. doi: 10.1053/jhep.2001.20645.

152. 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;27:192–5. doi: 10.1016/s1386-6346(03)00232-8.]

153. 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; 7:62. doi: 10.3390/medicines7100062;

154. Teschke R, Frenzel C, Schulze J, Eickhoff A. Herbal hepatotoxicity: challenges and pitfalls of causality assessment methods. World J Gastroenterol. 2013; 19:2864–82. doi: 10.3748/wjg.v19.i19.2864

155.Fontana RJ, Avigan MI, Janssen HLA, 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; 27:96–109. doi: 10.1111/jvh.13223

156. Regev A, Seeff LB, Merz M, Ormarsdottir S, Aithal GP, Gallivan J, et al. Causality assessment for suspected DILI during clinical phases of drug development. Drug Saf. 2014;37(Suppl 1):S47–56. doi: 10.1007/s40264-014-0185-4

157. Rochon J, Protiva P, Seeff LB, Fontana RJ, Liangpunsakul S, Watkins PB, et al. Reliability of the Roussel Uclaf causality assessment method for assessing causality in drug‐induced liver injury. Hepatology. 2008;48:1175–83. doi: 10.1002/hep.22442

158. 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 Jan;25(1):201-208. doi: 10.1016/j.drudis.2019.09.022.

159. Björnsson HK, Björnsson ES. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. Eur J Intern Med. 2022 Mar; 97:26-31. doi: 10.1016/j.ejim.2021.10.035.

160.Tillmann HL, Suzuki A, Barnhart HX, Serrano J, Rockey DC. Tools for causality assessment in drug‐induced liver disease. Curr Opin Gastroenterol. 2019; 35:183–90. doi: 10.1097/MOG.0000000000000526.

161. Hayashi PH, Barnhart HX, Fontana RJ, Chalasani N, Davern TJ, Talwalkar JA, et al. Reliability of causality assessment for drug, herbal and dietary supplement hepatotoxicity in the drug‐induced liver injury network (DILIN). Liver Int. 2015; 35:1623–32. doi: 10.1111/liv.12540.

162.Georgia Zeng, Guy D. Eslick, Martin Weltman, Systematic review and meta-analysis: Comparing hepatocellular and cholestatic patterns of drug-induced liver injury,iLIVER,Volume 2, Issue 2,2023,Pages 122-129https://[doi.org/10.1016/j.iliver.2023.05.002](http://doi.org/10.1016/j.iliver.2023.05.002)

163. Fontana RJ, Hayashi PH, Gu J, et al. DILIN Network. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset. Gastroenterology 2014; 147:96–108.

164. Chalasani N, Reddy KRK, Fontana RJ, et al. Idiosyncratic drug induced liver injury in African-Americans is associated with greater morbidity and mortality compared to Caucasians. Am J Gastroenterol 2017;112:1382–1388.

165. Ghabril M, Gu J, Yoder L, et al. Development and validation of a model consisting of comorbidity burden to calculate risk of death within 6 months for patients with suspected DILI. Gastroenterology 2019;157:1245–1252.

166.Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, Yang H, Rochon J; Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. Gastroenterology. 2008 Dec;135(6):1924-34, 1934.e1-4. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.011

167. Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. Hepatology. 2005 Aug;42(2):481-9. doi: 10.1002/hep.20800.

168. H.J. Zimmerman Hepatotoxicity, The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver, Drug-induced liver disease (Appleton-Century-Crofts, New York), 1978 pp 351–5

169. Jiménez M, Rodrigo L, Romero-Gomez M, Navarro JM, Planas R, Costa J, Borras A, Soler A, Salmerón J, Martin-Vivaldi R; Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. Gastroenterology. 2005 Aug;129(2):512-21. doi: 10.1016/j.gastro.2005.05.006.

170. Lo Re V 3rd, Haynes K, Forde KA, Goldberg DS, Lewis JD, Carbonari DM, Leidl KB, Reddy KR, Nezamzadeh MS, Roy J, Sha D, Marks AR, De Boer J, Schneider JL, Strom BL, Corley DA. 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 Dec;13(13):2360-8. doi: 10.1016/j.cgh.2015.06.020.

171. Robles-Diaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Stephens C, Medina-Cáliz I, González-Jimenez A, Ulzurrun E, Gonzalez AF, Fernandez MC, Romero-Gómez M, Jimenez-Perez M, Bruguera M, Prieto M, Bessone F, Hernandez N, Arrese M, Andrade RJ; Spanish DILI Registry; SLatinDILI Network; Safer and Faster Evidence-based Translation Consortium. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. Gastroenterology. 2014 Jul;147(1):109-118.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2014.03.050.

172. Yan Wang, Cai-Lun Zou, Jing Zhang, Li-Xia Qiu, Yong-Fa Huang, Xin-Yan Zhao, Zheng-Sheng Zou, Ji-Dong Jia, Development and validation of a novel model to predict liver-related mortality in patients with idiosyncratic drug-induced liver injury ,Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International,Volume 22, Issue 6, 2023,Pages 584-593,<https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2023.06.002>

173. Xiong, X., Xu, Q., & Wang, B. (2023). 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 Opinion on Drug Safety, 23(2), 207–211.<https://doi.org/10.1080/14740338.2023.2195624>

174. Han L, Huang A, Chen J, et al. Clinical characteristics and prog nosis of non-APAP drug-induced acute liver failure: a large mul ticenter cohort study. Hepatol Int. 2023. https:// doi. org/ 10. 1007/ s12072-023-10541-w

175.Сhabril, Marwan, Jiezhun Gu, Lindsay Yoder, Laura Corbito, Amit Ringel, Christian D Beyer, Raj Vuppalanchi, Huiman Barnhart, Paul H Hayashi, and Naga Chalasani. 2019. 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, no. 5 (July 11). doi:S0016-5085(19)41085-8.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31302142>

176. Wang, Y., Zou, C., Wee, A. et al. Comparison of the prognostic models for mortality in idiosyncratic drug-induced liver injury. Hepatol Int 17, 488–498 (2023).<https://doi.org/10.1007/s12072-022-10405-9>

177. Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. Lancet. 2019 Sep 7;394(10201):869-881. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31894-X. PMID: 31498101

178.O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology. 1989 Aug;97(2):439-45. doi: 10.1016/0016-5085(89)90081-4.

179. 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 Dec;73:101957. doi: 10.1016/j.bpg.2024.101957.

180. McPhail MJ, Wendon JA, 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 Sep;53(3):492-9. doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.023

181. McPhail MJ, Farne H, Senvar N, Wendon JA, 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 Apr;14(4):516-525.e5; quiz e43-e45. doi: 10.1016/j.cgh.2015.10.007.

182. Koch DG, Tillman H, Durkalski V, Lee WM, Reuben A. Development of a Model to Predict Transplant-free Survival of Patients With Acute Liver Failure. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016 Aug;14(8):1199-1206.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2016.03.046

183. Devarbhavi H, Patil M, Reddy VV, 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 Jul;38(7):1322-1329. doi: 10.1111/liv.13662.

184. Church RJ, Kullak-Ublick GA, Aubrecht J, Bonkovsky HL, Chalasani N, Fontana RJ, Goepfert JC, Hackman F, King NMP, Kirby S, Kirby P, Marcinak J, Ormarsdottir S, Schomaker SJ, Schuppe-Koistinen I, Wolenski F, Arber N, Merz M, Sauer JM, Andrade RJ, van Bömmel F, Poynard T, Watkins PB. Candidate biomarkers for the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury: An international collaborative effort. Hepatology. 2019 Feb;69(2):760-773. doi: 10.1002/hep.29802

185. 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>

186.M'Kada H, Perazzo H, Munteanu M, Ngo Y, Ramanujam N, Fautrel B, Imbert-Bismut F, Ratziu V, Schuppe-Koistinen I, Leblond V, Delattre JY, Samson Y, Caen OL, Bricaire F, Khayat D, Pierrot-Deseilligny C, Herson S, Amoura Z, Tilleul P, Deckmyn O, Coriat P, Delpech VN, Boulogne P, Bonnefont-Rousselot D, Poynard T; Drug Induced Liver Injury Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Group; Safer and Faster Evidence-based Translation Consortium. 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. doi: 10.1371/journal.pone.0042418

187. Lewis JH. 'Hy's law,' the 'Rezulin Rule,' and other predictors of severe drug-induced hepatotoxicity: putting risk-benefit into perspective. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006 Apr;15(4):221-9. doi: 10.1002/pds.1209

188. Dara L, Liu ZX, Kaplowitz N. Mechanisms of adaptation and progression in idiosyncratic drug induced liver injury, clinical implications. Liver Int. 2016 Feb;36(2):158-65. doi: 10.1111/liv.12988

189. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. N Engl J Med. 2000; 342: 1266–1271

190. Lewis JH. The adaptive response (drug tolerance) helps to prevent drug-induced liver injury. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2012 May;8(5):333-6

191. Singhal, R., Harrill, A.H., Menguy-Vacheron, F. et al. Benign elevations in serum aminotransferases and biomarkers of hepatotoxicity in healthy volunteers treated with cholestyramine. BMC Pharmacol Toxicol 15, 42 (2014).<https://doi.org/10.1186/2050-6511-15-42>

192. FDA. Clinical white paper. November 2000. Available at: http://www.fda.gov/cder/livertox/clinical.pdf. Accessed October 28, 2005

193. Arora N, Goldhaber SZ. Anticoagulants and transaminase elevation. Circulation. 2006 Apr 18;113(15):e698-702. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.603100

194.Lewis, James H. MD; Khaldoyanidi, Sophia K. MD, PhD; Britten, Carolyn D. MD; Wei, Andrew H. MBBS, PhD; Subklewe, Marion MD, PhD. Clinical Significance of Transient Asymptomatic Elevations in Aminotransferase (TAEAT) in Oncology. American Journal of Clinical Oncology 45(8):p 352-365, August 2022. | DOI: 10.1097/COC.0000000000000932

195. Guidance for industry: drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation; Center for Drug Evaluation and Research. United States. Department of Health and Human Services.; United States. Food and Drug Administration.; Center for Biologics Evaluation and Research (U.S.); Center for Drug Evaluation and Research (U.S.) Rockville, Md.: Center for Drug Evaluation and Research; 2009.<https://www.fda.gov/media/116737/download>

196.Ткаченко П.Е., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Гепатотоксичность. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):83–96. doi: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-05

197. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry Drug-induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services; 2009.

198. Viganò M, La Milia M, Grassini MV, Pugliese N, De Giorgio M, Fagiuoli S. Hepatotoxicity of Small Molecule Protein Kinase Inhibitors for Cancer. Cancers. 2023; 15(6):1766.<https://doi.org/10.3390/cancers15061766>

199. Минздрав РФ. Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС). [http://grls.rosminzdrav.ru](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuids=...) (Дата обращения: 26.05.2025)

200. Ministry of Health of the Russian Federation. Official website of clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. Retrieved from<https://cr.minzdrav.gov.ru/> (Accessed [Дата обращения: 28.05.2025])

201. Cunningham, Morven; Gupta, Rohit; Butler, Marcus. Checkpoint inhibitor hepatotoxicity: pathogenesis and management. Hepatology 79(1):p 198-212, January 2024. | DOI: 10.1097/HEP.0000000000000045

202. Peeraphatdit, Thoetchai (Bee); Wang, J ennifer; Odenwald, Matthew A.; Hu, Shaomin; Hart, John; Charlton, Michael R. Hepatotoxicity From Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Management Recommendation. Hepatology 72(1):p 315-329, July 2020. | DOI: 10.1002/hep.31227

203. Huffman BM, Kottschade LA, Kamath PS, Markovic SN. Hepatotoxicity after immune checkpoint inhibitor therapy in melanoma: natural progression and management. Am J Clin Oncol 2018; 41:760‐765

204. Riveiro-Barciela M, Barreira-Díaz A, Callejo-Pérez A, Muñoz-Couselo E, Díaz-Mejía N, Díaz-González Á, Londoño MC, Salcedo MT, Buti M. Retreatment With Immune Checkpoint Inhibitors After a Severe Immune-Related Hepatitis: Results From a Prospective Multicenter Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 Mar;21(3):732-740. doi: 10.1016/j.cgh.2022.03.050.

205. 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. doi: 10.3389/fphar.2022.828565

206. 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. doi: 10.1586/17474124.2016.1127756

207. Woodhead J.L., Howell B.A., Yang Y., Harrill A.H., Clewell H.J. 3rd, Andersen M.E., Siler S.Q., Watkins P.B. 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. doi: 10.1124/jpet.112.192930

208. Chen Y., Johansson E., Yang Y., Miller M.L., Shen D., Orlicky D.J., Shertzer H.G., Vasiliou V., Nebert D.W., Dalton T.P. Oral N-acetylcysteine rescues lethality of hepatocyte-specific Gclc-knockout mice, providing a model for hepatic cirrhosis. J Hepatol. 2010; 53(6): 1085-1094. doi: 10.1016/j.jhep.2010.05.028

209. González R., Ferrín .G, Hidalgo A.B., Ranchal I., López-Cillero P., Santos-Gónzalez M., López-Lluch G., Briceño J., Gómez M.A., Poyato A., Villalba J.M., Navas P., de la Mata M., Muntané J. 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. doi: 10.1016/j.cbi.2009.06.003

210. 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

211. Popescu M., Bratu A., Agapie M., et al. The Use and Potential Benefits of N-Acetylcysteine in Non-Acetaminophen Acute Liver Failure: An Etiology-Based Review. Biomedicines. 2024; 12(3): 676. doi:10.3390/biomedicines12030676

212. 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. doi: 10.5694/mja2.50428

213. 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. doi: 10.5811/westjem.2012.4.6885

214. Avigan M.I. DILI and drug development: a regulatory perspective. Semin Liver Dis. 2014; 34(2): 215-226. doi: 10.1055/s-0034-1375961

215. Hendrickson R.G. What is the most appropriate dose of N-acetylcysteine after massive acetaminophen overdose? Clin Toxicol (Phila). 2019; 57(8): 686-691. doi: 10.1080/15563650.2019.1579914

216. 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. doi: 10.1111/bcp.12880

217. Sanabria-Cabrera J., Tabbai S., Niu H., Alvarez-Alvarez I., Licata A., Björnsson E., Andrade R.J., Lucena M.I. N-Acetylcysteine for the Management of Non-Acetaminophen Drug-Induced Liver Injury in Adults: A Systematic Review. Front Pharmacol. 2022; 13: 876868. doi: 10.3389/fphar.2022.876868

218. 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. doi: 10.1007/s10620-012-2512-x

219. Lee W.M., Hynan L.S., Rossaro L., Fontana R.J., Stravitz R.T., Larson A.M., Davern T.J. 2nd, Murray N.G., McCashland T., Reisch J.S., Robuck P.R.; Acute Liver Failure Study Group. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. Gastroenterology. 2009; 137(3): 856-864, 864.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2009.06.006

220. Keays R, Harrison PM, Wendon JA, et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. BMJ. 1991;303(6809):1026-1029. doi:10.1136/bmj.303.6809.1026

221. Chiew AL, Gluud C, Brok J, Buckley NA. Interventions for paracetamol (acetaminophen) overdose. Cochrane Database Syst Rev. 2018;2(2):CD003328. Published 2018 Feb 23. doi: 10.1002/14651858.CD003328.pub3

222. Buckley N, Eddleston M. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. BMJ Clin Evid. 2007; 2007:2101

223. Niu H, Atallah E, Alvarez-Alvarez I, 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. doi:10.1007/s40264-022-01224-w

224. Barkholt L, Remberger M, Hassan Z, 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. doi:10.1038/sj.bmt.1705969

225. van Asseldonk DP, Crouwel F, Seinen ML, et al. Exploring the role of oxidative stress and the effzect 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. doi:10.1111/bcpt.13978

226. Jaiswal P, Attar BM, Yap JE, et al. Acute liver failure with amiodarone infusion: A case report and systematic review. J Clin Pharm Ther. 2018;43(1):129-133. doi:10.1111/jcpt.12594

227. Baniasadi S, Eftekhari P, Tabarsi P, et al. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010;22(10):1235-1238. doi:10.1097/MEG.0b013e32833aa11b

228. Farazi, A., Sofian, M., & Jabbariasl, M. (2015). Efficacy of N-Acetylcysteine on Prevention of Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity.World Journal of Medical Sciences 12 (4): 413-418, 2015. DOI: 10.5829/idosi.wjms.2015.12.4.10114

229. Singh AK, Verma S, Kumar-M P, 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. doi:10.1080/17512433.2020.1835468

230. Ahmed S, Rao NA. 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. European Respiratory Journal 2020 56(suppl 64): 5301; DOI:<https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2020.5301>

231. Sukumaran D, Usharani P, Paramjyothi GK, Subbalaxmi MVS, 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. doi:10.1016/j.ijtb.2022.05.012

232.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. doi: 10.1345/aph.1P135

233. Virmani MA, Cirulli M. The Role of l-Carnitine in Mitochondria, Prevention of Metabolic Inflexibility and Disease Initiation. Int J Mol Sci. 2022;23(5):2717. doi:10.3390/ijms23052717

234. Meijer R., Vivekananda U., Balestrini S., Walker M., Lachmann R., Haeberle J., Murphy E. Ammonia: what adult neurologists need to know. Pract Neurol. 2020: practneurol-2020-002654. doi: 10.1136/practneurol-2020-002654. Erratum in: Pract Neurol. 2021; 21(6): e5. doi: 10.1136/practneurol-2020-002654corr1

235. Russell S. Carnitine as an antidote for acute valproate toxicity in children. Curr Opin Pediatr. 2007; 19(2): 206-210. doi: 10.1097/MOP.0b013e32805e879a

236. Bohan T.P., Helton E., McDonald I., König S., Gazitt S., Sugimoto T., Scheffner D., Cusmano L., Li S., Koch G. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. Neurology. 2001 May 22;56(10):1405-9. doi: 10.1212/wnl.56.10.1405

237. Schulte R., Hinson A., Huynh V., Breese E.H., Pierro J., Rotz S., Mixon B.A., McNeer J.L., Burke M.J., Orgel E. Levocarnitine for pegaspargase-induced hepatotoxicity in older children and young adults with acute lymphoblastic leukemia. Cancer Med. 2021; 10(21): 7551-7560. doi: 10.1002/cam4.4281

238. 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. doi: 10.1177/1078155217710714

239. Tincu R, Cobilinschi C, Tomescu D, Ghiorghiu Z, Macovei R. P331 Benefits of L-carnitine in valproic acid induced encephalopathy. Crit Care. 2016 Apr 20;20(Suppl 2):94. doi: 10.1186/s13054-016-1208-6

240. 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. doi:10.1111/jgh.12474

241. Bessone F, Hillotte GL, Ahumada N, Jaureguizahar F, Medeot AC, Roma MG. UDCA for Drug-Induced Liver Disease: Clinical and Pathophysiological Basis. Semin Liver Dis. 2024;44(1):1-22. doi:10.1055/s-0044-1779520.

242. Bessone F, Hillotte GL, Tamagnone N, Arnedillo D, Roma MG. 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. doi:10.14218/JCTH.2024.00325

243. Devarbhavi H, Aithal G, Treeprasertsuk S, Takikawa H, Mao Y, Shasthry SM, Hamid S, Tan SS, Philips CA, George J, Jafri W, Sarin SK; Asia Pacific Association of Study of Liver. Drug-induced liver injury: Asia Pacific Association of Study of Liver consensus guidelines. Hepatol Int. 2021 Apr;15(2):258-282. doi: 10.1007/s12072-021-10144-3

244. Robles-Díaz M., Nezic 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. doi: 10.3389/fphar.2021.744488

245. 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): 54-9. doi: 10.1159/000322298

246. Степанов Ю.М., Ягмур В.Б., Меланіч С.Л., Попок Д.В. Efficacy of ursodeoxycholic acid in the treatment of COVID-19 infection and drug-induced liver damage. Gastroenterologìa. 2021; 55(1): 14-20. doi: 10.22141/2308-2097.55.1.2021.229431

247. Lang SM, Ortmann J, Rostig S, Schiffl H. Ursodeoxycholic acid attenuates hepatotoxicity of multidrug treatment of mycobacterial infections: A prospective pilot study. Int J Mycobacteriol. 2019 Jan-Mar;8(1):89-92. doi: 10.4103/ijmy.ijmy\_159\_18

248. Е. В. Максимова, И. Л. Кляритская. Гепатотоксичность у пациентов ревматологического профиля: особенности течения, возможности коррекции. Крымский терапевтический журнал. – 2015. – № 1(24). – С. 58-64

249. 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

250. Cicognani C, Malavolti M, Morselli-Labate AM, Sama C, Barbara L. Flutamide-induced toxic hepatitis. Potential utility of ursodeoxycholic acid administration in toxic hepatitis. Dig Dis Sci. 1996 Nov;41(11):2219-21. doi: 10.1007/BF02071403

251. Katsinelos P, Vasiliadis T, Xiarchos P, Patakiouta F, Christodoulou K, Pilpilidis I, Eugenidis N. Ursodeoxycholic acid (UDCA) for the treatment of amoxycillin-clavulanate potassium (Augmentin)-induced intra-hepatic cholestasis: report of two cases. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2000 Mar;12(3):365-8. doi: 10.1097/00042737-200012030-00017

252. Sánchez-Osorio M, Duarte-Rojo A, Martínez-Benítez B, Torre A, Uribe M. Anabolic-androgenic steroids and liver injury. Liver Int. 2008; 28(2): 278-82. doi: 10.1111/j.1478-3231.2007.01579.x[3] [4]

253. Aakash Shah, Nitesh Bassi, Shishirendu Parihar, Ishan Mittal et al. Steroid-responsive intractable pruritus in drug-induced liver injury: a case series. JCTR 2024, 10(1), 25–32;<https://doi.org/10.36922/jctr.00104>

254. Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел, Т. Г. Андриенко [и др.] Терапия проявлений гепатотоксичности при применении цефтриаксона у детей с патологией респираторного тракта // Современная педиатрия. – 2013. – № 1(49). – С. 60. – EDN TTLJFV

255. Борзакова, С. Н. Апоптоз лимфоцитов при лекарственно-индуцированных поражениях печени на фоне туберкулеза у детей / С. Н. Борзакова, В. А. Аксенова, А. Р. Рейзис // Доктор.Ру. – 2012. – № 9(77). – С. 67-73. – EDN PKHPYD

256. Борзакова, С. Н. Лекарственные поражения печени у детей с туберкулезом / С. Н. Борзакова, А. Р. Рейзис // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 1(125). – С. 49-53. – EDN WIUYDH

257.Курманова, Г. М. Эффекты урсодезоксихолевой кислоты при стандартной противовирусной терапии больных хроническим гепатитом с и в / Г. М. Курманова, К. Б. Курманова, Ш. С. Садыкова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 8(120). – С. 99-104. – EDN VVDJDH

258. Д. Н. Андреев, И. В. Маев, Д. Т. Дичева, Л. Г. Бектемирова. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в рамках минимизации гепатотоксичного потенциала эрадикационной терапии инфекции Helicobacter pylori / // Лечащий врач. – 2020. – № 4. – С. 51. – DOI 10.26295/OS.2020.78.94.009. – EDN VEXLCN

259. I. Shahramian, M. H. Mohammadi, A. Bazi, R. Mostafaei. 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. – Vol. 26, No. 1. – P. 25-31. – DOI 10.34172/PS.2019.62. – EDN NAPSUO

260. Mohammed Saif M, Farid SF, Khaleel SA, Sabry NA, El-Sayed MH. Hepatoprotective efficacy of ursodeoxycholic acid in pediatrics acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Hematol Oncol. 2012;29(7):627-632. doi:10.3109/08880018.2012.713083

261. Скрипник, І. М. Особливості профілактики уражень печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію у поєднанні з ожирінням / І. М. Скрипник, Г. С. Маслова // Украинский терапевтический журнал. – 2020. – No. 2(65). – P. 14-19. – DOI 10.30978/UTJ2020-2-14. – EDN PUUFHD

262. С. С. Леденцова, Н. И. Гуляев, А. В. Гордиенко [и др.] Меры профилактики возможных осложнений, вызываемых системными ретиноидами, при лечении акне в стандартных схемах / // Лечащий врач. – 2020. – № 6. – С. 85-88. – DOI 10.26295/OS.2020.30.33.015. – EDN RFCNAC

263. 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. doi:10.5152/tjg.2018.17521

264. Mato JM, Martínez-Chantar ML, Lu SC. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease. Ann Hepatol. 2013;12(2):183-189

265. Приходько В.А., Оковитый С.В. Хемопревентивный и противоопухолевый потенциал адеметионина при хронических заболеваниях печени. Терапия. 2024; 10(3): 125-136. doi: 10.18565/therapy.2024.3.125-136

266.Noureddin 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. doi: 10.4254/wjh.v12.i2.46

267. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. Chinese Medical Association Tuberculosis Branch. [Guidelines for diagnosis and management of drug-induced liver injury caused by anti-tuberculosis drugs (2024 version)]. 2024; 47(11): 1069-1090. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112147-20240614-00338

268. Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Зейналова П.А., Манзюк Л.В., Крейнина Ю.М., Кагония Л.М. Окончательные результаты проспективной многоцентровой программы p12-717 (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

269. Vincenzi B., Russo A., Terenzio A., Galvano A., Santini D., Vorini F., Antonelli-Incalzi R., Vespasiani-Gentilucci U., Tonini G. The use of SAMe in chemotherapy-induced liver injury. Crit Rev Oncol Hematol. 2018; 130: 70-77. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.06.019

270. Santini D, Vincenzi B, Massacesi C, Picardi A, Gentilucci UV, Esposito V, Liuzzi G, La Cesa A, Rocci L, Marcucci F, Montesarchio V, Groeger AM, Bonsignori M, Tonini G. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. Anticancer Res. 2003; 23(6D): 5173-5179

271. Ларионова В.Б., Снеговой А.В. Возможности коррекции лекарственной печеночной токсичности при лечении больных с опухолями системы крови. Онкогематология. 2020; 15(4): 65-81. doi: 10.17650/1818-8346-2020-15-4-65-81

272. 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>

273. 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. IJPSR. 2014; 5(12): 5163-5169. doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.5(12).5163-69

274.Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Зейналова П.А., Манзюк Л.В., Крейнина Ю.М., Кагония Л.М. Окончательные результаты проспективной многоцентровой программы p12-717 (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

275. Д. С. Суханов, М. В. Павлова, П. К. Яблонский, Т. И. Виноградова. Сравнительная эффективность клинического применения реамберина, ремаксола и адеметионина у больных туберкулёзом органов дыхания с лекарственными поражениями печени. Антибиотики и химиотерапия. – 2013. – Т. 58, № 1-2. – С. 13-18

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

277. Суханов, Д. С. Эффективность гепатопротекторного действия и оценка риска при использовании реамберина, ремаксола и адеметионина у больных туберкулезом органов дыхания с лекарственными поражениями печени // Терапевтический архив. – 2012. – Т. 84, № 11. – С. 26-29. – EDN PUMLPV

278. Д. С. Суханов, М. В. Павлова, Т. И. Виноградова. Клиническая эффективность инфузионных растворов на основе янтарной кислоты в терапии поражений печени, вызванных противотуберкулёзными препаратами // Туберкулез и болезни легких. – 2013б. – Т. 90, № 8. – С. 050-056. – EDN RKBVEB

279.Кляритская, И. Л. Тактика ведения пациентов с онкологическими заболеваниями и лекарственными поражениями печени / И. Л. Кляритская, Е. В. Максимова // Крымский терапевтический журнал. – 2013. – № 1(20). – С. 71-82. – EDN RUGJAR

280. И. Н. Скрыпник, А. С. Маслова. Роль S-адеметионина в сопроводительной терапии острых миелобластных лейкемий // Свiт медицини та бiологii. – 2019. – Т. 15, № 4(70). – С. 159-163. – DOI 10.26724/2079-8334-2019-4-70-159-163. – EDN ICVBPG

281. Скрипник, І. М. Вплив S-адеметіоніну на вміст аргініну і його метаболітів у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію на фоні хіміотерапії / І. М. Скрипник, Г. С. Маслова // Семейная медицина. – 2020. – No. 3(89). – P. 20-23. – DOI 10.30841/2307-5112.3.2020.211188. – EDN LUAAJV

282. Угрюмова, Е. В. Адеметионин в цитостатической терапии псориаза / Е. В. Угрюмова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 2. – С. 52-56. – EDN MTOWMF

283. 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. doi: 10.1517/14740338.2011.562888

284. 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. doi: 10.1007/s00520-010-1078-4

285. Benić MS, 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. Published 2022 Feb 2. doi:10.3389/fphar.2021.785790

286. 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. doi:10.3969/j.issn.1672-5069.2021.02.020

287. Osipova D, Kokoreva K, Lazebnik L, et al. Regression of Liver Steatosis Following Phosphatidylcholine Administration: A Review of Molecular and Metabolic Pathways Involved. Front Pharmacol. 2022; 13:797923. doi:10.3389/fphar.2022.797923

288. Lei X., Zhang J., Xu Q., Li J., Qian Y., Zhang J., Liu L., Zhong W., Wang Y., Han X., Tang J., Zeng M., Mao Y. 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. doi: 10.1177/03000605211039810

289. 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. doi: 10.1097/MD.0000000000036538

290. Пальгова Л.К., Борисова И.В., Жесткова Н.В., Тарасова М.А. Применение эссенциальных фосфолипидов в лечении лекарственных поражений печени при беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2017; 66(2): 14-23. doi: 10.17816/JOWD66214-23

291. Гараева К.Г. Динамика печёночных проб у беременных с гепатитом неинфекционного генеза при назначении адеметионина. Казанский мед. ж. 2020; 101 (2): 296–303. DOI: 10.17816/KMJ2020-296

292. Lei P., Cao L., Zhang H., Fu J., Wei X., Zhou F., Cheng J., Ming J., Lu H., Jiang T. Polyene phosphatidylcholine enhances the therapeutic response of oxaliplatin in gastric cancer through Nrf2/HMOX1 mediated ferroptosis. Transl Oncol. 2024; 43: 101911. doi: 10.1016/j.tranon.2024.101911

293. 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): 318-9. doi: 10.1111/j.1440-1819.1980.tb01551.x

294. Butterworth RF, Canbay A. Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic FattyLiver Disease. Dig Dis. 2019;37(1):63-68. doi:10.1159/000491429.

295. Canbay A, SowaJP. L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) as a Novel Approach for Therapy ofNon-alcoholic Fatty Liver Disease. Drugs. 2019;79(Suppl 1):39-44. doi:10.1007/s40265-018-1020-5

296. Максимова Е.В., Кляритская И.Л. Печеночная энцефалопатия, диагностика, дифференциальная диагностика и терапия при помощи орнитина. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 110–116. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000019

297. Ларионова В.Б., Горожанская Э.Г. Перспективы применения Гепа-Мерц (L-орнитин-L-аспартат) для профилактики и лечения лекарственного поражения печени. Эффективная фармакотерапия. Онкология, Гематология и Радиология. 2009; №3: 6-14

298. С.В. Оковитый и соавт. Резолюция экспертного совета «Орнитин в онкологической практике». Медицинский совет. 2025;19(8): 8-16.<https://doi.org/10.21518/ms2025-237>

299. Бриштель МВ. Применение препарата L-орнитина-­ L-аспартат (Гепа-­ Мерц) для терапии гепатотоксичности при лечении злокачественных новообразований. Медицинские новости. 2024;(3):68–70. https://www.mednovosti.by/­ journal.aspx?article=10089

300. 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. DOI: 10.30978/MG-2018-6-29

301. Д. Г. Слюндин, А. В. Алехнович, В. Б. Иванов [и др.]. Фармакологическая коррекция гипераммониемии при криминальных отравлениях клозапином// Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2010. – Т. 11. – С. 518-525. – EDN PISUXP

302. Ю. Н. Остапенко, В. Б. Иванов, А. В. Алехнович, А. С. Ливанов. Гипераммониемия при острых отравлениях психотропными средствами и возможность ее коррекции // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8, № 7. – С. 10-13. – EDN RGSARB

303. Scheller A, Jacob U, Keilhauer R, et al. Verbesserung der Zytostatikatoleranz durch Ornithinaspartat [Improvement of cytostatic tolerance by ornithine aspartate]. Der Bayrische Internist. 1998;(1):54-60

304. Солдатова ГС, Поспелова ТИ, Чечерина АА. Гипераммониемия у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Гематология и трансфузиология. 2022;67(2:Suppl 1):300-301

305. Мацишевская ИВ. 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

306. Оковитый С.В., Радько С.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени. Доктор.Ру. 2015; 12(113): 30-33

307. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Ч 2. Архивъ внутренней медицины. 2016; 6(3): 8-18. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-3-8-18

308.Оковитый С.В., Приходько В.А., Безбородкина Н.Н., Кудрявцев Б.Н. Гепатопротекторы: Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. – 240 с

309. Коломиец В.М., Коваленко А.Л., Таликова Е.В. Эффективность использования ремаксола в терапии сопровождения при запущенном туберкулёзе // Антибиотики и химиотерапия. – 2019. – Т. 64, № 5-6. – С. 44-48. – DOI 10.24411/0235-2990-2019-100030

310. Коломиец В.М., Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Павленко Е.П., Таликова Е.В. Некоторые особенности терапии современного коморбидного туберкулёза. Антибиотики и химиотерапия. 2022; 67(11-12): 46-50. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-11-12-46-50

311. Коломиец В.М., Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Павленко Е.П., Таликова Е.В. Эффективность сукцинатсодержащего препарата в терапии сопровождения при лечении коморбидного туберкулёза в условиях пенитенциарного учреждения. Антибиотики и химиотерапия. 2020; 65(9-10): 32-36. doi: 10.37489/0235-2990-2020-65-9-10-32-36

312. 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

313. Шевырева Е.В., Иванов А.К., Суханов Д.С., Мурзина А.А. Гепатопротекторная терапия ремаксолом у больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией в дневном стационаре противотуберкулёзного диспансера. Антибиотики и химиотерапия. 2012; 57(7-8): 31-37

314. Сас Е.И., Гриневич В.Б. Многокомпонентные инфузионные гепатопротекторы при лекарственном поражении печени. Медицинский совет. 2019; (3): 84-88. doi: 10.21518/2079-701X-2019-3-84-88

315. 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>

316.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

317. Д. А. Бондаренко, Д. В. Смирнов, Н. В. Симонова, В. А. Доровских. Опыт применения ремаксола при полихимиотерапии рака яичников / // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2020. – Т. 9, № 6. – С. 39-44. – DOI 10.17116/onkolog2020906139.

318. В. Г. Черенков, А. Б. Петров, Т. М. Васильева, М. М. Строженков. Возможности ремаксола для профилактики токсических гепатитов при химиотерапии онкологических больных / // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59, № 3. – С. 369-374

319. Е. И. Дрогомирецкая, А. П. Трашков, В. К. Балашов [и др.] Экспериментальный и клинический опыт применения Ремаксола как препарата сопровождения при противоопухолевом лечении / // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 25. – С. 34-41. – EDN XZDGRN

320. Конопацкова, О. М. Сопроводительная терапия при проведении полихимиотерапии колоректального рака / О. М. Конопацкова, С. В. Аверьянова // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 42-46

321. 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. doi: 10.30906/0869-2092-2013-76-5-18-22

322.Филиппова, Н. В. Применение ремаксола в качестве гепатопротектора при длительной психофармакотерапии / Н. В. Филиппова, Ю. Б. Барыльник, А. А. Шульдяков // Журнал неврологии и психиатрии им. C.C. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 4. – С. 43-46. – DOI 10.17116/jnevro201911901143

323.Д. С. Суханов, А. К. Иванов, М. Г. Романцов, А. Л. Коваленко. Лечение гепатотоксических осложнений противотуберкулезной терапии сукцинатсодержащими препаратами / // Российский медицинский журнал. – 2009. – № 6. – С. 22-25. – EDN LGKHOL

324. Е. В. Шевырева, А. К. Иванов, Д. С. Суханов, А. А. Мурзина. Гепатопротекторная терапия ремаксолом у больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией в дневном стационаре противотуберкулёзного диспансера / // Антибиотики и химиотерапия. – 2012. – Т. 57, № 7-8. – С. 31-37. – EDN SXFESV

325. М. И. Иванова, Г. Г. Матякин, В. М. Иванов [и др.] Возможности сопроводительной терапии злокачественных новообразований орофарингеальной области / // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2023. – Т. 12, № 5. – С. 34-38. – DOI 10.17116/onkolog20231205134. – EDN AEIYEG

326. Волчегорский, И. А. Влияние ремаксола на эффективность стандартного лечения больных инфильтративным туберкулезом легких / И. А. Волчегорский, П. Н. Новоселов, Э. В. Ушкарева // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 3. – С. 73-78. – DOI 10.17116/terarkh201688373-78. – EDN VOOOCJ

327. Г. Г. Матякин, В. М. Иванов, О. В. Иванова, М. М. Шейкин. Токсико-модифицирующее действие ремаксола при лечении местно-распространенного рака слизистой полости рта / // Стоматология. – 2013. – Т. 92, № 6. – С. 12-15. – EDN RTMOVV

328. С. В. Туманян, М. А. Верещак, И. А. Горошинская [и др.] Функциональное состояние печени и профилактика синдрома эндогенной интоксикации у онкогинекологических больных, оперированных в условиях мультимодальной анестезии / // Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). – 2022. – № 5. – С. 46-52. – DOI 10.17116/anaesthesiology202205146. – EDN TPNLOI

329. Zhao T, Mao L, Yu Z, 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. doi:10.1016/j.intimp.2020.107308.

330. Yao XM, Wang BL, 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

331. Bao X, Liu G. Bicyclol protects HepG2 cells against D-galactosamine-induced apoptosis; 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. doi:10.1186/s12885-016-2767-2.

332. Liu X, Zhao M, Mi J, et al. Protective Effect of Bicyclol on Anti-Tuberculosis Drug Induced Liver Injury in Rats. Molecules 2017; 22: 524.

333. 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 Apr;53(4):231-240. doi: 10.1080/00498254.2023.2222385

334. Li X, Zhou J, Chen S, Guan M, Wang Y, Zhao L, Ying H, Zhou Y. Role of bicyclol in preventing chemotherapeutic agent-induced liver injury in patients over 60 years of age with cancer. J Int Med Res. 2014 Aug;42(4):906-14. doi: 10.1177/0300060514527058.

335. Naiqiong W, Liansheng W, Zhanying H, et al. A Multicenter and Randomized Controlled Trial of Bicyclol in the Treatment of Statin-Induced Liver Injury. Med Sci Monit. 2017;23:5760-5766. Published 2017 Dec 4. doi:10.12659/msm.904090

336. Niu H, Sanabria-Cabrera J, Alvarez-Alvarez I, et al. Prevention and management of idiosyncratic drug-induced liver injury: Systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. Pharmacol Res. 2021;164:105404. doi:10.1016/j.phrs.2020.105404;

337. Chu NH, Li L, Zhang X, et al. 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. doi:10.5588/ijtld.14.0579

338. Du Y, Gu J, Yang Y, Chen Y, Wang Y, Mei Z, Li Y, Li L, Xue D, Wang X, Li D, Hu P, Nie W, Chu N. Efficacy and safety of bicyclol for treating patients with antituberculosis drug-induced liver injury. Int J Tuberc Lung Dis. 2024 Jan 1;28(1):6-12. doi: 10.5588/ijtld.23.0038. PMID: 38178298

339.Wang X., Zhao S., Wang Q., Ma A. (2018). Protective Effect of Bicyclol on Anti-tuberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity: a Meta-Analysis. Chin. J. Dis. Control. Prev. 22 (04), 390–395. 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2018.04.016

340. Tang J., Gu J., Chu N., Chen Y., Wang Y., Xue D., Xie Q., Li L., Mei Z., Wang X., Li J., Chen J., Li Y., Yang C., Wang Y., Shang J., Xie W., Hu P., Li D., Zhao L., Lan P., Wang C., Chen C., Mao Y. 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. doi: 10.1111/liv.15290

341. Приходько ВА, Оковитый СВ. Возможности применения морфолиния тиазотата в качестве средства фармакотерапии состояний гепатокардиального континуума. Медицинский совет. 2024;18(23):94–103. /doi: 10.21518/ms2024-517

342. Bielenichev IF, Maslennikov SO, Dobrelia NV, Khromov OS, Holovakha ML, Ryzhenko VP 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.

343.Popazova O, Belenichev I, Bukhtiyarova N, Ryzhenko V, Oksenych 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>

344. Маевская М.В., Оковитый С.В., Приходько В.А. Морфолиния тиазотат в лечении заболеваний печени и сочетанном поражении печени и сердечно-сосудистой системы (описательный обзор). В печати. doi: 10.21518/ms2025-211

345. Гречканев ГО, Чурикова МС. 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

346. Шовкун ЛА, Кампос ЕД, Романцева НЭ. Гепатопротекторные и антиоксидантные эффекты тиотриазолина при лечении больных туберкулезом легких. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2013;(2):72–78

347. Кольцов АВ, Тыренко ВВ. Кардиопротективное действие тиотриазолина у онкологических пациентов. Российский кардиологический журнал. 2023;28(1):5304.<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5304>

348. Топчий НВ, Топорков АС. Возможности применения Тиотриазолина в качестве средства метаболической терапии. РМЖ. 2015;23(15):890–894; Кольцов АВ, Тыренко ВВ. Кардиопротективное действие тиотриазолина у онкологических пациентов. Российский кардиологический журнал. 2023;28(1):5304.<https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5304>

349. 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 // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2025. – Т. 103, No 2. – С. 13–21.<http://doi.org/10.58838/2075-1230-2025-103-2-13-21>

350. Оковитый СВ, Райхельсон КЛ, Приходько ВА. 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>

351. Скрипник, І. М. Особливості профілактики уражень печінки у хворих на гостру лімфобластну лейкемію у поєднанні з ожирінням / І. М. Скрипник, Г. С. Маслова // Украинский терапевтический журнал. – 2020. – No. 2(65). – P. 14-19. – DOI 10.30978/UTJ2020-2-14

352. 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. doi:10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2017.12.007

353. 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. doi: 10.1159/000322298

354. 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. doi: 10.1186/s13256-020-02541-3]

355. 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. doi:10.3969/j.issn.1672-5069.2020.05.016

356. 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(02): 227–230. doi:10.3969/j.issn.1672-5069.2020.02.020

357. 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. doi:10.5152/tjg.2018.17521

358. Stirnimann G., Robles-Díaz M. Role of Corticosteroids in Drug-Induced Liver Injury. A Systematic Review. Front Pharmacol. 2022; 13: 820724. doi: 10.3389/fphar.2022.820724

359. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2015; 63(4): 971-1004. doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.030

360. 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. doi: 10.1002/hep4.1959

361. 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. doi:10.1016/j.steroids.2017.11.005.

362. Panettieri RA, 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. doi:10.1016/j.tips.2018.11.002

363. Karkhanis J., Verna E.C., Chang M.S., Stravitz R.T., Schilsky M., Lee W.M., Brown R.S.; Acute Liver Failure Study Group. Steroid use in acute liver failure. Hepatology. 2014; 59(2): 612-621. doi: 10.1002/hep.26678

364. Song F.-J., Liu H.-L., Sun Y., Xu T.-J., Li D.-Z., Wang H.-B., Xin S.-J., Wang Y.-D., Cheng G., Lau G., Lv S., You S.-L., Zhu B. Prednisolone therapy accelerates recovery of severe drug-induced liver injury: A prospective, randomized controlled study. iLIVER; 2023, 2(3): 156-162

365. Niu H., Ma J., Medina-Caliz I., Robles-Diaz M., Bonilla-Toyos E., Ghabril M., Lucena M.I., Alvarez-Alvarez I., Andrade R.J. 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. doi: 10.1111/apt.17373

366. 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. doi: 10.3389/fphar.2022.820724

367. Hu P.F., Wang P.Q., Chen H., Hu X.F., Xie Q.P., Shi J., Lin L., Xie W.F. Beneficial effect of corticosteroids for patients with severe drug-induced liver injury. J Dig Dis. 2016; 17(9): 618-627. doi: 10.1111/1751-2980.12383

368. Mack C.L., Adams D., Assis D.N., Kerkar N., Manns M.P., Mayo M.J., Vierling J.M., Alsawas M., Murad M.H., Czaja A.J. 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. doi: 10.1002/hep.31065

369. Wang Q, Huang A, Wang JB, Zou Z. Chronic Drug-Induced Liver Injury: Updates and Future Challenges. Front Pharmacol. 2021; 12: 627133. doi: 10.3389/fphar.2021.627133

370. Peeraphatdit TB, Wang J, Odenwald MA, Hu S, Hart J, Charlton MR. Hepatotoxicity From Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Management Recommendation. Hepatology. 2020 Jul;72(1):315-329. doi: 10.1002/hep.31227

371. Schneider B.J., Naidoo J., Santomasso B.D., Lacchetti C., Adkins S., Anadkat M., Atkins M.B., Brassil K.J., Caterino J.M., Chau I., Davies M.J., Ernstoff M.S., Fecher L., Ghosh M., Jaiyesimi I., Mammen J.S., Naing A., Nastoupil L.J., Phillips T., Porter L.D., Reichner C.A., Seigel C., Song J.M., Spira A., Suarez-Almazor M., Swami U., Thompson J.A., Vikas P., Wang Y., Weber J.S., Funchain P., Bollin K. 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. doi: 10.1200/JCO.21.01440

372. 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. doi: 10.1053/j.gastro.2020.08.063]

373. Li M., Wong D., Vogel A.S., Sack J.S., Rahma O.E., Hodi F.S., Zucker S.D., Grover S. Effect of corticosteroid dosing on outcomes in high-grade immune checkpoint inhibitor hepatitis. Hepatology. 2022; 75(3): 531-540. doi: 10.1002/hep.32215

374. 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. doi: 10.3389/fphar.2021.786174

375. De Martin E., Michot J.M., Papouin B., Champiat S., Mateus C., Lambotte O., Roche B., Antonini T.M., Coilly A., Laghouati S., Robert C., Marabelle A., Guettier C., Samuel D. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. J Hepatol. 2018; 68(6): 1181-1190. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.033

376. Gauci M.L., Baroudjian B., Zeboulon C., Pages C., Poté N., Roux O., Bouattour M., Lebbé C; PATIO group. Immune-related hepatitis with immunotherapy: Are corticosteroids always needed? J Hepatol. 2018; 69(2): 548-550. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.034

377. Haanen J., Obeid M., Spain L., Carbonnel F., Wang Y., Robert C., Lyon A.R., Wick W., Kostine M., Peters S., Jordan K., Larkin J.; ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022; 33(12): 1217-1238. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.001

378. Omori G., Takada K., Murase K., Hayasaka N., Nakamura H., Iyama S., Ohnuma H., Miyanishi K., Fukuta F., Tanaka T., Masumori N., Kato J. 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. doi: 10.1002/ccr3.3597

379. 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. doi: 10.1684/ejd.2017.2973

380. Cheung V., Gupta T., Payne M., Middleton M.R., Collier J.D., Simmons A., Klenerman P., Brain O., Cobbold J.F. Immunotherapy-related hepatitis: real-world experience from a tertiary centre. Frontline Gastroenterol. 2019; 10(4): 364-371. doi: 10.1136/flgastro-2018-101146

381. 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. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.020.; EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. J Hepatol. 2019 Jun;70(6):1222-1261. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.014

382. Hountondji L, Faure S, Palassin P, Pageaux GP, Maria ATJ, Meunier L. Ursodeoxycholic Acid Alone Is Effective and Safe to Treat Cholestatic Checkpoint Inhibitor-Induced Liver Injury. Liver Int. 2025; 45(5): e70073. doi: 10.1111/liv.70073

383. 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. doi: 10.1016/j.jaip.2022.02.004

384. Wei B.M., Fox L.P., Kaffenberger B.H., Korman A.M., Micheletti R.G., Mostaghimi A., Noe M.H., Rosenbach M., Shinkai K., Kwah J.H., Phillips E.J., Bolognia J.L., Damsky W., Nelson C.A. 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. doi: 10.1016/j.jaad.2023.02.073

385. 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):721-8. doi: 10.1016/j.jaad.2012.10.017

386. 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 Dec;40(8):851-9. doi: 10.1111/ced.12682

387. 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. doi: 10.1016/j.alit.2019.03.006

388. 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; 2018: bcr2018225528. doi: 10.1136/bcr-2018-225528

389. 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. doi: 10.4103/0019-5154.91850

390. 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. doi: 10.1007/s12328-020-01178-5

391. Takinami M., Ono A., Kawabata T., Mamesaya N., Kobayashi H., Omori S., Wakuda K., Kenmotsu H., Naito T., Murakami H., Endo M., Kiyohara Y., Yasui H., Niwakawa M., Takahashi T. Comparison of clinical features between immune-related sclerosing cholangitis and hepatitis. Invest New Drugs. 2021; 39(6): 1716-1723. doi: 10.1007/s10637-021-01136-z

392. Stein S., Henze L., Poch T., Carambia A., Krech T., Preti M., Schuran F.A., Reich M., Keitel V., Fiorotto R., Strazzabosco M., Fischer L., Li J., Müller L.M., Wagner J., Gagliani N., Herkel J., Schwinge D., Schramm C. IL-17A/F enable cholangiocytes to restrict T cell-driven experimental cholangitis by upregulating PD-L1 expression. J Hepatol. 2021; 74(4): 919-930. doi: 10.1016/j.jhep.2020.10.035

393. 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): 116-11

394. 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. doi: 10.1186/s12876-018-0869-9

395. Sousa-Pimenta M, Martins Â, Estevinho LM, 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. doi: 10.3390/jcm13226917

396. 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. doi: 10.1007/s40261-022-01140-y

397. Miller MJ, Fontana RJ. Acute liver failure: Do we have a consensus regarding management? Liver Transpl. 2024; 30(12): 1209-1211. doi: 10.1097/LVT.0000000000000464

398. Fontana R.J., Bari K. Acute liver failure. In: Schiff ER, Maddrey WC, Reddy KR, editors. Schiff`s diseases of the liver. John Wiley & Sons; 2017. p.411–431

399. Stravitz RT, Fontana RJ, Karvellas C, Durkalski V, McGuire B, Rule JA, Tujios S, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group. Future directions in acute liver failure. Hepatology. 2023; 78(4): 1266-1289. doi: 10.1097/HEP.0000000000000458

400.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. doi: 10.5114/pg.2021.107797

401. Moosa M.S., Maartens G., Gunter H., Allie S., Chughlay M.F., Setshedi M., Wasserman S., Stead D.F., Hickman N., Stewart A., Sonderup M., Spearman C.W., Cohen K. 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. doi: 10.1093/cid/ciaa1255

402. Hu PF, Xie WF. Corticosteroid therapy in drug-induced liver injury: Pros and cons. J Dig Dis. 2019; 20(3): 122-126. doi: 10.1111/1751-2980.12697

403. Yue-cheng Yu, Yi-min Mao et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. Hepatol Int (2017) 11:221–241. DOI 10.1007/s12072– 017–9793–2.

404. European Association for the Study of the Liver. “EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation.” Journal of hepatology vol. 81,6 (2024): 1040-1086. doi:10.1016/j.jhep.2024.07.032

405. World Health Organization (WHO). The Use of the WHO-UMC System for Standardised Case Causality Assessment. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring (Uppsala Monitoring Centre, UMC), Database 2000 [Электронный ресурс]. – Режимдоступа: https://www. who-umc.org/media/2768/standardised-case-causality-assessment.pdf

406. Ganger, Daniel R et al. “Acute Liver Failure of Indeterminate Etiology: A Comprehensive Systematic Approach by An Expert Committee to Establish Causality.” The American journal of gastroenterology vol. 113,9 (2018): 1319. doi:10.1038/s41395-018-0160-2

407. Germani, Giacomo et al. “Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database.” Journal of hepatology vol. 57,2 (2012): 288-96. doi:10.1016/j.jhep.2012.03.017

408. Ozturk, Nazli Begum et al. “A Comprehensive Review of the Diagnosis and Management of Acute Liver Failure.” Journal of clinical medicine vol. 12,23 7451. 30 Nov. 2023, doi:10.3390/jcm12237451

409. Reuben A. et al. Outcomes in adults with acute liver failure between 1998 and 2013: an observational cohort study //Annals of internal medicine. – 2016. – Т. 164. – №. 11. – С. 724- 732. 3B

410. Галимова С. Ф. Лекарственные поражения печени (часть 1) // Трансплантология. 2011.№ 1, С. 13–21

411. Rao A, Rule JA, Hameed B, et al. Secular trends in severe idiosyncratic drug-induced liver injury in North America: an update from the ALFSG Registry. Am J Gastroenterol 2022; 117:617–626

412. Fontana, Robert J et al. “The Evolving Profile of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury.” Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association vol. 21,8 (2023): 2088-2099. doi:10.1016/j.cgh.2022.12.040

413.European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines Panel. Wendon J., Cordoba J., Dhawan A., Larsen F.S., Manns M., Nevens F., Samuel D., Simpson K.J., et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. J. Hepatol. 2017;66:1047–1081. doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.003.

414. Bernal W., Wendon J. Acute Liver Failure. N. Engl. J. Med. 2013;369:2525–2534. doi: 10.1056/NEJMra1208937.

415. Dawwas M.F., Gimson A.E., Lewsey J.D., Copley L.P., Van der Meulen J.H.P., on behalf of the UK and Ireland Liver Transplant Audit Survival after liver transplantation in the United Kingdom and Ireland compared with the United States. Gut. 2007;56:1606–1613. doi: 10.1136/gut.2006.111369

416. Ozturk NB, Bartosek N, Toruner MD, Mumtaz A, Simsek C, Dao D, Saberi B, Gurakar A. Approach to Liver Transplantation: Is There a Difference between East and West? J Clin Med. 2024 Mar 25;13(7):1890. doi: 10.3390/jcm13071890. PMID: 38610655; PMCID: PMC11012910.

417. Abaalkhail FA, Al Sebayel MI, Shagrani MA, O'Hali WA, Almasri NM, Alalwan AA, Alghamdi MY, Al-Bahili H, AlQahtani MS, Alabbad SI, Al-Hamoudi WK, Alqahtani SA. Clinical Practice Guidelines for Liver Transplantation in Saudi Arabia. Saudi Med J. 2021 Sep;42(9):927-968. doi: 10.15537/smj.2021.42.9.20210126. PMID: 34470833; PMCID: PMC9280503

418. Devarbhavi H, Patil M, Reddy VV, 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 Jul;38(7):1322-1329. doi: 10.1111/liv.13662.

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. DOI: 10.1097/MD.0000000000029629.

420. Lubarska M., Hałasiński P., Hryhorowicz S., Mahadea D.S., Łykowska-Szuber L., Eder P., Dobrowolska A., Krela-Kaźmierczak I. Liver Dangers of Herbal Products: A Case Report of Ashwagandha-Induced Liver Injury. Int J Environ Res Public Health. 2023; 20(5): 3921. DOI: 10.3390/ijerph20053921

421.Aydemir S, Ustundag Y, Bayraktaroglu T, Tekin IO, Peksoy I, Unal AU. Fulminant hepatic failure associated with propylthiouracil: a case report with treatment emphasis on the use of plasmapheresis. J Clin Apher. 2005 Dec;20(4):235-8. doi: 10.1002/jca.20063. PMID: 16206173.

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. DOI: 10.3748/wjg.v26.i2.219

423.Liu CT, Chen TH, Cheng CY. Successful treatment of drug-induced acute liver failure with high-volume plasma exchange. J Clin Apher. 2013 Dec;28(6):430-4. doi: 10.1002/jca.21291. Epub 2013 Aug 7. PMID: 23922237.

424. Rong J, Xie Z, Chen E, Ma S, Zhang S, Zhao Y, Xu X, Li L. Fructus Psoraleae-Induced Severe Liver Injury and Treatment With Two Artificial Liver Support Systems: A Case Series Study. Ther Apher Dial. 2020 Jun;24(3):324-332. doi: 10.1111/1744-9987.13438. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31577858.

425. Sachan D., Verghese J., Saha S., Ilankumaran K., Rela M. (2017). Role of Therapeutic Plasma Exchange (TPE) in Patients with Drug Induced Liver Injury. Vox Sang 112. 10.1111/vox.12530

426. Singh KA, Kumar SE, Zachariah UG, Daniel D, David V, Subramani K, Pichamuthu K, Jacob E, Kodiatte TA, Eapen CE, Goel A. 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 Mar-Apr;14(2):101303. doi: 10.1016/j.jceh.2023.11.003. Epub 2023 Nov 7. PMID: 38076447; PMCID: PMC10698001.

427. Гепатотропная терапия при лекарственных поражениях печени (совещание экспертов) / С.В. Оковитый, К.Л. Райхельсон, В.А. Ахмедов, Л.Г. Вологжанина, О.А. Гладков, В.Р. Гречишникова, Т.А. Деева, А.И. Долгушина, М.С. Жаркова, И.В. Козлова, Э.А. Кондрашина, М.В. Маевская, Н.В. Марченко, Е.В. Пазенко, И.Ю. Пирогова, В.А. Приходько, М.К. Прашнова, Л.В. Тарасова, И.Б. Хлынов, О.В. Хлынова // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 3. – С. 58–74. DOI: 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. Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20240614-00338. PMID: 39497389

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. / Kutepov D.E., Pasechnik I.N., Boyarintsev V.V. Extracorporeal methods of detoxification in patients with liver failure: thirty years later. Kremlin Medicine. Clinical Bulletin. 2024; 2: 110–116

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. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000752

431. Stüben BO, Hoyer DP, Radunz S, Saner F, Schmidt H, Baba HA, Treckmann JW, Mazilescu LI. Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury in a Healthy Patient following PCSK9-Inhibitor Injection. Case Reports Hepatol. 2024 Jan 11;2024:5556907. doi: 10.1155/2024/5556907. PMID: 38249623; PMCID: PMC10796182.

432. Mertens JE, Bömmer MTC, Regier MB, Gabriëls G, Pavenstädt H, Grünewald I, Horvath J, Trebicka J, Schmidt H, Schlevogt B. Liver Injury after Selective Androgen Receptor Modulator Intake: A Case Report and Review of the Literature. Z Gastroenterol. 2024 Jun;62(6):935-943. English. doi: 10.1055/a-2165-6323. Epub 2023 Oct 23. PMID: 37871633.

433. Díaz FC, Sáez-González E, Benlloch S, Álvarez-Sotomayor D, Conde I, Polo B, García M, Rodríguez M, Prieto M. Albumin dialysis with MARS for the treatment of anabolic steroid-induced cholestasis. Ann Hepatol. 2016 Nov-Dec 2016;15(6):939-943. doi: 10.5604/16652681.1222114. PMID: 27740530.

434. Bellmann R, Feistritzer C, Zoller H, Graziadei IW, Schwaighofer H, Propst A, Wiedermann CJ, Joannidis M. Treatment of intractable pruritus in drug induced cholestasis with albumin dialysis: a report of two cases. ASAIO J. 2004 Jul-Aug;50(4):387-91. doi: 10.1097/01.mat.0000132552.58214.00. PMID: 15307554.

435. Dina Halegoua-DeMarzio Victor J. Navarro Challenges in herbal-induced liver injury identification and prevention Liver International. 2025;45:e16071 DOI: 10.1111/liv.16071

436. Regev A, Avigan MI, Kiazand A, et al. Best practices for detection, assessment and management of suspected immune-mediated liver injury caused by immune checkpoint inhibitors during drug development. J Autoimmun 2020;114:102514

437. FDA Guidance for Industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. FDA: Silver Spring, MD, 2019; Papay JI, Clines D, Rafi R, et al. Drug-induced liver injury following positive drug rechallenge. Regul Toxicol Pharmacol 2009;54(1):84–90

438. Cajanding RJM. MDMA-associated liver toxicity: Pathophysiology, management, and current state of knowledge. AACN Adv Crit Care 2019;30(3):232–48

439. Weber S, Gerbes AL. Update on herbal and dietary supplement-induced liver injury: current gaps and future directions. Hepatobiliary Surg Nutr. 2023 Oct 1;12(5):752-755. doi: 10.21037/hbsn-23-329

440. Ye J-H, Ho Y-F, On AWF, et al. Trends in reporting drug-associated liver injuries in Taiwan: a focus on amiodarone. Int J Clin Pharm. 2018;40:911–920

441. 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:e49–e58

442. Björnsson ES, Andrade RJ. Long-term sequelae of drug-induced liver injury. J Hepatol. 2022 Feb;76(2):435-445. doi: 10.1016/j.jhep.2021.10.011

443.Cheng HS, Rademaker M. Monitoring methotrexate-induced liver fibrosis in patients with psoriasis: utility of transient elastography. Psoriasis (Auckl). 2018 May 9;8:21-29. doi: 10.2147/PTT.S141629

444.Neri S., Signorelli S. Role of Ademetionine (S-Adenosylmethionine) in Cyclosporine-Induced Cholestasis. Clin Drug Invest 2002; 22: 3: 191—195. DOI: [10.2165/00044011-200222030-00006](http://dx.doi.org/10.2165/00044011-200222030-00006)

445. 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

446.Akkahadsee, P., Sawangjit, R., Phumart, P. et al. Systematic review and network meta-analysis of efficacy and safety of interventions for preventing anti-tuberculosis drug induced liver injury. Sci Rep 13, 19880 (2023).<https://doi.org/10.1038/s41598-023-46565-3>

447. [Shih-Lung Cheng](https://publications.ersnet.org/search?query=&f%5B0%5D=author%3AShih-Lung%20Cheng) Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. European Respiratory Journal 2016 48(suppl 60): PA2716; DOI:<https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2016.PA2716>

448.Chen S, Guan M, Wang Y, Zhao L, Ying H, Zhou Y.Role of bicyclol in preventing chemotherapeutic agent-induced liver injury in patients over 60 years of age with cancer. //J Int Med Res. 2014 Aug;42(4):906-14. doi: 10.1177/0300060514527058

449. 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 Medicine. 2017;12:62-69

450. Kojima M., Kamoi K., Ukimura O., Fujito A., Nakao M., Tanaka S., Miyashita H., Iwamoto N., Ohe H., Kitamori T., Date S., Kitamura K., Araki H., Aoki T., Imada N., Takada H., Imaide Y., Mikami K., Uchida M., Saitoh M., Miki T. 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. doi: 10.1046/j.1442-2042.2002.00412.x

451. А. В. Гордиенко, Л. С. Орешко, Н. И. Гуляев, Н. П. Гаврилова, П. В. Селиверстов, С. С. Леденцова. Меры профилактики возможных осложнений, вызываемых системными ретиноидами, при лечении акне в стандартных схемах. Лечащий врач. – 2020. – № 6. – С. 85-88. – DOI 10.26295/OS.2020.30.33.015

452.Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лерман О.В., Невзорова В.А., Резник И.И., Шавкута Г.В., Яхонтов Д.А. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с помощью урсодеоксихолевой кислоты // Терапевтический архив. - 2014. - Т. 86. - №12. - C. 48-52.

453.Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маевская М.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Жаркова М.С., Гречишникова В.Р., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Ардатская М.Д., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Богомолов П.О., Бредер В.В., Винницкая Е.В., Гейвандова Н.И., Голованова Е.В., Гриневич В.Б., Дощицин В.Л., Дудинская Е.Н., Ершова Е.В., Кодзоева Х.Б., Козлова И.В., Комшилова К.А., Конев Ю.В., Корочанская Н.В., Котовская Ю.В., Кравчук Ю.А., Лоранская И.Д., Маев И.В., Мартынов А.И., Мехтиев С.Н., Мишина Е.Е., Надинская М.Ю., Никитин И.Г., Осипенко М.Ф., Остроумова О.Д., Павлов Ч.С., Погосова Н.В., Радченко В.Г., Ройтберг Г.Е., Сайфутдинов Р.Г., Самсонов А.А., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Тарасова Л.В., Тарзиманова А.И., Ткачева О.Н., Ткаченко Е.И., Трошина Е.А., Туркина С.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Хлынова О.В., Цыганова Ю.В., Шамхалова М.Ш., Шархун О.О., Шестакова М.В. 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 Sep;81(3):492-542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031

455. García DS, Saturansky EI, Poncino D, Martínez-Artola Y, Rosenberg S, Abritta G, Ascimani-Peña C, Cravero A. "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 Sep-Oct;18(5):765-769. doi: 10.1016/j.aohep.2019.01.011.

456. Shea B, Swinden MV, Tanjong Ghogomu E, Ortiz Z, Katchamart W, Rader T, Bombardier C, Wells GA, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31;2013(5):CD000951. doi: 10.1002/14651858.CD000951.pub2

457. Клинические рекомендации: Алкогольная болезнь печени. 2024 год. Рубрикатор клинических рекомендаций [Электронный ресурс]. Министерство здравоохранения РФ. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/711_2> (дата обращения: 30.06.2025).

458. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; [дата публикации неизвестна]. URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548715/#:~:text=Description.,Drugs](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548715/#:%7E:text=Description.,Drugs) (дата обращения: 30.06.2025).

459. Клинические рекомендации: Цирроз печени. 2021 год. Рубрикатор клинических рекомендаций [Электронный ресурс]. Министерство здравоохранения РФ. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/715_1> (дата обращения: 30.06.2025).

460. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств". [Электронный ресурс]. URL: <http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/> (дата обращения: 30.06.2025).

461. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации". [Электронный ресурс]. URL: <http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/> (дата обращения: 30.06.2025).

462. 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 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_141611/> (дата обращения: 30.06.2025).

**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. 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. 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). 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. Конфликт интересов отсутствует.

**Оковитый Сергей Владимирович —** доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 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. 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). Конфликт интересов отсутствует.

**Гладков Олег Александрович** **—**  доктор медицинских наук, профессор, директор Медицинского центра «Эвимед», главный внештатный специалист по химиотерапии Челябинской области. 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). 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). Конфликт интересов отсутствует.

**Рабочая группа:**

**Алексеенко Сергей Алексеевич** **—** доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ДВГМУ). Конфликт интересов отсутствует.

**Ахмедов Вадим Адильевич —** доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский универсистет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ОМГМУ). Конфликт интересов отсутствует.

**Бакулин Игорь Геннадьевич** **—** доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса, ФГБОУ ВО ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 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. 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. 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. 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). 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). Конфликт интересов отсутствует.

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

**Лазебник Леонид Борисович —** доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Конфликт интересов отсутствует.

**Маев Игорь Вениаминович —** академик РАН, доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 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». 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). Конфликт интересов отсутствует.

**Новик Алексей Викторович** — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, врач-онколог, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Осипенко Марина Федоровна** —доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 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. Конфликт интересов отсутствует.

**Пирогова Ирина Юрьевна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей врачебной практики ФГАОУ ВО «РУДН 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. 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. 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 «ЧГУ им И.Н. Ульянова». Конфликт интересов отсутствует.

**Тихонова Татьяна Андреевна** —кандидат медицинских наук,доцент кафедрытерапии, 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,ассистенткафедры 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). Конфликт интересов отсутствует.

**Хлынов Игорь Борисович** —доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской теарпии и гериатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный университет». Министерства здравоохранения Российской Федерации (УГМУ. 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 применяющимся в настоящее время алгоритмами оценки тяжести заболевания, прогноза и лечения.

**Целевая аудитория данных клинических рекомендации**

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.

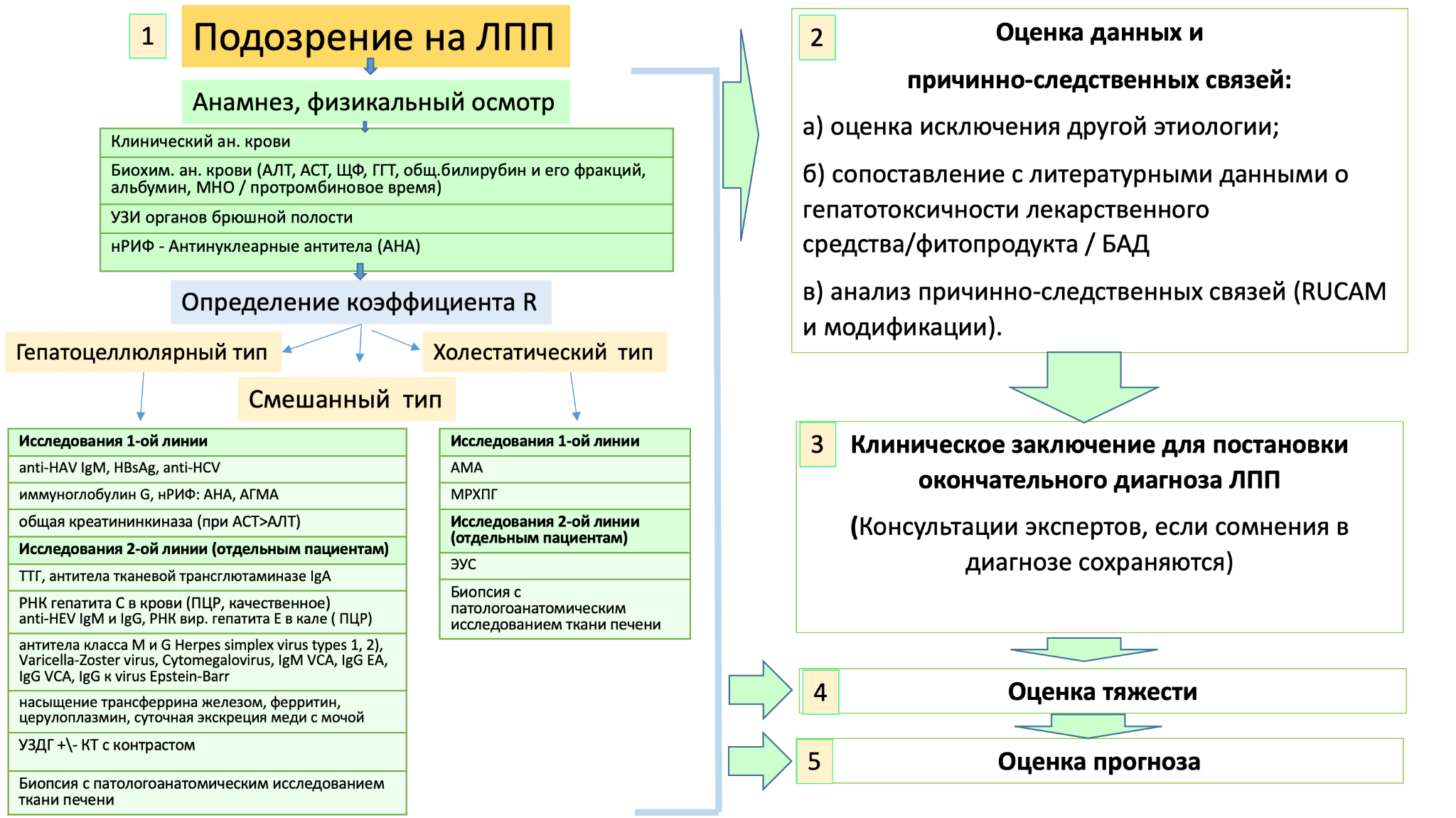
**Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

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».

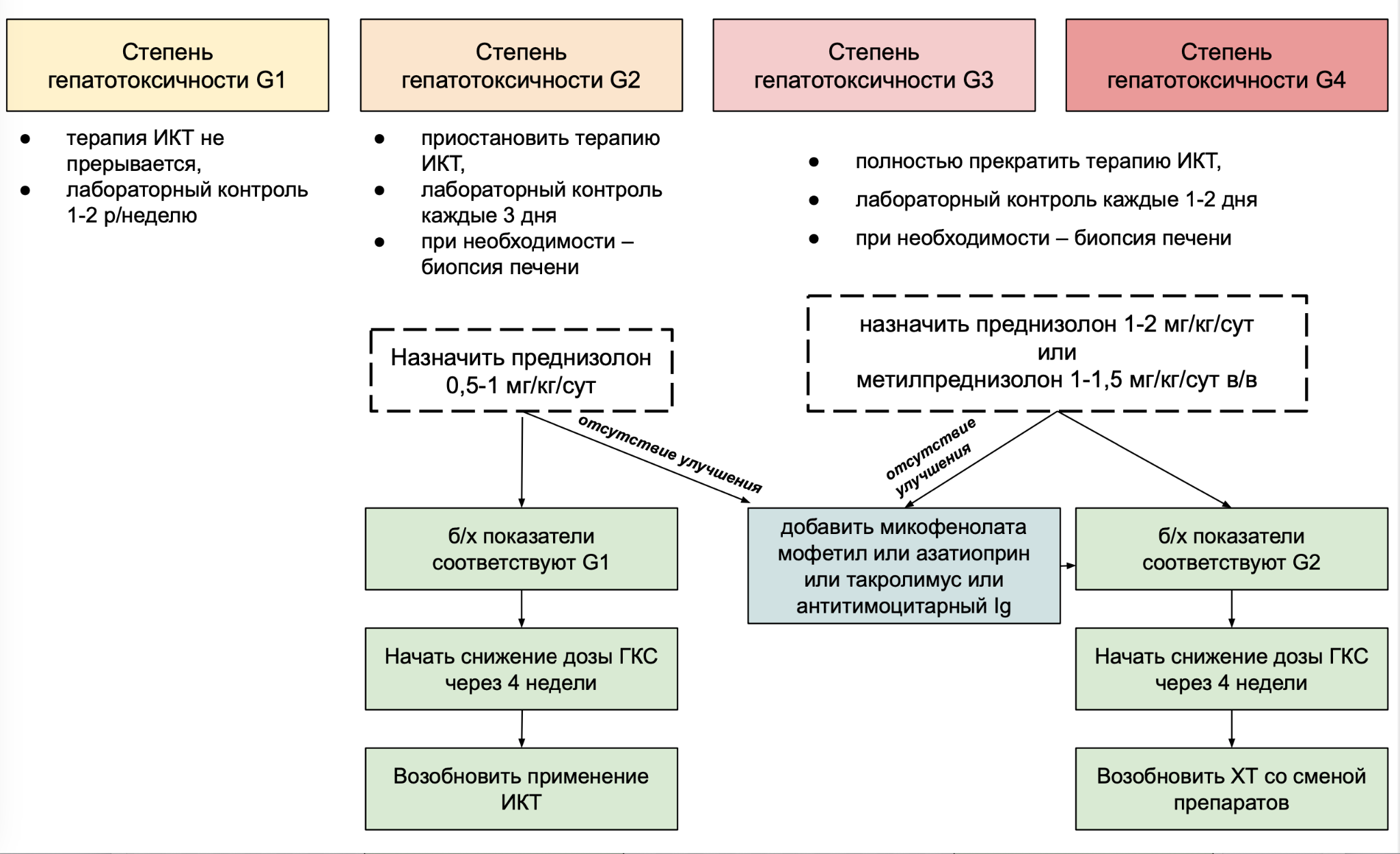
**Приложение Б**

**Рисунок 1. Алгоритм действий при подозрении на ЛПП**



*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 допплерография, КТ – компьютерная томография.*

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

*ГКС – глюкокортикостероиды, 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 БАДов, 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** [144].

Шкала RUCAM представляет собой структурированный диагностический подход, который используется для количественной оценки причинно-следственной связи в случаях предполагаемого ЛПП, учитывает клинические и биохимические данные, оценку вероятности других заболеваний печени и пробу с повторным назначением препарата.

**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:  ● 5–90 (повторное назначение: 1–15 дней);  ● <5 или >90 (повторное назначение: >15 дней).  Альтернативно: время начала от прекращения ЛП/РС;  ● ≤15 дней (исключение для медленно метаболизирующихся веществ: >15 дней). | +2  +1      +1 |
| 2. Изменение уровня АЛТ после прекращения приема ЛП/РС.  Процент различий между пиком АЛТ и верхней границы нормы (ВГН):  ● снижение ≥50 % за 8 дней;  ● снижение ≥50 % за 30 дней;  ● нет данных или дальнейшее использование ЛП/РС;  ● снижение ≥50 % после 30 дней;  ● снижение <50 % после 30 дней или повторное повышение. | +3  +2  0  0  -2 |
| 3. Факторы риска:  ● употребление алкоголя (текущее, в алкогольных единицах в день, >2 для женщин, >3 для мужчин);  ● употребление алкоголя (текущее в алкогольных единицах в день: ≤2 для женщин, ≤3 для мужчин);  ● возраст ≥55 лет;  ● возраст <55 лет. | +1    0    +1  0 |
| 4. Сопутствующие ЛП/РС:  ● нет или нет данных;  ● сопутствующий прием ЛП/РС, не связанный с началом реакции;  ● сопутствующий прием ЛП/РС, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП;  ● 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;  ● сопутствующий прием ЛП/РС с доказанной ролью в этом случае (положительная реакция на повторное назначение или подтверждение тестами). | 0  0  -1    -2      -3 |
| 5. Поиск альтернативных причин.  Группа I (7 причин):  ● инфекция вирусом гепатита А (НAV): 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 E: анти-HEV-IgM, анти-HEV-IgG, HEV-РНК;  ● ультразвуковое исследование/ цветное доплеровское ультразвуковое исследование сосудов печени / эндосонография / компьютерная томография / магнитно-резонансная томография гепатобилиарной системы;  ● алкоголизм (AСT/AЛT ≥ 2);  ● острый недавний случай гипотензии (в особенности при наличии заболевания сердца, как основного заболевания).  Группа II (5 причин):  ● осложнения основного заболевания (-ий), таких как сепсис, метастатическая злокачественная опухоль печени, аутоиммунный гепатит, хронический гепатит В или С, первичный билиарный холангит или склерозирующий холангит, генетические заболевания печени;  ● инфекция, обнаруживаемая с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и изменения титра антител:  o цитомегаловирус (анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG);  o вирус Эпштейна — Барр (анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG);  o вирус простого герпеса (анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG);  o вирус Varicella zoster (ветряной оспы) — VZV (анти-VZV-IgM, анти-VZV-IgG).  Оценка групп I и II:  ● все причины из групп I и II обоснованно исключены;  ● обоснованно исключены 7 причин из группы I;  ● обоснованно исключены 6 или 5 причин из группы I;  ● обоснованно исключены менее чем 5 причин из группы I;  ● альтернативная причина высоковероятна. | +2  +1  0  -2  -3 |
| 6. Предшествующая гепатотоксичность ЛП/РС:  ● реакция маркирована в инструкции к продукту;  ● реакция опубликована, но не маркирована в инструкции;  ● реакция неизвестна. | +2  +1  0 |
| 7. Ответ на непреднамеренное повторное воздействие  ● двукратное увеличение АЛТ после приема только одного ЛП/РС, при условии, что AЛT < 5 ВГН перед повторным воздействием;  ● двукратное увеличение АЛТ после приема ЛП/РС, данного во время уже текущей первичной реакции;  ● повышение AЛT, не превышающее ВГН, в тех же условиях, что и при первом назначении;  ● другие ситуации. | +3    +1    -2  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);  ● <5 или >90 дней (повторное назначение: >90 дней).  Альтернативно: время начала от момента прекращения ЛП/РС:  ● ≤30 дней (исключение для медленно метаболизирующихся веществ: >30 дней). | +2  +1      +1 |
| 2. Изменение уровня ЩФ после прекращения приема ЛП/РС.  Процент различий между пиком ЩФ и ВГН:  ● снижение ≥50 % за 180 дней;  ● снижение <50 % за 180 дней;  ● нет данных или дальнейшее использование ЛП/РС. | +2  +1  0 |
| 3. Факторы риска:  ● употребление алкоголя (текущее в алкогольных единицах в день: >2 для женщин, >3 для мужчин);  ● употребление алкоголя (текущее в алкогольных единицах в день: ≤2 для женщин, ≤3 для мужчин);  ● беременность;  ● возраст ≥55 лет;  ● возраст <55 лет. | +1    0  +1  +1  0 |
| 4. Сопутствующий прием ЛП/РС:  ● нет или нет данных;  ● сопутствующий прием ЛП/РС, не связанный с началом реакции;  ● сопутствующий прием ЛП/РС, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП;  ● сопутствующий прием ЛП/РС, известного как гепатотоксин, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП;  ● сопутствующий прием ЛП/РС с доказанной ролью в данном случае (положительная реакция на повторное назначение или подтверждение тестами). | 0  0  -1    -2    -3 |
| 5. Поиск альтернативных причин.  Группа I (7 причин):  ● инфекция вирусом гепатита А (НAV): 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 E (HEV): анти-HEV-IgM, анти-HEV-IgG, HEV-РНК;  ● ультразвуковое исследование/ цветное доплеровское ультразвуковое исследование сосудов печени / эндосонография / компьютерная томография / магнитно-резонансная томография гепатобилиарной системы;  ● алкоголизм (AСT/AЛT ≥ 2);  ● острый недавний случай гипотензии (в особенности при наличии заболевания сердца как основного заболевания).  Группа II (5 причин):  ● осложнения основного заболевания (-ий), таких как сепсис, метастатическая злокачественная опухоль печени, аутоиммунный гепатит, хронический гепатит В или С, первичный билиарный холангит или склерозирующий холангит, генетические заболевания печени;  ● инфекция, обнаруживаемая с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и изменения титра антител:  o цитомегаловирус (анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG);  o вирус Эпштейна — Барр (анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG);  o вирус простого герпеса (анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG);  o вирус Varicella zoster (ветряной оспы) (анти-VZV-IgM, анти-VZV-IgG).  Оценка групп I и II:  ● все причины из групп I и II обоснованно исключены;  ● обоснованно исключены 7 причин из группы I;  ● обоснованно исключены 6 или 5 причин из группы I;  ● обоснованно исключены менее чем 5 причин из группы I;  ● альтернативная причина высоковероятна. | +2  +1  0  -2  -3 |
| 6. Предшествующая гепатотоксичность ЛП/РС:  ● реакция маркирована в инструкции к продукту;  ● реакция опубликована, но не маркирована;  ● реакция неизвестна. | +2  +1  0 |
| 7. Ответ на непреднамеренное повторное воздействие:  ● удвоение ЩФ после приема только одного ЛП/РС, при условии, что ЩФ < 2 ВГН перед повторным воздействием;  ● удвоение ЩФ после приема ЛП/РС, данного во время уже текущей первичной реакции;  ● повышение ЩФ, не превышающее ВГН, в тех же условиях, что и при первом назначении;  ● другие ситуации. | +3    +1  -2  0 |

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

≤0 баллов — исключено;

1–2 балла — маловероятно;

3–5 баллов — возможно;

6–8 баллов — вероятно;

≥9 баллов — с высокой степенью вероятности

**Приложение Г2. Критерии больницы Королевского Колледжа при ЛПП** [178]**.**

|  |  |
| --- | --- |
| ОПН, вызванная парацетамолом | Непарацетамоловая ОПН других |
| Артериальное pH < 7,3  или | МНО более 6,5  или |
| 3 из 3-х критериев:  МНО>6,5,  сывороточный креатинин > 300 мкмоль\л  печеночная энцефалопатии (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 |

**Приложение Г3. 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** [182].

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.

**Приложение Г4. 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 менее 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 МELD > 19.

**Таблица 4. Критерии тяжести гепатотоксичности Национального института рака США (CTCAE), версия 5 (от ноября 2017).** Критерии тяжести основаны на кратности отклонений от ВГН или средних базовых значений показателей состояния печени в сыворотке крови (АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтрансфераза (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 |
| **Аспартатаминотрасфераза (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 |

**Приложение Г5. Критерии больницы Королевского Колледжа при ЛПП** [178]**.**

|  |  |
| --- | --- |
| ОПН, вызванная парацетамолом | Непарацетамоловая ОПН других |
| Артериальное pH < 7,3  или | МНО более 6,5  или |
| 3 из 3-х критериев:  МНО>6,5,  сывороточный креатинин > 300 мкмоль\л  печеночная энцефалопатии (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 |

**Таблица 5. Некоторые противоопухолевые препараты и рекомендации по модификации доз при развитии гепатотоксичности.**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Препарат** | | **Фармакологический класс препарата, применение** | | **Предостережения** | | **Повышение показателей печеночной панели** | | **Модификация дозы** | |
| Селперкатиниб | | Ингибиторы протеинкиназ/ различные солидные опухоли (легких, щитовидной железы) | | Гепатотоксичность: необходим контроль уровня АЛТ и АСТ перед началом терапии и каждые 2 недели в течение первых 3 месяцев 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-G4 : 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 недели | |
| Капматиниб | | Ингибиторы протеинкиназ/ метастатический немелкоклеточный рак легкого | | Гепатотоксичность: необходим контроль уровня АЛТ и АСТ перед началом терапии и каждые 2 недели в течение первых 3 месяцев 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 | |
| Энтректиниб | | Ингибиторы протеинкиназ/ распространенный немелкоклеточный рак легкого | | Гепатотоксичность: необходим контроль уровня АЛТ и АСТ перед началом терапии и каждые 2 недели в течение первых 3 месяцев 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 недель. Или возобновить в уменьшенной дозе при повторных повышениях до G3 или повышении до G4.  При повторяющихся повышениях АЛТ/АСТ до G4, присутствии критериев закона Хая: прекратить прием препарат без возобновления | |
| Полатузумаб ведотин | | CD79b-таргетный конъюгат антитело-лекарство/ диффузная В-крупноклеточная лимфома | | Гепатотоксичность: необходим контроль уровня трансаминаз и билирубина | | В комбинации с R-CHP повышение уровня трансаминаз наблюдалось в 10,6% случаев, преимущественно G1-2, реже G3. G4-5 не наблюдалось.  В комбинации с R-CHOP повышение уровня трансаминаз наблюдалось в 7,3% случаев. | | 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. | |
| Ларотректиниб | | Ингибиторы протеинкиназ/ солидные опухоли со слиянием генов NTRK без мутации резистентности, метастатические без возможности хирургической резекции, без удовлетворительных альтернативных методов лечения | | Гепатотоксичность: необходим контроль уровня АЛТ и АСТ каждые 2 недели в течение первого месяца лечения, затем 1 раз ежемесячно и по показаниям | | Повышение уровня АЛТ и АСТ уровня G1 наблюдается в 18 и 19% случаев соответственно, уровня G2 – 5% случаев, G3-4 до 3% случаев. | | 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 в зависимости от степени тяжести гепатотоксичности. | |
| Дувелисиб | | Ингибиторы протеинкиназ/ рецидивирующая или рефрактерная фолликулярная лимфома | | Гепатотоксичность: необходим контроль уровня показателей печеночной панели | | Повышение уровня АЛТ, АСТ любого уровня встречалось в 40, 37 % случаев соответственно, уровня G3-4 – 8 и 2% соответственно. | | При повышении АЛТ и АСТ уровня G2 коррекции терапии не требуется, необходим лабораторный контроль как минимум 1 раз в неделю до снижения АЛТ и АСТ< 3ВГН. При G3 – приостановить лечение и контролировать уровень АЛТ и АСТ еженедельно до нормализации показателей, возобновить прием препарата в той же или сниженной дозе (при первом или повторном эпизоде соотв.). При G4 прекратить прием препарата без возобновления. | |
| Биниметиниб | | Ингибиторы протеинкиназ/ совместно с энокрафенибом, 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%. ЩФ повышалась до G3-4 в 0,5% случаев. | | При повышении АЛТ и АСТ уровня G2 коррекции терапии не требуется; если в течение 2 недель не наступает улучшение, прекратить лечение до улучшения состояния до G0-1 или до уровня, предшествующего лечению/базового уровня, а затем возобновить лечение в той же дозе. Повышение уровня АСТ или АЛТ G3-4: при первом случае G3-4 (или рецидиве G2) приостановите лечение на ≤4 недели; если уровень трансаминаз снизится до G 0-1 или до уровня, предшествующего лечению/базового уровня, возобновите лечение в той же дозе; если улучшения не будет, отмените препарат. При повторных событиях рассмотрите 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 недели в течение первых 2 месяцев, ежемесячно в течение следующих 2 месяцев и затем в соответствии с клиническими показаниями. | | Повышение уровня АЛТ и АСТ до G3-4 при применении в комбинации с фулвестрантом наблбдалость 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 препарат без возобновления | |

*НР– нежелательные реакции, ВГН – верхняя граница нормы*

**Приложение Г6. 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 6. 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 с тромбозом печеночной артерии развившемся в первые недели после трансплантации, или дети с декомпенсированным ЦП требующие постоянного нахождения в отделении интенсивной терапии |
| **Статус 2A** | декомпенсированное заболевание печени и ожидаемая продолжительность жизни менее 7 дней | балл по шкале CTP (Сhild-Turcotte-Pugh) ≥10, нахождение в отделении интенсивной терапии и ожидаемая продолжительность жизни менее 7 дней |
| **Статус 2В** | декомпенсированное хроническое заболевание печени | балл по шкале CTP 7-10 в сочетании с рефракторными 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 CTP ≥7 |