

К. Л. Райхельсон
Л. К. Пальгова
Э. А. Кондрашина
Н. В. Марченко
А. Ю. Барановский



ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Санкт-Петербург
2017

УДК 616.36-002
ББК 54.135

Авторы:

БАРАНОВСКИЙ Андрей Юрьевич — д-р мед. наук, профессор, руководитель Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета.

КОНДРАШИНА Элина Александровна — канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета.

МАРЧЕНКО Наталья Валерьевна — канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета.

ПАЛЬГОВА Людмила Константиновна — д-р мед. наук, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета.

РАЙХЕЛЬСОН Карина Леонидовна — д-р мед. наук, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета.

Лекарственные поражения печени. Клинические рекомендации для врачей / Санкт-Петербургское общество гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов К. Л. Райхельсон, Л. К. Пальгова, Э. А. Кондрашина, Н. В. Марченко, А. Ю. Барановский. — СПб.: ~~Изд.~~ 2017. — 116 с.

Рекомендации подготовлены Санкт-Петербургским обществом гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов.

Представленные клинические рекомендации содержат современные данные по вопросам этиопатогенеза, терминологии, диагностики и лечению лекарственных поражений печени и предназначены для врачей различного профиля, в первую очередь гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики и может быть использовано в качестве дополнительной учебной литературы для клинических ординаторов медицинских ВУЗов.

УДК 616.36-002
ББК 54.135

© Санкт-Петербургское общество гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов, 2017

Список сокращений

АИГ	— аутоиммунный гепатит
АЛТ	— аланинаминотрансфераза
АСТ	— аспаргатаминотрансфераза
БАД	— биологически активная добавка
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВПН	— верхний предел (лабораторной) нормы
ГГТ	— γ -глутамилтрансфераза
ГКС	— глюкокортикостероиды
МНО	— международное нормализованное отношение
ЛС	— лекарственное средство
РКИ	— рандомизированное клиническое исследование
РС	— растительное средство
РФ	— Российская Федерация
ЛПП	— лекарственное поражение печени
ФНО- α	— фактор некроза опухоли- α
ЩФ	— щелочная фосфатаза
УДХК	— урсодезоксихолевая кислота
ХТ	— химиотерапия
BSEP	— транспортер солей желчных кислот (bile salt export pump)
FDA	— Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств, США (Food and Drug Administration)
MRP	— белок, ассоциированный с множественной лекарственной резистентностью (multidrug resistance associated protein)

Введение

Глобальная база данных Vigibase о подозреваемых неблагоприятных реакциях на лекарства Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2016 г. содержит 13 208 000 отчетов о подобных случаях. При этом только в течение 2015—2016 гг. она увеличилась на 18% (1,984 млн новых случаев) [178]. Одним из наиболее распространенных побочных эффектов, связанных с приемом лекарственных средств (ЛС), является гепатотоксичность. Лекарственные поражения печени (ЛПП) составляют около 10% от всех побочных реакций, обусловленных применением фармакологических препаратов [2]. Их высокая распространенность, многообразие причинных агентов, широкий спектр клинических проявлений, отсутствие однозначных методов диагностики, зачастую плохой прогноз делают ЛПП одной из самых сложных ситуаций в клинической практике. Следует сразу отметить, что поражения печени могут вызываться не только ЛС, но и биологически активными добавками (БАД) и лекарственными травами (растительными средствами — РС). Однако для удобства мы будем объединять их под термином ЛПП.

Эпидемиология

По данным зарубежных авторов, лекарственные поражения печени (ЛПП) наблюдаются у 10—20 из 100 000 пациентов, принимающих медикаментозные препараты [98, 99, 111].

Лекарственные препараты считаются причиной 2—5% случаев желтухи у госпитализированных пациентов. На долю ЛПП приходится до 10% всех случаев острого гепатита [111, 183].

Они являются причиной 11% случаев острой печеночной недостаточности в США [19, 111]. Хронические поражения печени и цирроз печени, ассоциированные с приемом ЛС, составляют 2% и являются причиной 40 000 смертей в год [129, 141].

В Российской Федерации (РФ) острые медикаментозные поражения печени регистрируются у 2,7% госпитализированных больных. Как правило, они связаны с применением противотуберкулезных, антибактериальных препаратов, анальгетиков, гормональных, цитостатических, гипотензивных и антиаритмических средств [11].

Тяжесть ЛПП варьирует от легкой до крайне тяжелой, приводящей к летальному исходу. Так, при изучении 542 эпизодов ЛПП, обусловленных внутривенным введением ЛС, J. Gabril и соавт. (2013) выявили, что 37% поражений были тяжелыми, 3% — летальными, в то же время в 60% случаев — легкой и умеренной тяжести [69].

Согласно результатам американских эпидемиологических исследований, острая печеночная недостаточность, ассоциированная с приемом лекарств, наблюдается у 1 600—2 000 больных в год [129, 141]. В 37% она обусловлена парацетамолом, в 13% — реакциями на другие препараты. Жизнеугрожающее состояние обычно развивается у молодых, до этого здоровых людей. В 30% случаев острая печеночная недостаточность, вызванная лекарственной терапией, приводит к смерти больного [129, 141]. Наиболее частые фармакологические агенты — причины ЛПП с летальным исходом приведены в таблице 1.

**Наиболее частые причины ЛПП
со смертельным исходом
(по К Tajiri, Y. Shimizu, 2008) [162]**

Группы препаратов, препараты	n (%)
парацетамол (ацетаминофен)	305 (16,9)
Антиретровирусные	303 (16,8)
Противоопухолевые:	223 (12,3)
флутамид	59 (3,3)
циклофосфамид	56 (3,1)
метотрексат	55 (3,0)
цитарабин	53 (2,9)
Противосудорожные (вальпроат, фенитоин)	187 (10,3)
троглитазон	211 (11,7)
Антибиотики:	
тровофлоксацин *	57 (3,2)
триметроприм	52 (2,9)
Противотуберкулезные (изониазид)	57 (3,2)
НПВП (диклофенак)	57 (3,2)
Анестетики (галотан)	56 (3,1)
Опиоиды (оксикодон)	56 (3,1)

Однако эти статистические показатели можно считать лишь «вершиной айсберга». Реальную частоту ЛПП определить трудно, поскольку значительное число случаев являются бессимптомными, а определить причинно-следственную связь между приемом того или иного препарата и поражением печени зачастую сложно [56, 82].

* Снят с производства в связи с выявленными побочными эффектами.

Именно гепатотоксичность оказывается наиболее частой причиной изъятия ЛС с фармацевтического рынка и прекращения клинических испытаний новых фармакологических препаратов [105, 141, 168, 180, 181]. Так, в США в период с 1976-го по 2005 г. именно она послужила причиной вывода с рынка 28 препаратов — 21% случаев из всех запрещенных в этот период к применению ЛС [94].

Важно, что тяжелые ЛПП могут не выявляться вплоть до широкого поступления препарата в аптечную сеть, так как новые ЛС обычно тестируются на группе пациентов численностью до 3 000 человек. В результате пропускается как минимум 1 случай ЛПП на 10 000 человек. А на каждые 10 случаев подъема АЛТ (более чем в 10 раз выше верхнего предела нормы) во время клинических исследований предполагается 1 случай более серьезного поражения печени, которое разовьется, как только новое лекарство становится широко доступным [110, 116].

Имеются отдельные данные, что генерические препараты чаще вызывают побочные эффекты, чем оригинальные ЛС. Вероятно, это связано с тем, что они отличаются большим содержанием производственных примесей [8, 121].

ЛПП подразделяются на предсказуемые (собственно гепатотоксические) и непредсказуемые, или идиосинкразические (см. подробнее далее в разделе «Классификация лекарственных поражений печени, терминология, критерии»).

Наиболее частой причиной тяжелых неидиосинкразических ЛПП в развитых странах является парацетамол. При этом почти у половины больных поражение печени вызвано самостоятельным назначением себе высоких доз данного безрецептурного лекарства [129, 141]. Так, американская система здравоохранения была вынуждена тратить порядка 87 млн долларов в год для лечения осложнений, вызванных передозировкой парацетамола. Поэтому в 2009 г., с целью профилактики случаев гепатотоксичности, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) рекомендовало производителям снизить максимальную суточную дозу парацетамола

с 4000 до 3250 мг, уменьшить разовую дозу до 325 мг и указать в инструкции высокий риск тяжелого ЛПП [108].

Идиосинкразические ЛПП считаются более редкой побочной реакцией. Но эксперты Американской коллегии гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology, ACG, 2014), разработавшие рекомендации по диагностике и лечению ЛПП, подчеркивают, что, несмотря на низкую частоту ЛПП в общей популяции, гастроэнтерологи должны всегда рассматривать возможность ЛПП у пациентов с необъяснимой острой или хронической патологией печени [20]. Заболеваемость идиосинкразическими ЛПП сложно оценить, так как в большинстве случаев они протекают легко и исчезают при устранении этиологического агента без последствий. Тем не менее в США на долю идиосинкразических ЛПП приходится до 13—16% случаев острой печеночной недостаточности [129, 141].

К настоящему времени подтверждена роль более 1 000 ЛС, пищевых добавок и растительных продуктов в развитии ЛПП. И этот перечень продолжает увеличиваться с каждым годом [47, 160].

Удобным информационным ресурсом является сайт LiverTox® (<http://livertox.nlm.nih.gov>), содержащий информацию о документально подтвержденной гепатотоксичности ЛС, зарегистрированных в американском регистре Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) [113]. Он создан для обеспечения специалистов современной точной информацией о диагностике, причинах, частоте и виде поражения печени, связанных с употреблением рецептурных и безрецептурных лекарств. На этом сайте можно найти сведения о подавляющем большинстве ЛС. Но отсутствуют данные о лекарствах, одобренных регуляторными органами в течение последних лет, так как большинство случаев гепатотоксичности проявляется уже в постмаркетинговую фазу, а также нет данных о металлах (железо, никель, мышьяк), запрещенных веществах (опиум, кокаин, героин) и биологически активных добавках [152].

Согласно информации сайта LiverTox®, 53% зарегистрированных ЛС обладают гепатотоксичностью. Количество сообщений о гепатотоксичности ЛС различается. Только о 48 препа-

ратах имеется более 50 официальных сообщений о развитии в результате их приема ЛПП. Некоторые препараты находятся на фармацевтическом рынке уже несколько десятилетий, но опубликовано мало работ об их токсическом влиянии на печень. К сожалению, сообщения о случаях ЛПП часто поверхностны, недостаточно критично оценивают клиническую информацию и не всегда содержат данные, необходимые для выявления причин предполагаемых побочных эффектов [42].

В зависимости от известного риска развития ЛПП, определенного на основании количества официальных сообщений о гепатотоксичности, группой экспертов DILIN предложено разделить все ЛС на следующие категории:

- категория А — более 50 сообщений;
- категория В — 12—50 сообщений;
- категория С — 4—11 сообщений;
- категория D — 1—3 сообщения;
- категория Е — сообщения о гепатотоксичности отсутствуют [156].

Кроме того, выделяется категория Х, когда гепатотоксичность ЛС не может быть адекватно оценена (новое или редко используемое лекарство) [156]. Некоторые авторы предлагают ввести в эту классификацию еще и категорию Т, в которую должны быть включены препараты, проявляющие свою гепатотоксичность лишь при использовании в дозах, превышающих терапевтические [41].

В таблице 2 приведены ЛС, относящиеся к категориям А и В, которые наиболее часто используются практикующими врачами различных специальностей.

**Лекарственные средства, наиболее часто
вызывающие лекарственные поражения печени
(относящиеся к категориям А и В)**

Категория А (более 50 сообщений)		Категория В (12—50 сообщений)
аллопуринол амиодарон амоксциллин- клавуланат анаболические стероиды аторвастатин азатиоприн / 6-меркаптопурин бусульфан карбамазепин хлорпромазин контрацептивы дантролен диклофенак флоксуридин флуклоксациллин флутамид соли золота галотан гидралазин тиклопидин вальпроат	ибупрофен инфликсимаб интерферон α / пегинтерферон α интерферон бета изониазид кетоконазол метотрексат метилдопа миноциклин невирапин диданозин дисульфирам эфавиренз эритромицин нимесулид нитрофурантоин фенитоин пропилтиоурацил пиразинамид рифампицин симвастатин сульфометоксазол / триметоприм сульфасалазин сульфаниламиды сулиндак телитромицин тиогуанин	амодиаквин * азитромицин хлорзоксазон ципротерон гепарин иматиниб иринотекан левофлоксацин офлоксацин оксациллин фенобарбитал ставудин тамоксифен тербинафин

* Лекарственный препарат не зарегистрирован в РФ.

Гепатотоксичность препаратов из категорий А и В не вызывает сомнений. Они давно находятся на фармацевтическом рынке, и зарегистрированы случаи обратной положительной динамики лабораторных и других показателей состояния печени после их отмены. Связь с повреждением печени 81% препаратов из категории А доказана убедительным количеством официальных сообщений (более 100). Такие ЛС считаются потенциальными гепатотоксинами. 98% ЛС из категории А (кроме контрацептивов) и 50% из категории В имеют хотя бы одно сообщение о летальном исходе ЛПП, ассоциированным с их приемом [42].

Способность ЛС, относящихся к категориям С и D, индуцировать поражение печени не всегда доказана. О 16 лекарствах из категории С отсутствуют данные об их связи с ЛПП, заканчивающимися летальным исходом, а также сведения о положительных сдвигах при отмене этих препаратов.

Наглядной иллюстрацией является ситуация с противовирусными препаратами, применяющимися при лечении вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Во многих исследованиях, говорящих об их потенциальной гепатотоксичности, не исключены конкурирующие причины: влияние самого вируса, воздействие сопутствующих препаратов, а также отсутствует подробная клиническая информация и результаты лабораторных тестов, поэтому оценка причинно-следственной связи представляется затруднительной [48, 57, 153]. Можно сделать вывод о том, что эти препараты не имеют достаточно доказательств их гепатотоксичности, хотя ЛПП вследствие их использования тоже не могут быть исключены [42].

Большинство эпидемиологических исследований по ЛПП проведено в странах Северной Америки и Европы.

В западных странах идиосинкразические ЛПП наиболее часто связаны с антибиотиками. Этот факт подтверждается серьезными проспективными исследованиями из разных стран: США, Испании, Исландии, Индии и др. [33, 43, 53, 68, 99, 155]. В опубликованном в 2015 г. американском когортном исследовании (DILIN), основанном на анализе более 600 случаев из 12 центров, 46% ЛПП было ассоциировано

с антимикробными ЛС, такими, как антибиотики и противотуберкулезные препараты [81].

Возглавляет список причин ЛПП среди антибактериальных агентов амоксициллин клавуланат (табл. 3). Следует заметить, что заболеваемость ЛПП, вызванная комбинацией амоксициллина с клавулановой кислотой, существенно выше, чем заболеваемость ЛПП, спровоцированная приемом одного амоксициллина (1,7 на 10 000 назначений по сравнению с 0,3 на 10 000 назначений соответственно) [25].

Таблица 3

**Пятерка лекарственных препаратов-лидеров
по частоте вызываемых ими идиосинкразических
лекарственных поражений печени**

Данные регистров		
Испания, 2005	Исландия, 2013	DILIN, США, 2015
амоксициллин клавуланат	амоксициллин клавуланат	амоксициллин клавуланат
изониазид	диклофенак	изониазид
рифампицин + изониазид + пиразинамид	азатиоприн	нитрофурантоин
флутамид	инфликсимаб	сульфаметоксазол / триметоприм
ибупрофен	нитрофурантоин	миноциклин

ЛПП являются нередким спутником противоопухолевой химиотерапии (ХТ). Частота развития гепатотоксичности при использовании различных противораковых лекарственных препаратов приведена в таблице 4, при этом большинство случаев ЛПП, вызванных химиотерапевтическими агентами, являются идиосинкразическими [5, 37].

**Частота гепатотоксичности
противоопухолевых препаратов
(согласно «Клиническим рекомендациям
по коррекции гепатотоксичности индуцированной
противоопухолевой химиотерапией»
Ассоциации онкологов России, 2014) [5]**

Препараты	Частота гепатотоксичности (%)
цитарабин	44—100%
флуорозедезоксиуридин	42—100%
оксалиплатин	до 80%
CMF (циклофосфамид + метотрексат + 5-фторурацил)	до 77%
нитрозомочевина	15—67%
таксаны, фторпиримидины, иринотекан	до 47%
гемтузумаб	31%
метотрексат	10—30%
пентостатин	19%
препараты платины	до 15%
аналоги цитидина (гемцитабин)	до 10%
винкаалколоиды	до 7—8%
антрациклины	до 5%

Однако существуют значимые различия в этиологических факторах ЛПП в различных странах.

Так, данные британского популяционного исследования F. J. De Abajo и соавт. (2004) показали, что наибольший риск развития ЛПП возникает при приеме хлорпромазина, азатиоприна и сульфасалазина (около 1 на 1 000 пациентов,

принимающих препарат). Клавуланат и циметидин относятся к фармакологическим средствам с промежуточным риском ЛПП (10 на 100 000 случаев). При приеме остальных препаратов частота развития ЛПП оказалась менее 10 на 100 000 случаев [22].

В Индии наиболее частыми причинами ЛПП были противотуберкулезные (58%) и противосудорожные (11%) препараты [155]. В Корее лидирующей причиной ЛПП являются фитопрепараты, а в Сингапуре — средства традиционной китайской медицины [156].

В последние годы появляется все больше исследований, демонстрирующих высокую частоту ЛПП, вызванных ингибиторами фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) [36, 44, 82, 112]. По данным исландского регистра, частота ЛПП, ассоциированных с инфликсимабом, составляла 1:120, с адалимумабом — 1:270, с этанерцептом — 1:430 [44].

Особого внимания заслуживают случаи ЛПП, ассоциированные с приемом различных биологически активных добавок (БАД) и средств народной медицины [20, 90]. Их гепатотоксичность обычно недооценивается как пациентами, так и врачами. Между тем частота употребления этих средств населением достаточно высока. Только в США до 50—70% жителей страны принимают добавки для поддержания здоровья, моделирования фигуры или лечения различных заболеваний [66, 67]. Известна гепатотоксичность растений, используемых в китайской и аюрведической медицине, — чистотела, цимицифуги, дубровника, блоховника, составляющих Гербалайфа и многих других. Важное значение имеет взаимодействие между различными фитоконпонентами [47].

Клинические проявления и тяжесть ЛПП, вызванных БАДами и фитотерапией, весьма разнообразны, они варьируют от легкого гепатита до острой печеночной недостаточности.

Истинная распространенность и заболеваемость ЛПП, ассоциированных с приемом БАДов, неизвестны. Испанские ученые считают, что до 2% токсического поражения печени у взрослых и до 5% у детей обусловлены применением лекарственных трав и БАДов [68, 89]. В уже упоминавшем-

ся американском исследовании DILIN отмечено увеличение доли случаев ЛПП, связанных с БАДами, в период с 2004-го по 2012 г. Они были причиной 16% всех случаев ЛПП, 1/3 из них была представлена средствами для бодибилдинга, а 1/4 — добавками для снижения веса [81]. Во многих странах Азии и Африки население для лечения в основном использует методы нетрадиционной медицины [177]. Поэтому неудивительно, что, например, в Сингапуре РС являются причиной до 71% ЛПП [174].

Важно помнить о потенциальной гепатотоксичности этих средств, так как даже в развитых странах разработка БАДов не контролируется так же строго, как процесс поступления на рынок фармацевтических препаратов. В частности, для их регистрации не нужны доклинические и клинические испытания безопасности токсикологии, клинические испытания безопасности и эффективности.

1. Лекарственные поражения печени (ЛПП) могут вызываться как фармакологическими средствами, так и биологически активными добавками, а также средствами народной медицины.
2. Следует всегда рассматривать возможность лекарственных поражений печени у больных с необъяснимой острой или хронической патологией печени.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ, ТЕРМИНОЛОГИЯ, КРИТЕРИИ

Нежелательные лекарственные реакции, вне зависимости от локуса поражения, принято разделять на четыре типа — А, В, С и D [137, 173].

Тип А — частые предсказуемые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС, могут наблюдаться у любого индивидуума. Для гепатотоксических реакций к нему относятся ЛПП, связанные с передозировкой ЛС (например, высокие дозы парацетамола), а также обусловленные межлекарственным взаимодействием.

Тип В — нечастые непредсказуемые дозозависимые реакции, возникающие только у чувствительных людей (идиосинкразия и другие реакции).

Тип С — реакции, связанные с длительной терапией (такие эффекты, как толерантность, зависимость, синдром отмены, кумуляция).

Тип D — отсроченные эффекты ЛС.

ЛПП обычно подразделяют на собственно гепатотоксические и идиосинкразические реакции.

Собственно гепатотоксические реакции (классическим примером является передозировка парацетамола) связаны с фармакологическими свойствами ЛС, зависят от дозы и стереотипны. Они потенциально могут развиваться у любого человека (хотя и быть выраженными в разной степени). Идиосинкразические ЛПП возникают лишь у отдельных индивидуумов (часто обусловлены иммунологической реактивностью больных или их генетическими особенностями). Они мало зависят от дозы, их клиническое течение и исходы переменны [20].

Критерии ЛПП. В документе, выпущенном в 1999 г. Советом международных организаций медицинских наук (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS, 1999) и явившемся результатом деятельности целого ряда международных рабочих групп, в которых участвовали клинические эксперты и сотрудники ВОЗ и CIOMS, а также представители фармацевтических направлений, были согласованы определения отдельных терминов для описания побочных реакций на ЛС [140].

Согласно рекомендациям CIOMS (1999), предпочтительным является термин «повреждение печени», поскольку при отсутствии гистологических данных невозможно говорить о его конкретном типе. Специфические термины (гепатит, холангит и др.) требуют верификации гистологическими или другими методами. При отсутствии подтверждения специфического поражения печени следует использовать описательные клинические термины, такие, как желтуха. Термин «повреждение печени» уместен, например, при сочетании желтухи с изменением специфичных для печени лабораторных показателей [140].

CIOMS (1999) при отсутствии гистологических данных определяет повреждение печени как повышение в 2 раза от верхнего предела лабораторной нормы (ВПН) следующих показателей:

а) активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) $>2 \times$ ВПН;

или

б) уровня связанного билирубина $>2 \times$ ВПН;

или

в) сочетание повышения активности АСТ, щелочной фосфатазы (ЩФ) и уровня общего билирубина (один из показателей $>2 \times$ ВПН).

При изолированном повышении $>2 \times$ ВПН только активности АСТ, ЩФ или уровня общего билирубина используется термин «биохимические изменения», так как их причиной может являться не только патология печени. При повышении активности АЛТ, АСТ, ЩФ или уровня общего билирубина $<2 \times$ ВПН применяется термин «изменения печеночных тестов» [140].

Для каждого из повышенных показателей CIOMS (1999) рекомендуется рассчитывать кратность ВПН («увеличение в ... раз от ВПН»). Для пациентов с желтухой рекомендуется определение показателя R — соотношения активностей АЛТ (кратность к ВПН) и ЩФ (кратность к ВПН), в том числе его повторная оценка в процессе наблюдения за больным.

В 2011 г. Международной рабочей группой экспертов были внесены предложения по совершенствованию терминологии диагностических критериев ЛПП [143].

В связи с описанием и изучением феномена адаптации или толерантности, характеризующегося подъемом ферментов цитолиза без повреждения печени, который может возникнуть в результате приема более чем 20% ЛС, а также широкой распространенностью неалкогольной жировой болезни печени, было предложено изменить пороговый уровень повышения активности АЛТ и АСТ для диагностики ЛПП. Эксперты посчитали, что их относительно низкие пороговые значения для определения ЛПП могут привести к их гипердиагностике, к избыточному обследованию пациентов, а в некоторых случаях — к отмене потенциально полезных ЛС.

Рекомендовано диагностировать повреждение печени:

а) при бессимптомном повышении активности АЛТ $\geq 5 \times$ ВПН;

или

б) при повышении активности ЩФ $> 2 \times$ ВПН либо при соответствующем повышении активности 5-нуклеотидазы или ГГТ (в отсутствие известной патологии костей);

или

в) при повышении активности АЛТ $> 2 \times$ ВПН в сочетании с повышением уровня общего билирубина.

При этом экспертами Международной рабочей группы по ЛПП был сделан ряд важных замечаний по использованию данных пороговых значений:

- рекомендованные пороговые значения могут быть достигнуты в любой точке рассматриваемого клинического события (т. е. определяются самыми высокими уровнями);

- если пациент имел предшествующее заболевание печени, сопровождающееся изменениями в анализах, то при использовании критериев диагностики ВПН заменяется на среднее исходное значение, наблюдавшееся до получения подозреваемого ЛС, которое используется как модифицированное базовое значение (т. е. диагностический уровень — $5 \times$ базовый уровень для АЛТ, $2 \times$ базовый уровень для ЩФ и т. п.);
- уровень активности АСТ может быть использован вместо активности АЛТ только при недоступности определения последнего и при отсутствии патологии мышечной ткани;
- изолированная гипербилирубинемия, даже прямая, не характерна для ЛПП;
- изолированное повышение активности ГГТ недостаточно для диагностики ЛПП;
- данные пороговые значения не применимы к некоторым типам хронических ЛПП (например, к метотрексат-ассоциированному фиброзу печени). Кроме того, при отдельных формах поражения печени, особенно митохондриальных дисфункциях (например, ЛПП, вызванные вальпроатом), может развиваться клинически значимое повреждение печени без достижения данных пороговых значений [143].

Несомненно, о наличии ЛПП следует говорить и при повышении активности АСТ или АЛТ $< 5 \times$ ВПН в сочетании с симптомами [65].

Типы ЛПП. CIOMS (1999) было также предложено выделение нижеследующих типов повреждения печени:

- гепатоцеллюлярное повреждение — повышение только активности АЛТ $> 2 \times$ ВПН или $R > 5$;
- холестатическое повреждение печени — повышение активности ЩФ $> 2 \times$ ВПН или $R \leq 2$;
- смешанное повреждение печени определяется в случаях, когда имеется повышение активности как АЛТ > 2 ВПН, так и ЩФ. При этом $2 < R < 5$ (табл. 5) [140].

Типы лекарственных поражений печени

Тип поражения	Активность		R
	АЛТ	ЩФ	
гепатоцеллюлярный	$>2 \times \text{ВПН}$	$<\text{ВПН}$	>5
холестатический	$<\text{ВПН}$	$>2 \times \text{ВПН}$	≤ 2
смешанный	$>2 \times \text{ВПН}$	$>2 \times \text{ВПН}$	2—5
<p><i>Примечание:</i> ВПН — верхний предел нормы; R (отношение) = АЛТ (кратность ВПН) / ЩФ (кратность ВПН).</p>			

В результате деятельности международных рабочих групп по изучению ЛПП, направленной в том числе на стандартизацию текущей номенклатуры и терминологии, используемой в исследованиях ЛПП [156], также было рекомендовано на основании клинических симптомов, лабораторных профилей и/или гистологических признаков подразделять ЛПП на гепатоцеллюлярные, холестатические или смешанные гепатоцеллюлярно-холестатические.

Международной рабочей группой экспертов по ЛПП (2011) тоже было поддержано деление ЛПП на гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный типы на основании соотношения кратностей активностей АЛТ и ЩФ (показателя R). При этом отмечается, что подобное деление не применимо для отдельных «коварных» вариантов ЛПП (таких, как метотрексат-индуцированный фиброз или тамоксифен-индуцированная жировая болезнь печени). Поскольку характер повреждения печени может меняться со временем, следует учитывать более ранние показатели. Данные гистологического заключения

должны указываться дополнительно, поскольку они не заменяют определения показателя R, имеющего большое клиническое значение [143].

Дискуссионным вопросом является понятие о хроническом ЛПП.

CIOMS (1999) рекомендует применять термин «острое повреждение печени» при длительности заболевания менее 3 месяцев, а «хроническое» — более 3 месяцев [140]. Это положение основано на том, что фиброз печени развивается только через 3 месяца от начала ЛПП [115].

В дальнейшем, в связи с тем, что холестатическое повреждение печени, как правило, разрешается медленнее, чем гепатоцеллюлярное, было предложено критерием для определения хронического холестатического ЛПП считать 6-месячный срок. В недавних рекомендациях Американской коллегии гастроэнтерологов [20] хроническими ЛПП рекомендовано считать, если в течение 6 месяцев от начала ЛПП отсутствует возвращение ферментов печени или билирубина к исходному уровню и/или имеются другие признаки или симптомы продолжающегося заболевания печени (например, асцит, энцефалопатия, портальная гипертензия, коагулопатия).

Однако проспективное мультицентровое исследование показало, что у большей части больных, у которых наблюдались изменения в печеночных тестах через 3 месяца, через 1 год произошла их нормализация независимо от типа поражения [179].

Поэтому Международной рабочей группой экспертов по ЛПП (2011) рекомендуется использовать термин «хроническое ЛПП», когда имеются данные о стойком повреждении печени более чем через 1 год после начала ЛПП. А при сохранении изменений в показателях состояния печени более 3 месяцев при гепатоцеллюлярном и более 6 месяцев при холестатическом поражении говорить о персистирующем ЛПП. При этом диагноз хронического ЛПП не обязательно означает

прогрессирующее поражение печени. Отмечается, что уровни повышения ферментов печени не всегда отражают выраженность поражения печени или его прогрессирования. Максимальная информация в этом случае может быть получена при проведении биопсии печени, обсуждается и использование неинвазивных методов оценки фиброза [143].

Степени тяжести ЛПП. Сложным вопросом является деление ЛПП по тяжести течения.

CIOMS (1999) выделяет тяжелое повреждение печени при наличии следующих изменений: желтухи, снижении уровня протромбина <50% (или эквивалентном изменении других показателей, таких, как протромбиновое время), развитии печеночной энцефалопатии. Понятие фульминантной печеночной недостаточности подразумевает быстрое (от дней до недель) развитие печеночной энцефалопатии и тяжелых расстройств коагуляции [140].

Международной рабочей группой экспертов по ЛПП (2011) было предложено деление ЛПП в зависимости от тяжести, указанное в таблице 6. В нем было учтено наличие клинической симптоматики, желтухи, признаков печеночной недостаточности, смерти или потребности в трансплантации печени. Потребность в госпитализации или продлении продолжающейся госпитализации не была выбрана в качестве отдельного критерия тяжести, поскольку показания к госпитализации в различных странах существенно различаются. Также критерием тяжести не является изолированная коагулопатия, поскольку ее возникновение при ЛПП в отсутствие гипербилирубинемии или энцефалопатии встречается редко, и прогноз данного состояния и его клиническое значение неизвестны [143].

**Степени тяжести лекарственных поражений печени
(G. P. Aithal соавт., 2011) [143]**

Категория	Степень тяжести	Определение
1	легкая	Повышение активности АЛТ или ЩФ, достигающее критериев ЛПП, но уровень общего билирубина $< 2 \times$ ВПН
2	умеренная	Повышение активности АЛТ или ЩФ, достигающее критериев ЛПП, уровень общего билирубина $> 2 \times$ ВПН или симптомы гепатита *
3	тяжелая	Повышение активности АЛТ или ЩФ, достигающее критериев ЛПП, уровень общего билирубина $> 2 \times$ ВПН и одно из следующего: <ul style="list-style-type: none"> — МНО $> 1,5$; — асцит или энцефалопатия; — недостаточность другого органа вследствие ЛПП
4	фатальная или трансплантация	Смерть или трансплантация печени

Несколько отличается классификация тяжести ЛПП, использованная в проспективном исследовании DILIN. Она состоит из пяти пунктов, основывающихся на симптомах, наличии желтухи, потребности в госпитализации, признаках

* Симптомы, характерные для гепатита, включают: усталость, тошноту, рвоту, боль в правом верхнем квадранте живота, зуд, кожную сыпь, желтуху, слабость, отсутствие аппетита, потерю массы тела.

печеночной недостаточности, смерти или потребности в трансплантации печени (табл. 7). Также предлагается подразделять ЛПП в зависимости от наличия или отсутствия симптомов на асимптоматические и симптоматические [72].

Таблица 7

**Степени тяжести лекарственных поражений печени
(используемые в исследовании DILIN) [72]**

Категория	Степень	Определение
1	легкая	Повышение активности АЛТ и/или ЩФ, при этом уровень общего билирубина <2,5 мг/дл (<42 мкмоль/л) и МНО <1,5
2	умеренная	Повышение активности АЛТ и/или ЩФ, при этом уровень общего билирубина > 2,5 мг/дл (>42 мкмоль/л) и МНО > 1,5
3	умеренно-тяжелая	Повышение активности АЛТ, ЩФ, уровня общего билирубина или МНО, госпитализация в связи с ЛПП (продление существовавшей госпитализации из-за ЛПП)
4	тяжелая	Повышение активности АЛТ и/или ЩФ, уровень общего билирубина > 2,5 мг/дл (>42 мкмоль/л) и есть, по крайней мере, одно из следующего: — печеночная недостаточность (МНО >1,5, асцит или энцефалопатия); — отказ другого органа вследствие ЛПП (т. е. почек или легких)
5	фатальная или трансплантация	Смерть или трансплантация печени

Следует отметить, что для определения гепатотоксичности отдельных групп препаратов ассоциациями специалистов разработаны специфические шкалы. В первую очередь это касается побочных эффектов ХТ. В частности, широко используются критерии гепатотоксичности (Common toxicity Criteria, CTC), созданные Национальным Институтом Рака, США [49]. Степени гепатотоксичности при применении противоопухолевых препаратов рассмотрены и в отечественных «Клинических рекомендациях по коррекции гепатотоксичности индуцированной противоопухолевой химиотерапии» (2014).

3. ЛПП подразделяют на собственно гепатотоксические и идиосинкразические реакции.

4. ЛПП могут протекать как асимптомно, так и с выраженной и разнообразной клинической симптоматикой.

5. Повреждение печени при воздействии ЛС (в отсутствие гистологической верификации) диагностируется:

а) при бессимптомном повышении активности АЛТ или АСТ $\geq 5 \times$ ВПН;

б) при повышении активности щелочной фосфатазы $\geq 2 \times$ ВПН;

в) при повышении уровня общего билирубина $>2 \times$ ВПН в сочетании с любым повышением других печеночных тестов;

г) при повышении активности АСТ или АЛТ $<5 \times$ ВПН в сочетании с симптомами.

При менее чем двукратном повышении лабораторных показателей, характеризующих состояние печени, следует говорить об «изменении печеночных тестов». Изолированное изменение активности АЛТ (АСТ) от 2 до $5 \times$ ВПН может рассматриваться как повреждение печени.

6. Для каждого из повышенных показателей рекомендуется рассчитывать кратность ВПН. Также рекомендуется определение показателя R — отношения активностей АЛТ (кратность к ВПН) и ЩФ (кратность к ВПН), в том числе в процессе наблюдения за больным.

7. На основании клинико-лабораторных данных следует выделять следующие типы повреждения печени:

а) гепатоцеллюлярное — повышение активности только АЛТ $>2 \times$ ВПН или $R \geq 5$;

б) холестатическое — повышение активности только ЩФ $>2 \times$ ВПН или $R \leq 2$;

в) смешанное — повышение активности АЛТ $>2 \times$ ВПН, ЩФ $>2 \times$ ВПН, $2 < R < 5$.

8. О хроническом ЛПП следует говорить, если в течение 6 месяцев от начала ЛПП отсутствует возвращение ферментов печени или билирубина к исходному уровню и/или имеются другие признаки или симптомы продолжающегося заболевания печени.

9. Для оценки степени тяжести ЛПП может быть использована система, созданная G. P. Aithal с соавт. (2011), а также любая другая система, имевшая широкую апробацию при ЛПП.

ПАТОГЕНЕЗ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

Патогенез. В связи с разнообразием механизмов биотрансформации ЛС, патогенез развития ЛПП различен. Известны прямые гепатотоксические эффекты, обусловленные нарушением реакций окисления и гидроксилирования с образованием активных промежуточных метаболитов. Этот процесс происходит в результате самых различных изменений ферментов семейства цитохромов Р450. В том числе имеется достаточно данных о генетической природе дефектов в их работе. В настоящее время индексируется более 1 000 изоформ Р450. Номенклатура его изоформ представлена на сайте <http://www.cepalleles.ki.se> [154].

Возможно нарушение конъюгации метаболитов с глутатионом, сульфатом и глюкурономидом. В итоге блокируется образование нетоксичных гидрофильных соединений и выведение их в кровь и желчь. На каждом из указанных этапах биотрансформации ЛС возможно подключение субклеточных механизмов воспаления с активацией каспаз, фрагментацией ДНК, повреждением внутренних структур митохондрий и лизосом. В последнем случае развиваются лекарственно-индуцированные липидозы и стеатозы. Этапы образования токсических метаболитов и биотрансформации ЛС в гепатоците включают: прямое токсическое действие; повреждение мембраны клетки за счет нарушения сборки актинофибрилл с последующим ее лизисом; нарушение функции транспортных помп солей желчных кислот, в частности белка мультилекарственной резистентности с последующим нарушением экскреции метаболитов ЛС с желчью; активацию иммунной системы с иницированием иммуновоспалительных реакций. Итогом этих

нарушений биотрансформации является апоптоз клетки [2, 39, 58, 84, 176]. Немаловажную роль в развитии ЛПП играет блокада ферментов дыхательной цепи, приводящая к снижению продукции аденозинтрифосфата, к изменению метаболизма жирных кислот и к инициированию различных вариантов стеатоза.

Факторы риска. Вероятность развития ЛПП рассматривается с учетом взаимодействия нескольких факторов: гепатотоксичный потенциал ЛС, генетическая предрасположенность пациента, преморбидный фон и факторы внешней среды [73]. Оценка вклада факторов риска и их комбинаций в развитие ЛПП на основании анализа исследований в этой области и мнений экспертов международных профессиональных ассоциаций в области изучения заболеваний печени, фармакологии и токсикологии обобщена в обзоре А. Ortega-Alonso с соавт. (2016) [51]. В таблице 8 представлены основные возможные факторы риска развития ЛПП.

Таблица 8

**Возможные факторы риска развития
лекарственных поражений печени
(по А. Ortega-Alonso с соавт., 2016, с изменениями) [51]**

Генетические:

- HLA аллели
- полиморфизм генов
- митохондриальные дисфункции

Особенности (свойства) лекарственных препаратов:

- липофильность
- доза
- длительность применения
- химическая структура
- молекулярный вес

Факторы хозяина:

- раса / этнос
- возраст, пол
- образ жизни
- коморбидный фон
- предшествующие заболевания печени
- применение нескольких препаратов
- состояние микробиома
- ко-инфекция вирусами гепатита В, С, иммунодефицита человека

Метаболические факторы:

- синтез реактивных метаболитов
- повреждение путей транспорта и выведения лекарственного средства
- нарушения детоксикации
- истощение системы глутатиона
- употребление алкоголя
- недоедание

1. Генетические факторы

Генетические факторы рассматриваются в качестве основной причины идиосинкразического повреждения печени при использовании ЛС, практически безопасных для общей популяции. Генетические исследования с оценкой участия генов, ответственных за синтез белков, обеспечивающих лекарственный метаболизм, и полногеномный поиск ассоциаций (Genome-Wide Association Studies, GWAS) позволили обнаружить значительные взаимосвязи с локусами HLA области хромосомы 6 с развитием ЛПП при применении ряда ЛС [70].

Более детальная информация, обобщенная по результатам исследований о роли генетических факторов в развитии ЛПП, представлена в таблице 9 [26, 91, 92, 133, 161].

**HLA аллели, ассоциированные с гепатотоксичностью
(по A. Ortega-Alonso с соавт., 2016, с изменениями)**

Лекарственное средство	Число проанализированных случаев	HLA аллель
флуклоксациллин	51	B*57:01 A*02:01
амоксциллин-клавуланат	201	DRB1*15:01-DQB1*06:02
лумиракоксиб	41	DRB1*15:01-DQB1*06:02
лапатиниб	35	DRB1*07:01-DQA1*02:01
ксимегалатран	74	DRB1*07:01-DQA1*02:01
тиклодипин	22	A*33:03
тербинафин	14	A*33:01
фенофибрат	7	A*33:01
тиклодипин	5	A*33:01

Реализация генетического потенциала ЛС происходит путем презентации активного метаболита препарата на мембранах антиген-представляющих клеток с последующей инициацией синтеза провоспалительных цитокинов. Иными словами, белки человека, образуя комплексы с некоторыми ЛС (молекулы лекарственного вещества выступают в роли гаптен), приобретают новую антигенную специфичность. Этим объясняют лекарственную аллергию, что получило название «гаптен-гипотеза» [71, 157].

В зависимости от особенностей метаболизма пациента развитие ЛПП может развиваться двумя путями. Первый

вариант — стимуляция врожденной иммунной системы через Toll-подобные рецепторы антиген-представляющих клеток с последующим воздействием на гепатоциты. Второй вариант — развитие опосредованной антителами против гепатоцитов иммуновоспалительной реакции, названной «сигнал гипотетической опасности» [62].

В любом случае для многих ЛС гепатотоксичность развивается только при наличии носительства аллелей риска. Возможность ЛПП у лиц, не являющихся носителями данных аллелей, не исключена. Но в этих случаях, как правило, играют роль другие факторы риска, который будут рассмотрены ниже.

2. Свойства лекарственных препаратов

Уже отмечалось, что гепатотоксический эффект ЛС подразделяется на дозозависимый, который проявляется при приеме большого количества того или иного препарата, и дозозависимый, связанный с идиосинক্রазией. Поэтому оценка дозы и длительности применения препаратов имеет смысл в случае прогнозирования предсказуемой гепатотоксичности. Тем не менее установлено, что для развития аллергического ЛПП порог дозы любого ЛС составляет более 10 мг, а для идиосинক্রазии — более 50 мг в сутки [169].

Установлено, что препараты с преимущественно печеночным метаболизмом больше связаны с риском развития идиосинক্রазии [122].

Крупные когортные исследования, проведенные в Исландии и Испании [99, 127], показали, что ЛПП, обусловленные идиосинক্রазией, ассоциированы в 88% и 77% с суточной дозой ЛС более 50 мг в сутки. Эти же дозировки приводили к развитию тяжелых ЛПП, протекающих с фульминантной печеночной недостаточностью и летальным исходом или приводящих к трансплантации печени [139].

Одним из ключевых фармакологических свойств ЛС, влияющих на их биодоступность, является липофильность. Роль

липофильности в развитии ЛПП до настоящего времени не имеет однозначной оценки. Анализ данных двух независимых баз регистрации нежелательных явлений ЛС показал, что высокая липофильность в сочетании с суточной дозой выше 100 мг может способствовать возникновению ЛПП [54]. В то же время сравнительное исследование суточной дозы и липофильности более 900 ЛС, принимаемых перорально, продемонстрировало значимость для развития гепатотоксичности только высоких доз и отсутствие влияния липофильности [21]. Таким образом, высокие дозы ЛС однозначно признаны фактором риска развития ЛПП.

3. Факторы хозяина

Возраст. Несмотря на изменения фармакокинетики ЛС, происходящие при старении организма, обусловленные снижением тощей массы тела и активности цитохром-опосредованного метаболизма, не получено убедительного подтверждения того, что пожилой возраст является фактором риска ЛПП. Анализ крупных национальных регистров показал, что в Испании 46% пациентов с ЛПП имеют возраст более 60 лет, а в США только 16,6% пациентов с ЛПП были старше 65 лет [81, 127]. Популяционные исследования демонстрируют зависимость частоты ЛПП в пожилом возрасте от увеличения числа применяемых ЛС [99].

С практической точки зрения возраст как фактор риска имеет значение при прогнозировании конкретных фенотипов ЛПП. Так, синдром Рейе, ассоциированный с приемом ацетилсалициловой кислоты, развивается только у детей [144]. Возраст до 2 лет является критичным для развития гепатотоксичности с летальным исходом при применении вальпроата [80]. ЛПП, ассоциированные с изониазидом, в 5 раз чаще регистрируются у лиц старше 50 лет [104]. В этом же возрасте преимущественно наблюдается холестатический фенотип ЛПП [64, 127]. Подробнее фенотипы ЛПП будут рассмотрены в соответствующем разделе.

Пол. Когортные исследования, в том числе из Испании и США, не показали достоверных гендерных различий по частоте ЛПП. В этих наблюдениях женщины составляли 49% и 59% пациентов соответственно [68, 127].

При этом женский пол является независимым фактором риска для гепатоцеллюлярного фенотипа ЛПП с развитием фульминантной печеночной недостаточности. Женщины составляют 77—89% пациентов с подобными ЛПП [68, 142].

Раса. Разница в распространенности различных ЛПП между странами должна оцениваться с позиций культурологии, генетического фона и правил назначения лекарственных препаратов. Наблюдение за более чем 900 пациентами с идиосинкразическими ЛПП в США показало, что имеются расовые отличия по характеру заболевания. Так, азиатская раса являлась независимым фактором риска для трансплантации печени, а африканская раса определяет хронический фенотип ЛПП с 6-месячной эволюцией [96].

Заболевания печени и другие фоновые состояния. Фоновые заболевания и особенности метаболизма могут рассматриваться как факторы риска развития ЛПП при конкретных этиологических факторах [1], что обобщено в таблице 10.

Таблица 10

**Факторы риска
лекарственного поражения печени
(по И. Е. Байковой и И. Г. Никитину, 2009) [1]**

Фактор	Лекарственный препарат	Влияние
Возраст	изониазид, нитрофурантоин, галотан, троглитазон	Возраст старше 60 лет — увеличение частоты и тяжести
	вальпроевая кислота, салицилаты	Дети до 10 лет

Таблица 10 (продолжение)

Фактор	Лекарственный препарат	Влияние
Пол	галотан, миноциклин, нитрофурантоин	Чаще у женщин, особенно хронический гепатит
	амоксциллин-клавулат, азатиоприн	Чаще у мужчин
Доза	парацетамол, ацетилсалициловая кислота, некоторые растительные препараты	Уровень в крови напрямую связан с гепатотоксичностью
	тетрациклин, такрин, оксипенициллин	Идиосинкразические реакции, частично зависящие от дозы
	метотрексат, витамин А	Общая доза, частота и продолжительность приема соотносятся с риском печеночного фиброза
Анамнез других лекарственных реакций	изофлуран, галотан, энфлуран, эритромицин, диклофенак, ибупрофен, тиопрофеновая кислота, сульфаниламиды, ингибиторы циклооксигеназы-2	Случаи перекрестной чувствительности встречаются редко

Таблица 10 (продолжение)

Фактор	Лекарственный препарат	Влияние
Другие лекарства	парацетамол	Изониазид, зидовудин, низкие пороговые дозы фенитоина
	вальпроевая кислота	Другие противосудорожные препараты повышают риск гепатотоксичности
Злоупотребление алкоголем	парацетамол	Более низкие пороговые дозы, плохой прогноз
	изониазид, метотрексат	Повышенный риск повреждения печени, фиброз печени
Ожирение	галотан, троглитазон, тамоксифен, метотрексат	Повышенный риск повреждения печени, фиброз печени
Голодание	парацетамол	Повышенный риск гепатотоксичности
Фоновое заболевание печени	противотуберкулезные препараты, ибупрофен	Повышенный риск повреждения печени у лиц с хроническими гепатитами В и С
Сахарный диабет	метотрексат	Повышенный риск фиброза печени

Таблица 10 (окончание)

Фактор	Лекарственный препарат	Влияние
ВИЧ/ СПИД	сульфаниламиды	Повышенный риск гиперчувствительности
Хроническая болезнь почек	тетрациклин, метотрексат	Повышенный риск повреждения печени и фиброз печени
Трансплантация	азатиоприн, тиогуцанин, бусульфан	Повышенный риск сосудистой токсичности

Риск развития ЛПП повышен у лиц, имеющих указания в анамнезе на побочные реакции от применения данного препарата или его аналога. Хроническое злоупотребление алкоголем способствует возникновению гепатотоксических реакций при более низких дозах ряда препаратов, значительно увеличивает их тяжесть при применении парацетамола, изониазида или никотинамида и ассоциировано с идиосинкразическими реакциями на метотрексат [95]. Известно, что при ожирении повышен риск развития поражения печени при применении галотана, а метотрексат и тамоксифен являются триггерами развития стетогепатита и фиброза печени. Гепатотоксичность изониазида и парацетамола имеет прямую корреляцию с голоданием. Диабет не является фактором риска ЛПП, но при их возникновении связан с повышенным риском смертности и хронизации [51].

Результаты исследований о роли хронических инфекций гепатотропными вирусами в развитии ЛПП противоречивы. И прежде всего должны рассматриваться в контексте потенциальной гепатотоксичности антиретровирусных препаратов при ко-инфекции хронического гепатита В и/или С и ВИЧ.

В каждом случае потенциал гепатотоксичности должен рассматриваться с учетом конкретного ЛС [87, 88, 97].

Лекарственные взаимодействия. Необходимо учитывать, что одновременное применение нескольких препаратов (полипрагмазия) делает более вероятным развитие ЛПП.

Известно потенцирование гепатотоксического эффекта ЛС путем индукции метаболизма через систему цитохрома P450 (CYP) или мембранных переносчиков. Классическим примером является негативное влияние хронического потребления алкоголя (индуктора CYP2E1) на развитие токсичности парацетамола [71].

Анализ базы данных общей практики выявил повышенный риск ЛПП при комбинации двух и более потенциально гепатотоксичных препаратов [22]. В настоящее время обсуждаются вопросы персонифицированного подхода к назначению ЛС с учетом уже изученных вариантов лекарственных взаимодействий и полиморфизма генов, ответственных за метаболизм ксенобиотиков [27].

4. Метаболические факторы

Исследование роли метаболических нарушений как факторов риска ЛПП преимущественно проводились в экспериментах на культуре гепатоцитов. Не выявлено четкой корреляции образования реактивных метаболитов и уровня гепатотоксичности. Прямое цитотоксическое действие, реализующееся посредством окислительного стресса, подтверждено в эксперименте у карбамазепина, аминазина, клозапина [125]. Гибель гепатоцитов, ассоциированная с митохондриальным повреждением, рассматривается как цепь нарушений дыхательного цикла митохондрий, чаще всего имеющая в основе генетические механизмы в виде точечных мутаций в митохондриальной ДНК, ответственных за определенные участки цикла Кребса [51]. Этот факт подтвержден для диклофенака, вальпроевой кислоты, тамоксифена и ацетилсалициловой кислоты.

Исследования полиморфизма генов, ответственных за активность глутатионпероксидазы (GPX1 Leu), марганцевой супероксиддисмутазы (SOD2 Ala), показывают связь их гомозиготного носительства их с холестатическим фенотипом ЛПП. Но практическое применение этих результатов преждевременно [118].

Главенствующая роль антибиотиков в развитии ЛПП с позиций сегодняшнего дня может быть рассмотрена как повреждение микробиома [138], опять-таки через индукцию митохондриального повреждения.

По мнению некоторых исследователей, развитие холестатического фенотипа ЛПП обусловлено ингибированием активности белков транспортеров солей желчных кислот (bile salt export pump, BSEP), что продемонстрировано на примере кетоконазола, нефозодола и лапатиниба [101]. Очевидно, что препараты, обладающие влиянием на митохондрии и BSEP, являются причиной более тяжелой гепатотоксичности [93]. Особого внимания заслуживает белок, ассоциированный с множественной лекарственной резистентностью (multidrug resistance associated protein, MRP), и его фракции MRP3, MRP4, которые ответственны за развитие холестатического варианта ЛПП [123, 124].

10. Высокие дозы лекарственных препаратов однозначно признаны фактором риска развития ЛПП. Других общих для всех ЛС факторов риска развития ЛПП в настоящее время не выявлено.

Оценка факторов риска должна быть персонифицирована. Такие факторы, как возраст, коморбидные состояния, хроническое злоупотребление алкоголем, носительство определенных аллелей, повышают риск развития ЛПП при использовании отдельных ЛС и должны учитываться при назначении конкретных препаратов. Женский пол является независимым фактором риска фульминантной печеночной недостаточности.

ФЕНОТИПЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

ЛПП отличает разнородность клинико-морфологических вариантов.

В связи с неоднородностью клинической и морфологической картины ЛПП было предпринято множество попыток разработать классификацию ЛПП, в которой были бы учтены патогенез, симптомокомплекс, морфология и причинный лекарственный препарат. В 2007 г. такая классификация была представлена, и она достаточно полно отражает все многообразие ЛПП (табл. 11).

Таблица 11

Классификация лекарственных поражений печени (по D. Pessayre and D. Larrey, 2007)

Фенотип поражения печени	Морфологическая картина	Примеры причинных лекарственных средств
<i>Острый гепатит</i>		
Цитолитический гепатит	Лобулярный некроз гепатоцитов + дольковое и портальное воспаление	Парацетамол, сульфаниламиды, дигидралазин, тиениловая кислота, изониазид, индометацин

Таблица 11 (продолжение)

Фенотип поражения печени	Морфологическая картина	Примеры причинных лекарственных средств
Холестатический гепатит	Холестаз + портальное воспаление	Амоксициллин-клавуланат, амитриптиллин, хлопромазин, азатиоприн, сулиндак, диазепам, эстрогены
Холестатический гепатит + холангит	Холестаз + портальное воспаление + поражение внутрипеченочных желчных протоков	Хлопропамид, сулиндак, метамизол, фенилбутазон, диклоксациллин
Смешанный гепатит	Некроз + холестаз + лобулярное и портальное воспаление	Макролиды, диклофенак, напроксен, сулиндак
Гранулематозный гепатит	Гранулематозное воспаление	Аллопуринол, амиодарон, аспирин, изониазид, кетоконазол, сульфаниламиды, хинидин
Изолированный холестаз	Холестаз в отсутствие иных изменений в печени	Оральные контрацептивы, анаболические андрогенные стероиды, циклоспорин А

Таблица 11 (продолжение)

Фенотип поражения печени	Морфологическая картина	Примеры причинных лекарственных средств
<i>Накопление липидов</i>		
Макровезикулярный стеатоз	Единичные крупные липидные вакуоли	Глюкокортикоиды, метотрексат
Микровезикулярный стеатоз	Множественные мелкие липидные вакуоли	Амиодарон, аспирин, ибупрофен, глюкокортикоиды, тетрациклин
Фосфолипидоз	Увеличенные лизосомы, заполненные фосфолипидами	Амиодарон, нифедипин, дилтиазем
Стеатогепатит	Стеатоз, некроз, воспалительный инфильтрат, тельца Мэллори, фиброз	Амиодарон, дилтиазем, глюкокортикоиды, нифедипин
Липидоз звездчатых клеток печени	Гиперплазия клеток, содержащих витамин А (звездчатых клеток печени) + перисинусоидальный фиброз	Витамин А
<i>Хронические поражения печени</i>		
Хронический гепатит	Перипортальный некроз + портальное воспаление + фиброз портальных трактов	Диклофенак, метилдофа, изониазид, нитрофурантоин, папаверин

Таблица 11 (продолжение)

Фенотип поражения печени	Морфологическая картина	Примеры причинных лекарственных средств
Цирроз печени	Нарушение архитектоники печени + тяжелый фиброз + узлы регенерации	Изониазид, метотрексат, метилдофа, ипрониазид, папаверин
Синдром исчезающих желчных протоков	Разреженность внутривнутрипеченочных желчных протоков	Аминазин, галоперидол, амоксициллин-клавулат, росиглитазон, триметоприм-сульфаметоксазол
Склерозирующий холангит	Стриктуры крупных желчных протоков	Флоксуридин
<i>Сосудистые поражения печени</i>		
Поражение воротной вены	Тромбоз воротной вены	Оральные контрацептивы
Поражение печеночной артерии	Гиперплазия интимы или ангиит	Оральные контрацептивы
Пелиоз	Хаотично расположенные полости, заполненные кровью	Анаболические андрогенные стероиды, азатиоприн, оральные контрацептивы
Веноокклюзионная болезнь	Нетромботическая обструкция центральных вен	Азатиоприн, циклофосфамид, даунорубин, винкристин, 6-меркаптопурин

Таблица 11 (окончание)

Фенотип поражения печени	Морфологическая картина	Примеры причинных лекарственных средств
Синдром Бадда — Киари	Тромбоз крупных подпеченочных вен	Оральные контрацептивы, дакарбазин
<i>Опухолевые поражения печени</i>		
Гепатоцеллюлярная аденома	Доброкачественная опухоль без рубца в центре	Анаболические андрогенные стероиды, оральные контрацептивы
Фокальная узловая гиперплазия	Доброкачественная опухоль с рубцом в центре	Анаболические андрогенные стероиды, оральные контрацептивы
Гепатоцеллюлярная карцинома	Злокачественная опухоль из паренхиматозных клеток	Анаболические андрогенные стероиды, азатиоприн, оральные контрацептивы
Ангиосаркома	Злокачественная опухоль из эндотелиальных клеток	Анаболические андрогенные стероиды, торотраст

Несмотря на очевидное удобство применения данной классификации, разработка более детальных стандартов для систематизации ЛПП продолжается.

С 2009 г. действует рабочая группа «Фенотипическая стандартизация ЛПП», которая на согласительной конференции, проведенной 16 марта 2010 г., ввела определение «фенотипы ЛПП» (табл. 12) и в дальнейшем систематизировала их с учетом механизма поражения печени, клинических прояв-

лений и конкретных групп лекарственных препаратов (табл. 13). Авторами консенсуса подчеркивается необходимость совершенствования стандартов диагностики и дифференциальной диагностики фенотипов ЛПП и подготовки удобных для практической медицины алгоритмов верификации различных вариантов повреждения печени. Данные в вышеприведенных таблицах согласуются и иногда дублируют друг друга, но мы не посчитали возможным изменять содержание материалов, уже принятых согласительными документами [51, 156].

Таблица 12

**Фенотипы лекарственных поражений печени
по материалам согласительной конференции 2010 г.
(по R. J. Fontana с соавт., 2010) [156]**

Иммуноаллергический гепатит
Аутоиммунопободный гепатит
Острый гепатоцеллюлярный некроз
Вирусоподобный острый гепатит
Острая печеночная недостаточность
Холестатический гепатит
Мягкий холестаз
Острый жировой гепатоз с лактоацидозом
Неалкогольный жировой гепатоз
Синдром обструкции синусоидов
Хронический гепатит
Узловая регенерация печени
Синдром исчезающих желчных протоков
Цирроз

**Клинико-морфологические формы (фенотипы) ЛПП
(по А. Ortega-Alonso с соавт., 2016) [51]**

Фенотип повреждения	Лекарственное средство	Гистологическая характеристика
Острое гепатоцеллюлярное повреждение	Изониазид, ацилсалициловая кислота, сульфаниламиды	Лобулярная преимущественно лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация ± гепатоцеллюлярная дегенерация, очаговая дезорганизация, холестаз отсутствует
Аутоиммуноподобный гепатит	Нитрофурантоин, миноциклин, ипилимумаб	Плазмноклеточный интерфейс гепатит
«Чистый» холестаз	Анаболические стероиды, эстрогены	Холестаз гепатоцитов и дилатация желчных канальцев с желчными пробками без некроза и воспаления
Холестатический гепатит	Фенитоин, амоксициллин-клавулонат, фторхинолоны, макролиды, азитромицин	Портальное и протоковое воспаление, а также некроз гепатоцитов с выраженным преобладанием централобулярного холестаза
Гранулематозный гепатит	Изониазид, интерферон, фенитоин, аллопуринол	Эпителиоидные гранулемы без некроза

Таблица 13 (продолжение)

Фенотип повреждения	Лекарственное средство	Гистологическая характеристика
Хронический гепатит	Диклофенак, метилдопа, бентазипам	Портальное преобладание, интерфейс гепатит, фиброз, исходящий из портальной зоны
Макровезикулярный стеатоз	Тетрациклины, стероиды, препараты золота, 5-флюороурацил, метотрексат, тамоксифен	Накопление больших жировых капель различной степени выраженности с периферическим смещением ядра без значительного воспаления или холестаза или альтернативной картины
Микровезикулярный стеатоз	Вальпроевая кислота, тетрациклин, зидовудин	Диффузное накопление мелких капель жира в гепатоците с центральным расположением ядра без значительного воспаления или холестаза или альтернативной картины
Неалкогольный жировой гепатоз	Тамоксифен, амиодарон	Макро- и микровезикулярный стеатоз, баллонная дистрофия гепатоцитов и перипортальное воспаление

Таблица 13 (окончание)

Фенотип повреждения	Лекарственное средство	Гистологическая характеристика
Синдром исчезающих желчных протоков	Амоксициллин-клавуланат, сульфаниламиды	Разреженность междольковых протоков
Фиброз/цирроз	Изониазид, метотрексат, метилдофа, папаверин	Нарушение архитектоники печени + тяжелый фиброз + узлы регенерации

11. Существуют определенные фенотипы ЛПП, различающиеся по клиническим проявлениям, морфологической характеристике и причинным агентам. Оценка фенотипа ЛПП должна лежать в основе определения программы лечения.

ОЦЕНКА ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ

Не существует никаких однозначных тестов, позволяющих подтвердить лекарственный генез поражения. Именно поэтому важнейшим моментом является оценка причинно-следственных связей между ЛС и фактом повреждения печени. Для этого разработан целый ряд диагностических инструментов.

Существуют средства для оценки причинно-следственных связей, созданные для анализа любой формы негативной реакции на ЛС, не специфичные для поражения печени. К подобным методам относятся шкала Naranjo — Naranjo Adverse Drug Reactions Probability Scale [29], метод глобальной интроспекции ВОЗ и короткий метод ВОЗ [178], метод «Специальный подход» [106] и метод KL (Karch — Lasagna) [107]. Все эти методики являются устаревшими в случае ЛПП, хотя и используются контролирующими органами в различных странах [61].

Разработан ряд специфических инструментов для оценки причинно-следственных связей при подозрении на ЛПП.

К основным диагностическим шкалам, используемым в мире для оценки причинности ЛПП, относятся: шкала RUCAM (1989–1993, 2016) [38, 59, 60, 61]; шкала Мария и Викторино (Maria&Victorino, M&V, 1997) [117]; шкала, предложенная на японской гастроэнтерологической неделе Digestive Disease Week (DDW-J, 2004), или ТКК-шкала (по имени авторов Takikawa, Takamori, Kumagi) [35]; метод группы DILIN [136].

Ни одна из этих методик не является широко распространенной в клинической практике. Это связано с тем, что ряд факторов, включенных в эти шкалы, недостаточно хорошо описаны и сложны для интерпретации. Кроме того, весьма

сложно разработать единый инструмент, который одинаково хорошо подходил для разнообразных фенотипов ЛПП.

Шкала RUCAM была разработана под эгидой CIOMS после проведения международной встречи экспертов (Париж, 1989 г.), направленной на разработку единых диагностических критериев для поражения печени, индуцированных ЛС (или РС). Созданный диагностический инструмент получил название Метод Оценки Причинности Roussel Uclaf (Roussel Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM), в честь французской фармацевтической компании, которой была организована его разработка. Его подробное описание было впервые опубликовано в 1993 г. [38, 59, 60]. Эта шкала постоянно дорабатывается, и отдельные ее элементы неоднократно пересматривались. Последние обновления RUCAM выпущены в 2016 г. [61].

В современном виде RUCAM состоит из двух частей, по которым отдельно оцениваются гепатоцеллюлярные и холестатические (и смешанные) поражения печени.

Оценка по шкале RUCAM состоит из следующих компонентов:

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

Каждый признак оценивается в баллах. Суммация баллов позволяет оценить гепатотоксичность как маловероятную, возможную, вероятную с высокой степенью вероятности (табл. 14).

Поскольку шкала RUCAM предназначена для широкого использования, то не существует никаких требований к минимальному набору признаков, необходимых для установления

причинно-следственной связи; а если отсутствуют отдельные данные, присваивается более низкий общий балл.

В попытках улучшить оригинальную шкалу RUCAM рядом авторов и рабочих групп были предложены собственные диагностические инструменты. Так, в шкале M&V было уменьшено количество критериев, сделан акцент на клинические внепеченочные проявления, оценивается более короткий латентный период и предъявлены несколько другие требования для оценки реакции на отмену ЛС, также уменьшено число позиций, оценивающих альтернативные причины заболевания и факторы риска [117]. Шкала ТТК, используемая преимущественно в Японии, включает оценку эозинофилии и теста стимуляции лимфоцитов препаратом, что затрудняет ее применение в клинической практике [35, 175]. Метод, разработанный в своем исследовании группой DILIN, предназначен для использования экспертной группой и, следовательно, не подходит для клиницистов [136].

Достоинством метода RUCAM является возможность его применения врачами, не специализирующимися в области ЛПП. Он лучше всего подходит для использования в клинической практике и наиболее валидизирован. Именно поэтому данный метод рекомендуется Международной рабочей группой экспертов по ЛПП (2011) для анализа причинно-следственных связей. При этом отмечается, что если в поражении печени подозреваются несколько препаратов, то шкала RUCAM должна быть использована к каждому препарату отдельно. Если такая система не применима (например, при назначении комбинации противотуберкулезных средств, все препараты могут быть причастны к развитию ЛПП), следует прибегать к мнению специалистов и ранжировать вероятность различных ЛС как причины ЛПП на основании фенотипа поражения и сопоставления с данными литературы [143].

При анализе литературы следует использовать не только сведения, указанные в инструкциях по применению ЛС, но и все доступные источники. Полезным ресурсом, подробно описывающим гепатотоксичность отдельных ЛС, является сайт Livertox® (<https://livertox.nih.gov>), о котором уже говорилось выше [113].

12. Для выявления причинно-следственных взаимосвязей между приемом ЛС и поражением печени рекомендуется использовать шкалу RUCAM. Если более чем один препарат рассматривается как причина поражения печени, то шкала RUCAM должна быть использована к каждому препарату отдельно. В сложных случаях при анализе причинно-следственных связей между приемом ЛС и поражением печени требуется сопоставление фенотипа поражения и данных литературы.

Таблица 14

Обновленная шкала RUCAM (2016) [61]

Признаки гепатоцеллюлярного поражения печени	Балл	Результат
А. Шкала RUCAM для гепатоцеллюлярного повреждения		
<i>1. Временной интервал между началом приема ЛС/РС и началом реакции</i>		
5—90 (повторное назначение: 1—15 дней);	+2	<input type="checkbox"/>
<5 или >90 (повторное назначение: >15 дней).	+1	<input type="checkbox"/>
Альтернативно: время начала от прекращения ЛС/РС;		
≤15 дней (исключение для медленно метаболизирующихся веществ: >15 дней).	+1	<input type="checkbox"/>

Таблица 14 (продолжение)

Признаки гепатоцеллюлярного поражения печени	Балл	Результат
<i>2. Изменение уровня АЛТ после прекращения приема ЛС/РС</i>		
Процент различий между пиком АЛТ и ВПН:		
снижение >50% за 8 дней;	+3	<input type="checkbox"/>
снижение >50% за 30 дней;	+2	<input type="checkbox"/>
нет данных, персистенция, увеличение или дальнейшее использование ЛС/РС;	0	<input type="checkbox"/>
снижение >50% после 30 дней;	0	<input type="checkbox"/>
снижение <50% после 30 дней или повторное повышение	-2	<input type="checkbox"/>
<i>3. Факторы риска</i>		
употребление алкоголя (текущее, в алкогольных единицах в день, >2 для женщин, >3 для мужчин);	+1	<input type="checkbox"/>
употребление алкоголя (текущее в алкогольных единицах в день: ≤2 для женщин, ≤3 для мужчин);	0	<input type="checkbox"/>
возраст >55 лет;	+1	<input type="checkbox"/>
возраст <55 лет.	0	<input type="checkbox"/>
<i>4. Сопутствующие ЛС/РС</i>		
нет или нет данных;	0	<input type="checkbox"/>

Таблица 14 (продолжение)

Признаки гепатоцеллюлярного поражения печени	Балл	Результат
сопутствующий прием ЛС/РС, не связанный с началом реакции;	0	<input type="checkbox"/>
сопутствующий прием ЛС/РС, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП;	-1	<input type="checkbox"/>
сопутствующий прием ЛС/РС, известного как гепатотоксин, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП. Наличие данного признака отменяет предыдущие баллы, набранные в этом пункте;	-2	<input type="checkbox"/>
сопутствующий прием ЛС/РС с доказанной ролью в этом случае (положительная реакция на повторное назначение или подтвержденная тестами).	-3	<input type="checkbox"/>
<i>5. Поиск альтернативных причин</i>		
	Отметить, если негативно	Отметить, если не выполнено
Группа I (7 причин):		
инфекция вирусом гепатита А (HAV): анти-HAV-IgM;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
гепатобилиарная сонография / цветная доплеровская сонография;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
инфекция вирусом гепатита С (HCV): анти-HCV, HCV-РНК;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Таблица 14 (продолжение)

Признаки гепатоцеллюлярного поражения печени	Балл	Результат
инфекция вирусом гепатита E: анти-HEV-IgM, анти-HEV-IgG, HEV-РНК;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
гепатобилиарная сонография / цветная доплеровская сонография сосудов печени / эндосонография / компьютерная томография / магнитно-резонансная томография;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
алкоголизм (АСТ/АЛТ > 2);	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
острый недавний случай гипотензии (в особенности при наличии основного заболевания сердца).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
инфекция, предполагаемая с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и изменения титра:		
для цитомегаловируса — CMV (анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG);	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
для вируса Эпштейн — Барра — EBV (анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG);	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
для вируса простого герпеса — HSV (анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG);	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
для вируса Varicella zoster (ветряной оспы) — VZV (анти-VZV-IgM, анти-VZV-IgG).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Таблица 14 (продолжение)

Признаки гепатоцеллюлярного поражения печени	Балл	Результат
Оценка групп I и II:		
все причины из групп I и II обоснованно исключены;	+2	<input type="checkbox"/>
обоснованно исключены 7 причин из группы I;	+1	<input type="checkbox"/>
обоснованно исключены 6 или 5 причин из группы I;	0	<input type="checkbox"/>
обоснованно исключены менее чем 5 причин из группы I;	-2	<input type="checkbox"/>
альтернативная причина высоковероятна.	-3	<input type="checkbox"/>
<i>6. Предшествующая гепатотоксичность ЛС/РС</i>		
реакция маркирована в инструкции к продукту;	+2	<input type="checkbox"/>
реакция опубликована, но не маркирована в инструкции;	+1	<input type="checkbox"/>
реакция неизвестна.	0	<input type="checkbox"/>
<i>7. Ответ на непреднамеренное повторное воздействие</i>		
удвоение АЛТ после приема только одного ЛС/РС, при условии АЛТ <5 ВПН перед повторным воздействием;	+3	<input type="checkbox"/>
удвоение АЛТ после приема ЛС/РС, данного во время уже текущей первичной реакции;	+1	<input type="checkbox"/>

Таблица 14 (продолжение)

Признаки гепатоцеллюлярного поражения печени	Балл	Результат
повышение АЛТ, но менее чем пределы для подобных состояниях, как при первом назначении;	-2	<input type="checkbox"/>
другие ситуации.	0	<input type="checkbox"/>
ОБЩИЙ БАЛЛ ДЛЯ СЛУЧАЯ		
Б. Шкала RUCAM для холестатического или смешанного повреждения		
Параметры для холестатического и смешанного поражения печени	Балл	Результат
<i>1. Временной интервал между началом приема ЛС/РС и началом реакции</i>		
5—90 дней (повторное назначение: 1—90 дней);	+2	<input type="checkbox"/>
<5 или >90 дней (повторное назначение: >90 дней).	+1	<input type="checkbox"/>
Альтернативно: время начала от прекращения ЛС/РС		
(исключение для медленно метаболизирующихся веществ: ≤ 30 дней)	+1	<input type="checkbox"/>
<i>2. Изменение уровня АЛТ после прекращения приема ЛС/РС</i>		
Процент различий между пиком ЩФ и ВПН:		
снижение >50% за 180 дней;	+2	<input type="checkbox"/>

Таблица 14 (продолжение)

Параметры для холестатического и смешанного поражения печени	Балл	Результат
снижение <50% за 180 дней;	+1	<input type="checkbox"/>
нет данных, персистенция, увеличение или дальнейшее использование ЛС/РС.	0	<input type="checkbox"/>
<i>3. Факторы риска</i>		
употребление алкоголя (текущее в алкогольных единицах в день: >2 для женщин, >3 для мужчин);	+1	<input type="checkbox"/>
употребление алкоголя (текущее в алкогольных единицах в день: ≤ 2 для женщин, ≤ 3 для мужчин);	0	<input type="checkbox"/>
беременность;	+1	<input type="checkbox"/>
возраст > 55 лет;	+1	<input type="checkbox"/>
возраст <55 лет.	0	<input type="checkbox"/>
<i>4. Сопутствующий прием ЛС / трав(-ы)</i>		
нет или нет данных;	0	<input type="checkbox"/>
сопутствующий прием ЛС/РС, не связанный с началом реакции;	0	<input type="checkbox"/>
сопутствующий прием ЛС/РС, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП;	-1	<input type="checkbox"/>
сопутствующий прием ЛС/РС, известного как гепатотоксин, совпадающий или близкий по времени к началу ЛПП;	-2	<input type="checkbox"/>

Таблица 14 (продолжение)

Параметры для холестатического и смешанного поражения печени	Балл	Результат
сопутствующий прием ЛС/РС с доказанной ролью в данном случае (положительная реакция на повторное назначение или подтверждена тестами).	-3	<input type="checkbox"/>
<i>5. Поиск альтернативных причин</i>		
	Отметить, если негативно	Отметить, если не выполнено
Группа I (7 причин):		
инфекция вирусом гепатита А (HAV): анти-HAV-IgM;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
инфекция вирусом гепатита В (HBV): HBsAg, анти-HBc-IgM, HBV-ДНК;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
инфекция вирусом гепатита С (HCV): анти-HCV, HCV-РНК;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
инфекция вирусом гепатита Е (HEV): анти-HEV-IgM, анти-HEV-IgG, HEV-РНК;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
гепатобилиарная сонография / цветная доплеровская сонография сосудов печени / эндосонография / компьютерная томография / магнитно-резонансная томография;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
алкоголизм (АСТ/АЛТ > 2);	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
острый недавний случай гипотензии (в особенности при наличии основного заболевания сердца)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Таблица 14 (продолжение)

Параметры для холестатического и смешанного поражения печени	Балл	Результат
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;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
инфекция, предполагаемая с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и изменения титра:		
для цитомегаловируса — CMV (анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG);	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
для вируса Эпштейн — Барра — EBV (анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG);	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
для вируса простого герпеса — HSV (анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG);	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
для вируса Varicella zoster (ветряной оспы) — VZV (анти-VZV-IgM, анти-VZV-IgG);	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Оценка групп I и II:		
все причины из групп I и II обоснованно исключены;	+2	<input type="checkbox"/>
обоснованно исключены 7 причин из группы I;	+1	<input type="checkbox"/>
обоснованно исключены 6 или 5 причин из группы I;	0	<input type="checkbox"/>

Таблица 14 (продолжение)

Параметры для холестатического и смешанного поражения печени	Балл	Результат
обоснованно исключены менее чем 5 причин из группы I;	-2	<input type="checkbox"/>
альтернативная причина высоковероятна.	-3	<input type="checkbox"/>
<i>6. Предшествующая гепатотоксичность ЛС/РС</i>		
реакция маркирована в инструкции к продукту;	+2	<input type="checkbox"/>
реакция опубликована, но не маркирована;	+1	<input type="checkbox"/>
реакция неизвестна.	0	<input type="checkbox"/>
<i>7. Ответ на непреднамеренное повторное воздействие</i>		
удвоение ЩФ после приема только ЛС/РС, при условии АЛТ <2 ВПН перед повторным воздействием;	+3	<input type="checkbox"/>
удвоение ЩФ после приема только ЛС/РС, данного во время первой реакции;	+1	<input type="checkbox"/>
повышение ЩФ, но менее чем пределы для подобных состояниях, как при первом назначении	-2	<input type="checkbox"/>
другие ситуации.	0	<input type="checkbox"/>
ОБЩИЙ БАЛЛ ДЛЯ СЛУЧАЯ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Таблица 14 (окончание)

Параметры для холестатического и смешанного поражения печени	Балл	Результат
<i>В. Оценка по шкале RUCAM</i>		
<p data-bbox="114 358 972 423">Суммарная оценка и классификация причинно-следственной связи:</p> <p data-bbox="164 448 828 626"> ≤ 0 баллов — исключена; 1—2 баллов — маловероятно; 3—5 баллов — возможно; 6—8 баллов — вероятно; >9 баллов — с высокой степенью вероятности. </p> <p data-bbox="164 672 312 699"><i>Примечание:</i></p> <p data-bbox="114 708 972 938"> АЛТ — активность аланинаминотрансферазы; АСТ — активность аспаратаминотрансферазы; ВПН — верхний предел (лабораторной) нормы; ЛС — лекарственное средство; ЛПП — лекарственное поражение печени; РС — растительное средство; ЩФ — щелочная фосфатаза; НВс — сердцевинный антиген вируса гепатита В, НВsAg — поверхностный антиген вируса гепатита В, анти- ... Ig... — антитела к ... класса иммуноглобулина... </p>		

ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

Диагностика ЛПП основана на том, что это диагноз исключения, который опирается на данные анамнеза, клинической картины и течения заболевания, а также на результаты исследований, преимущественно лабораторных.

Диагностика ЛПП включает следующие позиции:

1. Оценка интервала между началом приема ЛС и развитием поражения печени.
2. Клинические признаки.
3. Длительность и течение периода восстановления.
4. Оценка конкретных факторов риска.
5. Исключение других причин поражения печени.
6. Учет предшествующих данных о гепатотоксичности ЛС.

Дополнительными (но не всегда доступными, а иногда и неуместными) позициями при постановке диагноза могут являться:

7. Реакция на повторное назначение ЛС.
8. Биопсия печени [156].

В диагностике ЛПП нельзя переоценить значение сбора анамнеза [3]. Он позволяет выявить потенциальный причинный агент, оценить временной интервал между началом его применения и развитием поражения печени, определить факторы риска (такие, как возраст, пол, этническая принадлежность, наличие исходных заболеваний печени и других фоновых состояний, употребление алкоголя и других ЛС и патогенных факторов), а также получить некоторые данные в пользу альтернативных причин для развития заболевания печени.

Оценка взаимосвязи между приемом ЛС и развитием поражения печени была рассмотрена выше.

Физикальное обследование позволяет выявить признаки текущего или исходного хронического заболевания печени (такие, как лихорадка, сыпь, желтуха, гепато- и спленомегалия, клинические признаки холестаза, коагулопатии, портальной гипертензии, печеночной энцефалопатии). Факты, которые следует выяснить при сборе анамнеза и физикальном обследовании, суммированы в таблице 15.

Таблица 15

Параметры, на которые следует обращать внимание при сборе анамнеза и физикальном осмотре больных с лекарственными поражениями печени

Анамнестические данные	возраст, пол, этническая принадлежность
	подробное течение случая
	прием ЛС (БАД, лекарственных трав), длительность, дозы, даты начала и окончания приема; прием данных ЛС ранее; наличие ранее побочных реакций / толерантности к ЛС
	предшествующие медицинские манипуляции (переливание крови и др.)
	наследственность
	аллергический анамнез
	наличие и течение других заболеваний печени
	сопутствующие заболевания и состояния (хронические и острые заболевания, беременность)
	употребление алкоголя, других потенциально вредных веществ (частота, длительность, дозы)

Таблица 15 (окончание)

Жалобы	утомляемость и слабость, повышение температуры тела; отсутствие аппетита; потеря массы тела, тошнота, рвота, абдоминальная боль; зуд, кожная сыпь; желтуха (изменения цвета кожи и слизистых, кала, мочи); кровотечения
Физикальные данные	общее состояние, уровень сознания, лихорадка, изменения кожных покровов и слизистых (сыпь, расчесы, желтуха), гепато- и спленомегалия, болезненность при пальпации органов, асцит, отеки, геморрагии, признаки хронических заболеваний печени (телеангиоэктазии, ксантелазмы и др.), признаки заболеваний других органов

Лабораторные данные. Диагностика ЛПП базируется в первую очередь на лабораторных исследованиях, интерпретация которых была подробно изложено в разделе «Классификация ЛПП, терминология, критерии». С точки зрения установления повреждения печени и оценки его тяжести наибольшее значение имеет определение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, уровня общего и прямого билирубина, расчет МНО и показателя R. В то же время следует помнить, что для ряда особых фенотипов ЛПП (таких, как поражение метотрексатом) оценка биохимических маркеров поражения печени не отражает наличия и выраженности повреждения печени.

Серологические и молекулярно-генетические методы используются для дифференциации с инфекционными процессами, аутоиммунными заболеваниями печени, некоторыми болезнями накопления.

Визуализирующие исследования при ЛПП в большей степени направлены на дифференциальную диагностику с другими видами заболеваний. Они особенно показаны лицам с холестатическим типом поражения, поскольку в этом случае требуется прежде всего исключение патологии желчных путей и инфильтративных процессов. Ультразвуковое ис-

следование брюшной полости является процедурой 1-й линии. В зависимости от направления диагностического поиска может выполняться компьютерная или магнитно-резонансная томография, доплерография сосудов печени и другие методики.

Биопсия печени не является обязательным исследованием для постановки диагноза ЛПП. Рекомендации ACG (2014) определяют ситуации, когда выполнение биопсии печени должно рассматриваться:

- продолжающееся нарастание лабораторных печеночных показателей и признаки ухудшения функции печени, несмотря на отмену подозреваемого ЛС;
- отсутствие снижения активности АЛТ на 50% и более через 30—60 дней (при гепатоцеллюлярном повреждении) либо ЩФ на 50% и более от пикового уровня через 180 дней (при холестатическом повреждении), несмотря на отмену подозреваемого ЛС;
- в случаях, когда планируется дальнейшее использование или повторное назначение «причинного» ЛС;
- сохранение изменений лабораторных показателей состояния печени более 180 дней для оценки наличия хронического заболевания печени или хронического ЛПП [20].

По данным D. E. Kleiner с соавт. (2014), 83% случаев ЛПП гистологически могут быть отнесены к одному из пяти вариантов: острый гепатит, хронический гепатит, острый холестаза, хронический холестаза и холестатический гепатит [86].

Неинвазивные методы оценки фиброза (лабораторные расчетные методики, эластография) могут быть использованы при хронических ЛПП для предварительной оценки наличия и прогрессирования фиброза. Однако их данные следует использовать как ориентировочные, поскольку эти методы не валидизированы для применения при ЛПП.

Дифференциальная диагностика. ЛПП по сути является диагнозом исключения и требует проведения всего спектра исследований, направленных на дифференциацию с другими видами заболеваний.

Рекомендации ACG (2014) выделяют группы заболеваний, которые должны включаться в диагностический поиск в зависимости от типа ЛПП.

Так, при подозрении на гепатоцеллюлярное или смешанное ЛПП необходимо исключать:

- острые инфекции вирусами гепатитов А, В, и С;
- аутоиммунный гепатит (АИГ);
- острые инфекции цитомегаловирусом, вирусами Эпштейна — Барра и простого герпеса (при исключении классических вирусных гепатитов либо при таких признаках, как атипичный лимфоцитоз и лимфаденопатия);
- болезнь Вильсона;
- синдром Бадда — Киари.

У лиц с подозрением на холестатическое ЛПП требуется исключить патологию желчевыводящих путей:

- желчнокаменную болезнь с билиарной обструкцией;
- первичный билиарный цирроз (холангит);
- склерозирующие холангиты;
- онкологические и другие инфильтративные процессы [20].

Основной спектр обследований, которые могут быть использованы при подозрении на различные гепатобилиарные заболевания, указан в таблице 16. Алгоритм обследования, предлагаемый АСГ (2014), представлен на рисунке 1.

Таблица 16

**Основные используемые методы
при дифференциальной диагностике
лекарственных поражений печени**

Спектр дифференциальной диагностики	Основные диагностические методы
Острый вирусный гепатит	анти-HAV-IgM, анти-HCV, HCV-РНК, HBsAg, анти-HDV, HBV-ДНК, анти-HEV-IgM, анти-HEV-IgG, HEV-РНК; анти-CMV-IgM, анти-CMV-IgG; анти-EBV-IgM, анти-EBV-IgG; анти-HSV-IgM, анти-HSV-IgG; анти-VZV-IgM, анти-VZV-IgG

Таблица 16 (окончание)

Спектр дифференциальной диагностики	Основные диагностические методы
Аутоиммунный гепатит	общий белок и белковые фракции, иммуноглобулин G, АНФ, анти-SMA, анти-LKM-1, анти-SLA
Болезнь Вильсона	сывороточный церулоплазмин, суточная экскреция меди, осмотр офтальмолога, невропатолога
Синдром Бадда — Киари	цветная доплеровская сонография, КТ (МР)-ангиография
Первичный билиарный цирроз (холангит)	АНФ, АМА
Первичный склерозирующий холангит	МР-холангиография
ЖКБ	ультрасонография брюшной полости, МР (КТ)-холангиография, эндоскопическая ретроградная холангиография
Онкологические процессы	ультрасонография брюшной полости, МР (КТ) томография и холангиография
<p><i>Примечание:</i> КТ — компьютерная томография, МР — магнитно-резонансная томография, CMV — цитомегаловирус, EBV — вируса Эпштейн — Барра, HSV — вирус простого герпеса, HEV — вирус гепатита E, HAV — вирус гепатита A, HBV — вирус гепатита B, HCV — вирус гепатита C, HDV — вирус гепатита D, HBsAg — поверхностный антиген вируса гепатита B, VZV — вирус Varicella zoster (ветряной оспы), АНФ — антинуклеарный фактор, АМА — антимитохондриальные антитела, анти-SMA — антитела к гладким мышцам, анти-LKM-1 — антитела к почечно-печеночным микросомам тип 1, анти-SLA — антитела к растворимому печеночному антигену.</p>	

Следует отметить, что конкретные клинические ситуации могут требовать исключения других причин для поражений печени и заболеваний. Так, может понадобиться дифференциальная диагностика с внепеченочными причинами отклонений в активности ферментов, с метастатическими или первичными злокачественными поражениями печени, паранеопластическими процессами, ишемическим поражением, бактериальными и другими инфекциями, рядом генетических заболеваний печени, неалкогольным стеатогепатитом и многими другими болезнями.

Объем обследования пациента должен определяться каждым конкретным случаем и должен основываться на существующих клинических рекомендациях по диагностике различных заболеваний печени.

Повторное назначение препарата. В целом, следует избегать повторного назначения препарата, вызвавшего либо подозреваемого в ЛПП [20].

Однако в клинической практике это иногда происходит, особенно если причина ЛПП не была определена. Кроме того, это может быть связано с некорректной оценкой предшествующего эпизода ЛПП, неточным указанием в анамнезе на токсическую реакцию, а также если назначение препарата, подозреваемого в гепатотоксичности, жизненно необходимо. В отдельных случаях такое назначение может рассматриваться как диагностический инструмент, с помощью которого устанавливается этиологический фактор поражения, и реакция на повторное назначение даже рассматривается как «золотой стандарт» в диагностике ЛПП [61]. Необходимо отметить, что при повторном назначении ЛПП может развиваться более быстро и иметь более тяжелое течение, чем при первичном назначении [20].

Подобных повторных назначений следует избегать в случаях тяжелых поражений печени (таких, как значительное повышение АЛТ, желтуха и другие прогностически неблагоприятные варианты). Исключением могут являться ситуации, когда препарат назначается по жизненным показаниям и ему не существует альтернативы [20]. В этой ситуации клини-

цисту следует руководствоваться оценкой соотношения риск/польза и действующими рекомендациями по лечению соответствующих заболеваний.

Определенной проблемой является оценка изменений в лабораторных показателях после повторного назначения ЛС. Интерпретация их представлена в таблице 17 [61].

Таблица 17

**Интерпретация изменений
в лабораторных показателях при повторном назначении ЛС
(по G. Danan, R. Teschke, 2016) [61]**

Интерпретация теста при повторном назначении	Гепатоцеллюлярное поражение		Холестатическое и смешанное поражение	
	АЛТ ₀	АЛТ _п	ЩФ ₀	ЩФ _п
положительный	<5 ВПН	>2 АЛТ ₀	<2 ВПН	>2 ЩФ ₀
отрицательный	<5 ВПН	<2 АЛТ ₀	<2 ВПН	<2 ЩФ ₀
отрицательный	>5 ВПН	>2 АЛТ ₀	>2 ВПН	>2 ЩФ ₀
отрицательный	>5 ВПН	<2 АЛТ ₀	>2 ВПН	<2 ЩФ ₀
неинтерпретируемый	<5 ВПН	нет данных	<2 ВПН	нет данных
неинтерпретируемый	нет данных	>2 АЛТ ₀	нет данных	>2 ЩФ ₀
неинтерпретируемый	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных

Примечание:

АЛТ₀ — исходная активность АЛТ, ЩФ₀ — исходная активность ЩФ, АЛТ_п — активность АЛТ после повторного назначения ЛС, ЩФ_п — активность ЩФ после повторного назначения ЛС.



Рис. 1. Алгоритм при подозрении на ЛПП
(по ACG, 2014, с изменениями) [20]

Информирование о выявленном ЛПП. В действующем Федеральном законе № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г. (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». А 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»).

На основании полученных данных формируются периодические отчеты по безопасности лекарственного препарата. Информация из отчетов затем попадает в инструкции по медицинскому применению лекарственных средств. Поэтому сообщение о нежелательном явлении врачом может принести дополнительную пользу для пациентов и, возможно, предотвратить другие случаи ЛПП.

Для сообщения о нежелательной реакции принята форма «Извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства», которая доступна на сайте Росздравнадзора <http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/monitpringlp/faq/25> (приводится в Приложении). Заполненные формы следует направлять по адресу: pharm@roszdravnadzor.ru.

Для минимизации риска повторения ЛПП врач, выявивший побочную реакцию на тот или иной препарат, должен сделать

соответствующую запись в истории болезни с указанием подозреваемого или причинного ЛС [111], а также выдать в дальнейшем пациенту медицинскую документацию с описанием побочной реакции и этиологического фактора. Пациенту рекомендуется в будущем иметь при себе заключение, в котором указан препарат, вызвавший эпизод ЛПП, избегать самостоятельного приема указанного ЛС, а также других препаратов данной фармакологической группы. Кроме того, возможно использование других средств напоминания (например, информационный браслет).

13. Диагноз ЛПП должен базироваться на оценке взаимосвязи приема ЛС и развития поражения печени; клинических, лабораторных, а при необходимости инструментальных и морфологических признаках поражения печени; оценке факторов риска; исключении других причин поражения печени; анализе имеющихся литературных данных о гепатотоксичности ЛС.

14. Диагноз ЛПП является диагнозом исключения и, как правило, требует всестороннего обследования больного для исключения альтернативной этиологии заболеваний печени.

Объем обследования определяется каждым конкретным случаем и должен основываться на существующих клинических рекомендациях по диагностике различных заболеваний печени.

15. Повторного назначения ЛС, подозреваемых в развитии ЛПП, следует избегать. Исключением являются жизнеугрожающие ситуации, когда препарат назначается по жизненным показаниям и ему не существует альтернативы. В отдельных случаях, при исходных нетяжелых поражениях печени, повторное назначение ЛС и оценка реакции на него может быть использована как диагностический метод.

ПРОГНОЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

По данным проспективных исследований летальность/потребность в трансплантации печени развивается в 3,7—11% случаев из зарегистрированных ЛПП [83]. Смерть пациента в результате острой печеночной недостаточности, как правило, происходит в течение 6 месяцев от исходного воздействия ЛС [20]. Показано, что частота хронизации поражения достигает 7—14% от зарегистрированных случаев [53, 83]. Так, при длительном наблюдении 712 пациентов, перенесших ЛПП, через 10 лет у 1,8% из них диагностирован цирроз печени [46].

Важнейшим моментом в диагностике ЛПП является своевременное распознавание случаев с высоким риском летальности.

Факторами риска тяжелых поражений с формированием острой печеночной недостаточности считаются: женский пол, гепатоцеллюлярный тип повреждения, высокий уровень билирубина и высокое соотношение АСТ/АЛТ [172].

Известно, что повышение аминотрансфераз само по себе не является маркером тяжести и плохого прогноза ЛПП, хотя их высокий уровень (более $\times 10$ —15 ВПН) требует повышенного внимания [85].

Наиболее популярным для оценки риска развития серьезных, потенциально летальных случаев ЛПП является «Закон Хая» («Hu's Law») — правило, сформулированное Х. Циммерманом в 1978 г. [184] и получившее его имя. Оно гласит, что сочетание гепатоцеллюлярного повреждения и желтухи (уровень билирубина $> 2 \times$ ВПН), при отсутствии других причин гипербилирубинемии, приводит в 10% случаев к развитию острой печеночной недостаточности и смерти больного,

причем в старших возрастных группах показатель летальности может достигать 50%. Созданный эмпирическим путем «Закон Хая» был валидизирован более поздними исследованиями [43, 66, 163]. Считается, что он обладает высокой специфичностью (92%), но низкой чувствительностью (68%) [145].

В последние годы проводятся попытки модернизации «Закона Хая». Дискуссию вызывает возможность применения его при холестатическом поражении. Так, FDA рекомендует его использование только в случаях отсутствия очевидного холестатического компонента [108]. В то же время испанские исследователи ЛПП не выявили различий в прогностической значимости «Закона Хая» в ситуациях, сопровождающихся активностью ЩФ менее и более 2 ВПН. Ими также была предложена модификация «Закона Хая» с использованием «нового соотношения» $nR > 5$ (nR , new ratio отличается от R , что при расчете используется не обязательно активность АЛТ, а АЛТ или АСТ, в зависимости от того, какой показатель выше) [172]. Недавно разработана прогностическая модель риска развития острой печеночной недостаточности при ЛПП, в основе которой лежит определение количества тромбоцитов и уровня общего билирубина [145]. Но предложенные новые алгоритмы и модели требуют дальнейшей апробации и валидации.

Описаны отдельные гистологические признаки, имеющие неблагоприятное прогностическое значение. К ним относятся массивный некроз, микровезикулярный стеатоз, фиброз, холангиолярный холестаз и портальная венопатия. Напротив, выявление гранулем и эозинофильных инфильтратов в ткани печени ассоциировано с благоприятным прогнозом [86].

Имеются данные, что у пациентов с гаплотипами, обуславливающими более низкую продукцию интерлейкина-10, наблюдаются более тяжелые исходы ЛПП [31]. По некоторым данным, предикторами летальности при ЛПП являются низкий уровень сывороточного альбумина и снижение отдельных иммунных показателей: интерлейкинов-9 и -17, хемокина RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted) и фактора роста тромбоцитов PDGF-BB [131]. Однако возможность использования подобных иммунных маркеров

прогноза в клинической практике, несомненно, требует дальнейшего изучения.

Пациенты с холестатическим типом ЛПП имеют лучший прогноз по сравнению с гепатоцеллюлярным типом [119], но в то же время холестатический тип ЛПП более склонен к переходу в хроническую форму [96].

Согласно рекомендациям FDA (2009) маркерами потенциально тяжелых случаев ЛПП при проведении клинических исследований ЛС являются следующие:

- частое повышение активности АЛТ $>3 \times$ ВПН по сравнению с контрольной группой;
- повышение активности АЛТ $5 \times$, $10 \times$ или $20 \times$ ВПН;
- повышение уровня общего билирубина до $>2 \times$ ВПН в условиях исключительно гепатоцеллюлярного повреждения, сопровождающееся частым повышением активности АЛТ $>3 \times$ ВПН по сравнению с контрольной группой.

При этом показаниями к обязательной отмене ЛС считаются:

- повышение активности АЛТ или АСТ $>8 \times$ ВПН;
- повышение активности АЛТ или АСТ $>5 \times$ ВПН более 2 недель;
- повышение активности АЛТ или АСТ $>3 \times$ ВПН и содержание общего билирубина $>2 \times$ ВПН или (МНО $>1,5$);
- повышение активности АЛТ или АСТ $>3 \times$ ВПН в сочетании с появлением слабости, тошноты, рвоты, болей или болезненности при пальпации в правом верхнем квадранте живота, лихорадки, сыпи и/или эозинофилии ($>5\%$) [108].

Несмотря на то что эти рекомендации разработаны для клинических исследований ЛС, ими можно пользоваться и в рутинной клинической практике.

16. Для выявления риска развития серьезных, потенциально летальных случаев ЛПП следует использовать «Закон Хая»: сочетание гепатоцеллюлярного повреждения и желтухи (билирубин $>2 \times$ ВПН) при условии отсутствия других причин гипербилирубинемии.

17. При подозрении на ЛПП желательно отменить все подозреваемые в развитии заболевания ЛС, если риск от их назначения не превышает пользу.

Если курс лечения ЛС требуется продолжать, надлежит руководствоваться следующим. Подозреваемые в развитии заболевания ЛС должны быть отменены:

- при повышении активности АЛТ или АСТ $>8 \times$ ВПН;
- при повышении активности АЛТ или АСТ $>5 \times$ ВПН в течение более 2 недель;
- при повышении активности АЛТ или АСТ $>3 \times$ ВПН в сочетании с повышением уровня общего билирубина $>2 \times$ ВПН (или МНО $>1,5$);
- при повышении активности АЛТ или АСТ $>3 \times$ ВПН в сочетании с появлением слабости, тошноты, рвоты, болей или болезненности при пальпации в правом верхнем квадранте, лихорадки, сыпи и/или эозинофилии ($>5\%$).

Исключением могут являться жизнеугрожающие ситуации, когда препарат назначается по жизненным показаниям и ему не существует альтернативы.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

Первым шагом в лечении ЛПП является прекращение введения препарата, вызвавшего поражение печени. В некоторых случаях даже краткосрочный прием (2—3 дня) может привести к летальному исходу. Кроме того, ранняя отмена повреждающего агента связана с меньшим прогрессированием острой печеночной недостаточности [20].

Ведение пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести ЛПП возможно в амбулаторных условиях. Госпитализация показана пациентам с тяжелым ЛПП, развитием печеночно-клеточной недостаточности, выраженной клинической симптоматикой (рвота, обезвоживание, кровотечения, наличием признаков печеночной энцефалопатии) [78], а также при потенциально неблагоприятном прогнозе поражения (случаи, соответствующие «Закону Хая»).

Обо всех случаях тяжелого ЛПП, протекающего с тяжелой печеночной недостаточностью, должно быть сообщено в центр трансплантации печени, поскольку своевременное оперативное лечение «спасает» около 40% пациентов с ЛПП [28, 52, 114]. При этом в большинстве случаев истинный агент, приведший к развитию ЛПП, не устанавливается [27]. В настоящее время ведутся исследования со стволовыми клетками, которые, как предполагается, могут оказать положительный эффект в терапии данной группы пациентов [111].

Препараты, используемые для лечения ЛПП

Пока не существует универсальных препаратов-антидотов, которые могли бы эффективно использоваться в лечении любых ЛПП. Данный факт прежде всего связан с разнообразием

этиологических агентов и их механизмом действия. Только немногие ЛПП, вызванные некоторыми определенными препаратами, имеют специфическое лечение.

Единственным доказанным антидотом при ЛПП, вызванном передозировкой парацетамола, является N-ацетил L-цистеин [159]. Его эффективность при применении на ранних стадиях печеночной недостаточности была доказана W. M. Lee с соавт. (2009) в плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) [102]. Положительные результаты были показаны и в исследовании 2010 г., включавшем 102 пациентов с тяжелым ЛПП: у пациентов, получающих N-ацетил L-цистеин, выживаемость без пересадки печени составила 52%, в сравнении с 30% в группе плацебо. При этом улучшения показателей общей выживаемости достигнуто не было [102].

Для лечения пациентов с ЛПП, индуцированных парацетамолом, предлагались различные схемы его назначения. В настоящее время наиболее широко используются следующие варианты введения N-ацетил L-цистеина:

1) пероральный 72-часовой режим: насыщающая (ударная) доза 140 мг/кг, далее 70 мг/кг каждые 4 часа до 72 часов;

2) внутривенный 21-часовой режим: насыщающая (ударная) доза в виде инфузии 150 мг/кг в течение одного часа, далее 50 мг/кг в течение 4 часов, далее 100 мг/кг в течение 16 часов.

Более эффективной и предпочтительной является пероральная схема приема N-ацетил L-цистеина. При ее использовании уровень выживаемости без трансплантации печени составил 40% в сравнении с группой контроля (плацебо) — 27% [32].

Некоторые авторы рекомендуют применение N-ацетил L-цистеина для всех пациентов с ЛПП, имеющих признаки острой печеночно-клеточной недостаточности [77, 99, 109]. В исследовании, включавшем 184 ребенка с ЛПП, были показаны более высокие показатели выживаемости без трансплантации печени в группе пациентов с передозировкой парацетамола, получавших N-ацетил L-цистеин в сравнении

с контролем (58% против 27%), но не выявлено улучшения выживаемости при ЛПП, обусловленных другими этиологическими факторами [103]. На сегодняшний день FDA одобрено применение N-ацетил-L-цистеин только для лечения ЛПП, вызванных парацетамолом.

При вальпроат-индуцированном ЛПП используется L-карнитин. В исследовании 92 пациентов с тяжелой формой ЛПП, обусловленного вальпроатом, показано, что почти половина пациентов, получавших L-карнитин выжили, в сравнении с пациентами, получавшими исключительно поддерживающую интенсивную терапию (их выживаемость составила 10%). Кроме того, было продемонстрировано преимущество парентерального введения L-карнитина против перорального [76, 150].

При развитии гепатотоксичной реакции на лефлуномид, в связи с его длительным периодом полувыведения и наличием энтерогепатической циркуляции, показано назначение холестирамина в течение 2 недель [113].

Высказывается мнение о возможности применения глюкокортикостероидов (ГКС) для предотвращения прогрессирования печеночной недостаточности при ЛПП [159]. При этом выделяются таргетные для применения ГКС иммуноаллергический и аутоиммуноподобные фенотипы ЛПП [111]. Имеется небольшой опыт положительного применения ГКС при лечении ЛПП, но РКИ не проводилось [20].

Особую проблему представляет аутоиммуноподобный фенотип ЛПП, и иногда только терапия ГКС и пролонгированное наблюдение позволяет дифференцировать АИГ и ЛПП [73]. Инициация иммуносупрессивной терапии должна быть основана на положительных серологических маркерах и/или характерных морфологических признаках АИГ. Аутоиммуноподобный лекарственный гепатит, как и лекарственно-индуцированный АИГ, обычно реагирует на лечение преднизолоном, но в первом случае он может быть назначен на более короткие сроки в сравнении с истинным АИГ. Данная группа пациентов должна быть направлена на консультацию к гастроэнтерологу. Рекомендуются инициация терапии с дозы 20—40 мг

преднизолона с последующим постепенным снижением в течение 6 месяцев после нормализации биохимических показателей [74]. Аутоиммуноподобное ЛПП после отмены ГКС не возобновляется, тогда как идиопатический АИГ после прекращения иммуносупрессии практически всегда рецидивирует в течение нескольких месяцев. При рецидиве, предполагающем истинный АИГ, сроки терапии ГКС должны быть продолжены до рекомендуемых ведущими гепатологическими ассоциациями [111]. Из имеющихся в настоящее время на рынке ЛС наиболее часто ЛПП, имитирующие АИГ, вызывает анти-ФНО- α терапия [44].

Однако для подавляющего большинства ЛПП, ассоциированных с приемом различных препаратов, не существует специфических антитодов, и в их терапии часто используются средства группы так называемых гепатопротекторов. Выбор гепатопротектора для лечения ЛПП, в том числе и хронической формы, диктуется типом повреждения печени. Очень мало проводилось РКИ по эффективности гепатотропных препаратов при ЛПП. Это обусловлено редкостью и непредсказуемостью реакций на большинство ЛС.

Наибольший опыт в оценке эффективности гепатопротекторов при поражениях печени, индуцированных лекарственными препаратами, накоплен в онкологической практике. При этом целями назначения гепатопротекторов является не только в лечение уже возникшего ЛПП, но и его профилактика, а также возможность обеспечить проведение полноценного курса ХТ.

На основании многолетнего опыта и результатов крупных РКИ и ретроспективных исследований Ассоциация онкологов России и Общество онкологов-химиотерапевтов выпустили «Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности индуцированной противоопухолевой химиотерапией» (2016) и «Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей» (2016) [5, 12, 13].

В рекомендациях онкологов акцент делается на препараты S-аденозил-L-метионина (адеметионина) как имеющие наибольшую эффективность и доказательную базу [10].

Благоприятный эффект и безопасность применения адеметионина в терапии ЛПП обусловлен его фармакологическими свойствами. Прежде всего, это естественный метаболит организма, представленный во всех органах и средах. Адеметионин играет ключевую роль в ряде важных биохимических процессов. Реакция трансметилирования обеспечивает биосинтез фосфолипидов, транссульфатирование — синтез глутатиона и таурина, конъюгацию желчных кислот, детоксикацию желчных кислот и ксенобиотиков; аминопропилирование — синтез полиаминов (путресцин, спермидин, спермин), играющих важную роль в формировании структуры рибосом и процессах регенерации. ЛПП различных этиологий сопровождается нарушением функции гепатоцитов и холангиоцитов и развитием дефицита адеметионин в организме. Кроме того, указанный препарат обладает антифибротической активностью, антинейротоксическим и антидепрессивным действием [9].

Препараты адеметионина зарегистрированы на территории России с показанием «внутрипеченочный холестаз» на основании нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, а также открытых исследований с референс-контролем [124]. Общие результаты данных исследований демонстрируют быстрый эффект препарата по снижению биохимических маркеров внутрипеченочного холестаза. Кроме того, существует ряд рандомизированных исследований, демонстрирующих эффекты адеметионина и при цитолитическом синдроме [151].

В недавно закончившемся российском многоцентровом проспективном наблюдательном исследовании 105 пациентов с псориазом, получавших иммуносупрессивную терапию (метотрексат, циклоспорин, глюкокортикостероиды), показана эффективность адеметионина при ЛПП, протекавшем с холестазом. В качестве инициации гепатопротективной терапии пациенты получали исследуемый препарат парентерально в дозе 400—800 мг/сут. в течение 2 недель, на поддерживающем этапе — 800—1600 мг/сут. перорально 4 недели, период наблюдения после терапии составил 30 дней. Данная схема

позволила достоверно снизить значения лабораторных показателей (уровень общего билирубина, активность ЩФ, ГГТ, АСТ, АЛТ), а также симптомы внутрипеченочного холестаза (кожный зуд, желтуха, слабость) [23].

Эффективность адеметионина при холестатических ЛПП была подтверждена и другими авторами [15, 17]. При этом рассматривались и иные схемы назначения данного гепатопротектора. Достоверные позитивные результаты были получены при последовательном назначении парентерально 400 мг/сут. 10 дней, далее перорально 800 мг/сут. 15 дней [15]. В исследовании, проведенном у детей, введение адеметионина в дозе 20—30 мг/кг/сут. в течение 28 дней внутривенно при ЛПП (холестатический и смешанный тип) приводило к достоверному по сравнению с плацебо уменьшению зуда, исчезновению или уменьшению желтухи, снижению активности АСТ и ГГТ [78].

В исследованиях по профилактике и лечению лекарственной гепатотоксичности в качестве препарата адеметионина использовался преимущественно адеметионина 1,4-бутандисульфонат (Гептрал®).

В клинических рекомендациях Ассоциации онкологов России предлагаются следующие схемы назначения адеметионина 1,4-бутандисульфоната (Гептрала): при выявлении факта ЛПП препарат вводится внутривенно в высокой дозе 1600 мг/сут. в течение 2—3 недель с последующим переходом на пероральный прием в стандартной дозе 800 мг/сут. или (при необходимости) в высокой дозе 1600 мг/сут. С целью поддержания ремиссии при хронической форме ЛПП рекомендуется курсовой прием препарата (доза 400—800—1600 мг/сут), продолжительность курса не менее 30 дней [5].

Назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 13—15 мг/кг возможно пациентам с холестатическим типом ЛПП, имеющими клинические и биохимические признаки холестаза [119]. Но данные, подтверждающие эффективность УДХК при лечении ЛПП, в настоящее время достаточно ограничены. По результатам крупного проспективного

исследования по оценке ЛПП у 899 пациентов не была доказана эффективность УДХК ни при остром, ни при хроническом ЛПП [81]. В небольшом исследовании показана эффективность применения комбинации УДХК и ГКС при тяжелом ЛПП [158]. Описаны отдельные случаи успешного применения УДХК при ЛПП, вызванном клавуланатом [171]. В уже упомянутых выше клинических рекомендациях Ассоциации онкологов России для ЛПП, протекающих с холестаазом, рекомендуется сочетанное назначение адеметионина 1,4-бутандисульфоната (Гептрала) и УДХК в дозе 10—15 мг/кг/сут. [5].

В «Клинических рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза» (2015) указывается, что применение УДХК, как и ГКС, и адеметионина для терапии холестатических ЛПП «может быть успешно, но отсутствует доказательная база в виде контролируемых исследований» [4].

Длительную историю изучения гепатопротективного действия в отношении ЛПП имеют препараты расторопши пятнистой (силимарин). По настоящее время продолжается изучение ее эффективности при ЛПП, прежде всего на животных моделях [135, 164]. Проводились небольшие исследования, показавшие эффективность силимарина при гепатотоксичности, вызванной противотуберкулезной терапией [40].

Имеются данные об эффективности сукцинатсодержащего препарата ремаксол для лечения ЛПП, ассоциированных с длительным приемом противотуберкулезных препаратов: у 92 пациентов показано снижение уровня прямого билирубина и активности ГГТ, АЛТ и АСТ при сохранении полного объема противотуберкулезной терапии [7]. Кроме того, были проведены сравнительные исследования ремаксола и адеметионина у 177 больных туберкулезом органов дыхания и наличием коморбидности (вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции), в которых была показана эффективность и безопасность применения ремаксола, сравнимая с действием адеметионина. Но следует отметить, что в этом исследовании в качестве

препарата сравнения использовался неоригинальный препарат адеметионина (Гептор) [6]. В исследовании, выполненном на 180 пациентов с туберкулезом легких, максимальный эффект по влиянию на проявления цитолитического синдрома отмечен при использовании ремаксола, который уступал адеметионину при наличии холестатического типа ЛПП [14].

В литературе имеются данные об эффективности препарата бицикломол при гепатотоксичности, полученные на животных моделях [134, 182].

Противоречивы результаты по изучению эффективности глицирризиновой кислоты в терапии ЛПП. Несмотря на экспериментальные работы, показывающие ее протективный эффект при гепатотоксичных воздействиях, не выявлено положительного эффекта в лечении ЛПП, индуцированных противотуберкулезными препаратами [75]. Кроме того, имеются единичные данные о развитии ЛПП на фоне применения глицирризина [18]. Исследование, проведенное у детей в 2010 г., не показало эффективность глицирризина при лечении ЛПП. Положительная клиничко-лабораторная динамика была получена только после усиления терапии внутривенным введением адеметионина [78].

Стоит отметить, что J. G. Stine и J. H. Lewis (2016) в систематическом обзоре данных по профилактике и лечению ЛПП не выявили доказательств эффективности таких гепатопротекторов, как силимарин, глицирризин и УДХК [159].

Противоречивые данные об использовании различных гепатотропных лекарств при ЛПП, возможно, объясняются разнообразием фенотипов и патогенеза последнего, и в отдельных клинических ситуациях различные гепатопротективные препараты могут оказывать положительный эффект.

Наблюдение за пациентами после эпизода ЛПП

Лечение большинства форм ЛПП сосредоточено на поддерживающей терапии и требует постоянного мониторинга клинической картины и лабораторных показателей. Пациенты, перенесшие эпизод ЛПП с острой печеночной недостаточностью, должны находиться под наблюдением врача вплоть до его разрешения.

Как правило, пациенты с ЛПП имеют хороший прогноз. Около 70% пациентов с ЛПП не нуждаются в госпитализации, примерно у 90% пациентов процесс регрессирует, не достигнув порога острой печеночной недостаточности. Прогрессирование острого ЛПП до стадии цирроза и развития его осложнений — довольно редкое явление, однако подобные случаи встречаются. При этом 40% пациентов с острой печеночной недостаточностью требуется трансплантация печени. У отдельных пациентов, чаще при холестатическом типе, развивается хронизация процесса в ткани печени [53, 119].

Пациенты, у которых ЛПП развилось вследствие приема ЛС, БАД или РС должны наблюдаться до полного клинического и биохимического разрешения ситуации.

Профилактика ЛПП

Исходя из вышесказанного, для профилактики ЛПП необходимо соблюдать следующие условия:

- проводить тщательный сбор лекарственного анамнеза до назначения медикаментозной терапии;
- идентифицировать в индивидуальном порядке факторы риска назначения ЛС у конкретных пациентов;
- не допускать полипрагмазии с целью исключения межлекарственных взаимодействий;
- при назначении потенциально гепатотоксичных препаратов проводить мониторинг лабораторных показателей;

- по возможности применять препараты с высоким профилем безопасности;
- при назначении препаратов с потенциально высокой гепатотоксичностью в отдельных случаях целесообразно проводить тесты на индивидуальную чувствительность (такие, как анализ полиморфизма генов систем биотрансформации).

Следует понимать, что сроки и продолжительность контроля лабораторных показателей при назначении потенциально гепатотоксичных ЛС различны и должны определяться сроками развития и фенотипом ЛПП, характерных для конкретного ЛС.

Спорным положением является необходимость ограничения ЛС с установленной гепатотоксичностью при хронических заболеваниях печени [20]. Только для отдельных ЛС наличие определенных хронических гепатобилиарных заболеваний является фактором развития ЛПП. Однако, при их развитии на фоне поврежденной печени, прогноз ЛПП может быть хуже [20].

Большая часть исследований по медикаментозной профилактике ЛПП выполнена на лабораторных животных. И имеются лишь отдельные работы по превентивной терапии у пациентов, получающих потенциально гепатотоксичную терапию: ХТ, иммунодепрессанты, противотуберкулезные препараты.

Эффективность адеметионина в профилактике гепатотоксичности при лечении оксалиплатином, циклоспорином и рядом других препаратов было продемонстрировано во многих работах как российских, так и зарубежных авторов [15, 17, 146, 151, 165, 166].

В серии исследований по профилактике гепатотоксичности различных схем ХТ, включавших оксалиплатин, у пациентов с метастатической формой колоректального рака показано не только достоверно более редкое развитие гепатотоксичности, но и снижение потребности в редуцировании кратности приема и дозы химиопрепарата в изучаемой группе (принимавшей адеметионин 400 мг дважды в день перорально) в сравнении с группой контроля [165, 166].

В работе S. Neri с соавт. (2002) профилактическое назначение адеметионина обеспечило отсутствие изменений лабораторных показателей у всех пациентов с псориазом, получавших циклоспорин, в то время как в контрольной группе холестатическое поражение развилось у 41% пациентов [146].

В «Клинических рекомендациях...» Ассоциации онкологов России и в «Практических рекомендациях по лекарственному лечению злокачественных опухолей» Общества онкологов-химиотерапевтов предлагается при использовании химиотерапевтических препаратов с высоким риском развития ЛПП профилактически назначать адеметионин [5, 12].

Недавнее двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ по профилактике гепатотоксичности противотуберкулезных препаратов показало снижение риска развития ЛПП на фоне приема силимарина [24]. В то же время другое двойное слепое РКИ не подтвердило эффективность силимарина в предупреждении ЛПП у пациентов с туберкулезом, получающих терапию изониазидом, рифампицином, пипразинамидом и этамбутолом [79]. РКИ, завершившееся в Китае в 2016 г., также не выявило профилактического влияния расторопши на развитие ЛПП, более того, был показан потенциальный риск развития гепатотоксичности на фоне приема данного агента [130].

В двойном слепом, плацебо-контролируемом РКИ по профилактике гепатотоксичности такрина при болезни Альцгеймера силимарин не влиял на повышение АЛТ, хотя и уменьшил гастроинтестинальные и холинергические побочные эффекты [30]. В то же время у детей, получавших ХТ по поводу острого лимфобластного лейкоза, отмечена более низкая активность АСТ при профилактическом приеме расторопши [34].

Несомненно, оценка профилактического действия силимарина при проведении противотуберкулезной и других видов потенциально гепатотоксичной терапии требует дальнейшего изучения.

В последние годы появились и работы по эффективной профилактике гепатотоксичности при лечении туберкулеза, а также у пожилых людей, получающих ХТ, препаратом

бициклол. Надо отметить, что лучшие результаты наблюдались у пациентов, имеющих в качестве фоновой жировую или вирусную патологию печени [147, 148].

Имеются также исследования о превентивном эффекте тиопрониона на гепатотоксичность ХТ колоректального рака, а также при применении сорафениба и противовирусной терапии [132, 167].

Существуют ограниченные данные о профилактическом влиянии УДХК на гепатотоксичность, вызванную противосудорожными препаратами [170].

В целом, для большинства гепатопротективных препаратов требуется проведение дальнейших РКИ для уточнения возможности их профилактического использования при назначении различных ЛС.

18. Ведение пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести ЛПП возможно в амбулаторных условиях. Госпитализация показана пациентам с тяжелым ЛПП, с признаками печеночно-клеточной недостаточности и выраженной клинической симптоматики, а также при потенциально неблагоприятном прогнозе поражения (случаи, соответствующие «Закону Хая»).

19. При выявлении ЛПП врач должен в дальнейшем выдать на руки пациенту медицинскую документацию, в которой указана побочная реакция на подозреваемый или причинный препарат и ее причина. Пациенту рекомендуется в будущем иметь при себе заключение, в котором указан препарат, вызвавший эпизод ЛПП, и предъявлять его при обращении за медицинской помощью, избегать самостоятельного приема указанного препарата (а также других препаратов данной фармакологической группы без назначения врача).

20. В настоящее время нет универсальных препаратов, рекомендованных для терапии ЛПП.

21. При развитии острого тяжелого ЛПП, протекающего с выраженной печеночной недостаточностью, тактика ведения больного должна обсуждаться совместно с центром трансплантации печени.

22. В качестве гепатопротективной терапии 1-й линии при ЛПП препаратом выбора можно считать адеметионина 1,4-бутандисульфонат. Он может назначаться как перорально в дозах 800—1600 мг/сут. (или 10—25 мг/кг/сут.), так и парентерально в дозах 400—800 мг/сут. (5—12 мг/кг/сут.) в зависимости от тяжести состояния и массы тела пациента. Возможно использование других гепатопротективных препаратов с учетом типа ЛПП.

23. Пациенты с ЛПП должны находиться под наблюдением врача до полного клинического и лабораторного разрешения ситуации. Пациенты с острой формой ЛПП, протекающей по холестатическому типу, имеют более высокий риск развития хронического поражения печени и требуют более тщательного и долгосрочного наблюдения. Пациенты с ЛПП, имитирующим аутоиммунный гепатит, должны наблюдаться пролонгировано, для исключения рецидива истинного аутоиммунного гепатита.

24. При назначении ЛС с высоким риском гепатотоксичности возможно превентивное назначение препаратов гепатопротективной направленности. Препаратом выбора можно считать адеметионина 1,4-бутандисульфонат.

ОБЪЕДИНЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лекарственные поражения печени (ЛПП) могут вызываться как фармакологическими средствами, так и биологически активными добавками, а также средствами народной медицины.

2. Следует всегда рассматривать возможность лекарственных поражений печени у больных с необъяснимой острой или хронической патологией печени.

3. ЛПП подразделяют на собственно гепатотоксические и идиосинкразические реакции.

4. ЛПП могут протекать как асимптомно, так и с выраженной и разнообразной клинической симптоматикой.

5. Повреждение печени при воздействии ЛС (в отсутствие гистологической верификации) диагностируется:

а) при бессимптомном повышении активности АЛТ или АСТ $\geq 5 \times$ ВПН;

б) при повышении активности щелочной фосфатазы $\geq 2 \times$ ВПН;

в) при повышении уровня общего билирубина $> 2 \times$ ВПН в сочетании с любым повышением других печеночных тестов;

г) при повышении активности АСТ или АЛТ $< 5 \times$ ВПН в сочетании с симптомами.

При менее чем двукратном повышении лабораторных показателей, характеризующих состояние печени, следует говорить об «изменении печеночных тестов». Изолированное изменение активности АЛТ (АСТ) от 2 до $5 \times$ ВПН может рассматриваться как повреждение печени.

6. Для каждого из повышенных показателей рекомендуется рассчитывать кратность ВПН. Также рекомендуется определение показателя R — отношения активностей АЛТ (кратность к ВПН) и ЩФ (кратность к ВПН), в том числе в процессе наблюдения за больным.

7. На основании клинико-лабораторных данных следует выделять следующие типы повреждения печени:

а) гепатоцеллюлярное — повышение активности только АЛТ $>2 \times$ ВПН или $R \geq 5$;

б) холестатическое — повышение активности только ЩФ $>2 \times$ ВПН или $R \leq 2$;

в) смешанное — повышение активности АЛТ $>2 \times$ ВПН, ЩФ $>2 \times$ ВПН, $2 < R < 5$.

8. О хроническом ЛПП следует говорить, если в течение 6 месяцев от начала ЛПП отсутствует возвращение ферментов печени или билирубина к исходному уровню и/или имеются другие признаки или симптомы продолжающегося заболевания печени.

9. Для оценки степени тяжести ЛПП может быть использована система, созданная G. P. Aithal с соавт. (2011), а также любая другая система, имевшая широкую апробацию при ЛПП.

10. Высокие дозы лекарственных препаратов однозначно признаны фактором риска развития ЛПП. Других общих для всех ЛС факторов риска развития ЛПП в настоящее время не выявлено.

Оценка факторов риска должна быть персонифицирована. Такие факторы, как возраст, коморбидные состояния, хроническое злоупотребление алкоголем, носительство определенных аллелей, повышают риск развития ЛПП при использовании отдельных ЛС и должны учитываться при назначении конкретных препаратов. Женский пол является независимым фактором риска фульминантной печеночной недостаточности.

11. Существуют определенные фенотипы ЛПП, различающиеся по клиническим проявлениям, морфологической характеристике и причинным агентам. Оценка фенотипа ЛПП должна лежать в основе определения программ лечения.

12. Для выявления причинно-следственных взаимосвязей между приемом ЛС и поражением печени рекомендуется использовать шкалу RUCAM. Если более чем один препарат рассматривается как причина поражения печени, то шкала RUCAM должна быть использована к каждому препарату отдельно. В сложных случаях при анализе причинно-следственных связей между приемом ЛС и поражением печени требуется сопоставление фенотипа поражения и данных литературы.

13. Диагноз ЛПП должен базироваться на оценке взаимосвязи приема ЛС и развития поражения печени; клинических, лабораторных, а при необходимости инструментальных и морфологических признаках поражения печени; оценке факторов риска; исключении других причин поражения печени; анализе имеющихся литературных данных о гепатотоксичности ЛС.

14. Диагноз ЛПП является диагнозом исключения и, как правило, требует всестороннего обследования больного для исключения альтернативной этиологии заболеваний печени.

Объем обследования определяется каждым конкретным случаем и должен основываться на существующих клинических рекомендациях по диагностике различных заболеваний печени.

15. Повторного назначения ЛС, подозреваемых в развитии ЛПП, следует избегать. Исключением являются жизнеугрожающие ситуации, когда препарат назначается по жизненным показаниям и ему не существует альтернативы. В отдельных случаях, при исходных нетяжелых поражениях печени, повторное назначение ЛС и оценка реакции на него может быть использована как диагностический метод.

16. Для выявления риска развития серьезных, потенциально летальных случаев ЛПП следует использовать «Закон Хая»: сочетание гепатоцеллюлярного повреждения и желтухи (билирубин $>2 \times$ ВПН) при условии отсутствия других причин гипербилирубинемии.

17. При подозрении на ЛПП желательнее отменить все подозреваемые в развитии заболевания ЛС, если риск от их назначения не превышает пользу.

Если курс лечения ЛС требуется продолжать, надлежит руководствоваться следующим. Подозреваемые в развитии заболевания ЛС должны быть отменены:

- при повышении активности АЛТ или АСТ $>8 \times$ ВПН;
- при повышении активности АЛТ или АСТ $>5 \times$ ВПН в течение более 2 недель;
- при повышении активности АЛТ или АСТ $>3 \times$ ВПН в сочетании с повышением уровня общего билирубина $>2 \times$ ВПН (или МНО $>1,5$);

- при повышении активности АЛТ или АСТ $>3 \times$ ВПН в сочетании с появлением слабости, тошноты, рвоты, болей или болезненности при пальпации в правом верхнем квадранте, лихорадки, сыпи и/или эозинофилии ($>5\%$).

Исключением могут являться жизнеугрожающие ситуации, когда препарат назначается по жизненным показаниям и ему не существует альтернативы.

18. Ведение пациентов с легкой и умеренной степенью тяжести ЛПП возможно в амбулаторных условиях. Госпитализация показана пациентам с тяжелым ЛПП, с признаками печеночно-клеточной недостаточности и выраженной клинической симптоматики, а также при потенциально неблагоприятном прогнозе поражения (случаи, соответствующие «Закону Хая»).

19. При выявлении ЛПП врач должен в дальнейшем выдать на руки пациенту медицинскую документацию, в которой указана побочная реакция на подозреваемый или причинный препарат и ее причина. Пациенту рекомендуется в будущем иметь при себе заключение, в котором указан препарат, вызвавший эпизод ЛПП, и предъявлять его при обращении за медицинской помощью, избегать самостоятельного приема указанного препарата (а также других препаратов данной фармакологической группы без назначения врача).

20. В настоящее время нет универсальных препаратов, рекомендованных для терапии ЛПП.

21. При развитии острого тяжелого ЛПП, протекающего с выраженной печеночной недостаточностью, тактика ведения больного должна обсуждаться совместно с центром трансплантации печени.

22. В качестве гепатопротективной терапии 1-й линии при ЛПП препаратом выбора можно считать адеметионина 1,4-бутандисульфонат. Он может назначаться как перорально в дозах 800—1600 мг/сут. (или 10—25 мг/кг/сут.), так и парентерально в дозах 400—800 мг/сут. (5—12 мг/кг/сут.) в зависимости от тяжести состояния и массы тела пациента. Возможно использование других гепатопротективных препаратов с учетом типа ЛПП.

23. Пациенты с ЛПП должны находиться под наблюдением врача до полного клинического и лабораторного разрешения ситуации. Пациенты с острой формой ЛПП, протекающей по холестатическому типу, имеют более высокий риск развития хронического поражения печени и требуют более тщательного и долгосрочного наблюдения. Пациенты с ЛПП, имитирующим аутоиммунный гепатит, должны наблюдаться пролонгировано, для исключения рецидива истинного аутоиммунного гепатита.

24. При назначении ЛС с высоким риском гепатотоксичности возможно превентивное назначение препаратов гепатопротективной направленности. Препаратом выбора можно считать адеметионина 1,4-бутандисульфат.

Список литературы

1. Байкова И. Е. Лекарственное поражение печени / И. Е. Байкова, И. Г. Никитин // РМЖ.— 2009.— № 1.— С. 4—10.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей / под ред. В. Т. Ивашкина.— М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2002.— 416 с.
3. Галимова С. Ф. Лекарственные поражения печени (ч.1) / С. Ф. Галимова // Трансплантология.— 2011.— № 1.— С. 13—22.
4. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза / В. Т. Ивашкин, Е. Н. Широкова, М. В. Маевская [и др.] // РЖГТК.— 2015.— Т. 25, № 2.— С. 41—57.
5. Ларионова В. Б. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности индуцированной противоопухолевой химиотерапии / В. Б. Ларионова, Е. Г. Громова, А. В. Снеговой // Москва, 2016 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2016/37.pdf>
6. Лекарственные поражения печени и их лечение в клинике туберкулеза / А. В. Мордык, О. Г. Иванова, Л. А. Нагибина [и др.] // Туберкулез и болезни легких.— 2015.— № 9.— С. 47—52.
7. Лечение гепатотоксических осложнений сукцинатсодержащими препаратами / Д. С. Суханов, А. К. Иванов, М. Г. Романцов, А. Л. Коваленко // РМЖ.— 2009.— № 6.— С. 22—25.
8. Маев И. В. Причины неэффективности антигеликобактерной терапии / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, Д. Н. Андреев // РЖГТК.— 2013.— Т. 23, № 6.— С. 62—72.
9. Оковитый С. В. Клиническая фармакология гепатопротекторов / С. В. Оковитый, С. Н. Шуленин.— СПб., 2006.— С. 23—24.
10. Окончательные результаты проспективной многоцентровой программы P12—717 (применение Гептрала при хронической

- болезни печени, обусловленной лекарственно индуцированным поражением печени вследствие химиотерапии) / А. В. Снеговой, В. Б. Ларионова, П. А. Зейналова [и др.] // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.— 2016.— № 2.— С. 143—156.
11. Полунина Т. Е. Лекарственный гепатит / Т. Е. Полунина, И. В. Маев // *Consilium medicum. Гастроэнтерология.*— 2008.— № 1.— С. 3—10.
 12. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / под ред. В. М. Моисеенко.— М.: Общество онкологов-химиотерапевтов.— 2016.— 384 с.
 13. Снеговой А. В. Практические рекомендации по коррекции гепатотоксичности, индуцированной противоопухолевой химиотерапией / А. В. Снеговой, Е. Г. Громова, В. Б. Ларионова // *Злокачественные опухоли.*— 2015.— № 4, спецвыпуск.— С. 358—368.
 14. Сравнительная эффективность клинического применения реамберина, ремаксола и адеметионина у больных туберкулезом органов дыхания с лекарственными поражениями печени / Д. С. Суханов, М. В. Павлова, П. К. Яблонский, Т. И. Виноградова // *Антибиотики и химиотерапия.*— 2013.— Т. 58, № 1, 2.— С. 13—18.
 15. Угрюмова Е. В. Адеметионин в цитостатической терапии псориаза / Е. В. Угрюмова // *В помощь практическому врачу.*— 2010.— № 2.— С. 52—56.
 16. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ред., действующая с 1.01.2017) // *Собрание законодательства РФ.*— 2016.— № 26, ст. 3287.
 17. Эффективность сопроводительной терапии адеметионином (гептралом) при проведении противоопухолевой лекарственной терапии у больных с онкологическими заболеваниями различной локализации / А. Н. Казюлин, Л. З. Вельшнер, М. Ю. Бяхов, И. А. Королева // *Злокачественные опухоли.*— 2013.— № 3.— С. 16—34.
 18. A case of drug-induced allergic hepatitis by glycyrrhizin / T. Sugiyama, T. Sugaya, S. Chiba [et al.] // *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* — 1992. — Vol. 89, № 7.— P. 1450—1453.

19. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study / A. M. Larson, J. Polson, R. J. Fontana [et al.]; Acute Liver Failure Study Group // *Hepatology*.— 2005.— Vol. 42, № 6.— P. 1364—1366.
20. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury / N. P. Chalasani, P. H. Hayashi, H. L. Bonkovsky [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.*— 2014.— Vol. 109, № 7.— P. 950—966.
21. A comprehensive study of the association between drug hepatotoxicity and daily dose, liver metabolism, and lipophilicity using 975 oral medications / Z. Weng, K. Wang, H. Li, Q. Shi // *OncoTarget*. — 2015.— Vol. 6, № 19.— P. 17031—17038.
22. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study / F. J. De Abajo, D. Montero, M. Madurga, L. A. Garcia Rodríguez // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 2004.— Vol. 58, № 1.— P. 71—80.
23. Ademetionine in treatment of drug induced liver injury: an observational study in Russian patients, receiving immunosuppressive therapy for psoriasis / Y. Perlamutrov, A. Bakulev, I. Korsunskaya [et al.] // *Int. J. Pharmac. Sc. Res.*— 2014.— Vol. 5, № 12.— P. 1000—1007.
24. A double-blinded randomized controlled trial of silymarin for the prevention of antituberculosis drug-induced liver injury / C. Luangchosiri, A. Thakkinstian, S. Chitphuk [et al.] // *BMC Complement. Altern. Med.*— 2015.— Vol. 15.— P. 334.
25. Adverse drug reactions related to amoxicillin alone and in association with clavulanic acid: data from spontaneous reporting in Italy / F. Salvo, G. Polimeni, U. Moretti [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.*— 2007.— Vol. 60, № 1.— P. 121—126.
26. A genome-wide study identifies HLA alleles associated with lumiracoxib-related liver injury / J. B. Singer, S. Lewitzky, E. Leroy [et al.] // *Nat. Genet.*— 2010.— Vol. 42, № 8.— P. 711—714.
27. Aithal G. P. Pharmacogenetic testing in idiosyncratic drug-induced liver injury: current role in clinical practice / G. P. Aithal // *Liver Int.*— 2015.— Vol. 35, № 7.— P. 1801—1808.
28. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial /

- F. Saliba, C. Camus, F. Durand [et al.] // *Ann. Intern. Med.*— 2013.— Vol. 159, № 8.— P. 522—531.
29. A method for estimating the probability of adverse drug reactions / C. A. Naranjo, U. Busto, E. M. Sellers [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 1981.— Vol. 30, № 2.— P. 239—245.
 30. Aminotransferase levels and silymarin in de novo tacrine-treated patients with Alzheimer's disease / H. Allain, S. Schück, S. Lebreton [et al.] // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*— 1999.— Vol. 10, № 3.— P. 181—185.
 31. Analysis of IL-10, IL-4 and TNF- α polymorphisms in drug-induced liver injury (DILI) and its outcome / K. Pachkoria, M. I. Lucena, E. Crespo [et al.] // *J. Hepatol.*— 2008.— Vol. 49, № 1.— P. 107—114.
 32. An analysis of N-acetylcysteine treatment for acetaminophen overdose using a systems model of drug-induced liver injury / J. L. Woodhead, B. A. Howell, Y. Yang [et al.] // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*— 2012.— Vol. 342, № 2.— P. 529—540.
 33. Antibiotic therapy: a major cause of drug-induced jaundice in southwest England / S. H. Hussaini, C. S. O'Brien, E. J. Despott, H. R. Dalton // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2007.— Vol. 19, № 1.— P. 15—20.
 34. A randomized controlled, double-blind pilot study of milk thistle for the treatment of hepatotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) / E. J. Ladas, D. J. Kroll, N. H. Oberlies [et al.] // *Cancer.*— 2010.— Vol. 116, № 2.— P. 506—513.
 35. Assessment of 287 Japanese cases of drug induced liver injury by the diagnostic scale of the International Consensus Meeting / H. Takikawa, Y. Takamori, T. Kumagi [et al.] // *Hepatol. Res.*— 2003.— Vol. 27, № 3.— P. 192—195.
 36. Autoimmune hepatitis induced by adalimumab with successful switch to abatacept / A. Grasland, R. Sterpu, S. Boussoukaya [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*— 2012.— Vol. 68, № 5.— P. 895—898.
 37. Bahirwani R. Drug-induced liver injury due to cancer chemotherapeutic agents / R. Bahirwani, K. R. Reddy // *Semin. Liver Dis.*— 2014.— Vol. 34, № 2.— P. 162—171.
 38. Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-II. An original model for validation of drug causality assessment

- methods: case reports with positive rechallenge / C. Bénichou, G. Danan, A. Flahault // *J. Clin. Epidemiol.*— 1993.— Vol. 46, № 11.— P. 1331—1336.
39. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting / C. Benichou // *J. Hepatol.*— 1990.— Vol. 11, № 2.— P. 272—276.
 40. Biochemical manifestations of anti-tuberculosis drugs induced hepatotoxicity and the effect of silymarin / S. A. Tasduq, K. Peerzada, S. Koul [et al.] // *Hepatol. Res.*— 2005.— Vol. 31, № 3.— P. 132—135.
 41. Björnsson E. S. Categorization of drugs implicated in causing liver injury: critical assessment based upon published case reports / E. S. Björnsson, J. H. Hoofnagle // *Hepatol.*— 2016.— Vol. 63, № 2.— P. 590—603.
 42. Björnsson E. S. Hepatotoxicity by drugs: the most common implicated agents / E. S. Björnsson // *Int. J. Mol. Sci.*— 2016.— Vol. 17, № 2.— P. 224.
 43. Björnsson E. S. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease / E. S. Björnsson, R. Olsson // *Hepatol.*— 2005.— Vol. 42, № 2.— P. 481—489.
 44. Björnsson E. S. Risk of drug-induced liver injury from tumor necrosis factor antagonists / E. S. Björnsson // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2015.— Vol. 13, № 3.— P. 602—608.
 45. Björnsson E. S. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database / E. S. Björnsson, R. Olsson // *Dig. Liver Dis.*— 2006.— Vol. 38, № 1.— P. 33—38.
 46. Björnsson E. S. The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice / E. S. Björnsson, L. Davidsdottir // *J. Hepatol.*— 2009.— Vol. 50, № 3.— P. 511—517.
 47. Bunchorntavakul C. Review article: herbal and dietary supplement hepatotoxicity / C. Bunchorntavakul, K. R. Reddy // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2013.— Vol. 37, № 1.— P. 3—17.
 48. Burden of antituberculosis and antiretroviral drug-induced liver injury at a secondary hospital in South Africa / C. Schutz, Z. Ismail, C. J. Proxenos [et al.] // *S. Afr. Med. J.*— 2012.— Vol. 102, № 6.— P. 506—511.

49. Cancer Therapy Evaluating Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events. Ver. 3.0 (CTCAE). March 31, 2003 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://ctep.cancer.gov>.
50. Carter B. A. Intestinal failure-associated liver disease: management and treatment strategies past, present, and future / B. A. Carter, S. J. Karpen // *Semin. Liver Dis.*— 2007.— Vol. 27.— № 3.— P. 251—258.
51. Case characterization, clinical features and risk factors in drug-induced liver injury / A. Ortega-Alonso, C. Stephens, M. I. Lucena, R. J. Andrade // *Int. J. Mol. Sci.*— 2016.— Vol. 17, № 5.— P. 714.
52. Castaldo E. T. Liver transplantation for acute hepatic failure / E. T. Castaldo, R. S. Chari // *HPB (Oxford)*.— 2006.— Vol. 8, № 1.— P. 29—34.
53. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States / N. Chalasani, R. J. Fontana, H. L. Bonkovsky [et al.] // *Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 135, № 6.— P. 1924—1934.
54. Chen M. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury / M. Chen, J. Borlak, W. Tong // *Hepatology*.— 2013.— Vol. 58, № 1.— P. 388—396.
55. Chitturi S. Drug-induced liver disease / Chitturi S., Farrell G. C. // *Schiff's diseases of the liver.*— 9th ed. / E. R. Schiff, M. F. Sorrell, W. C. Maddrey (eds.).— Tokyo: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.— P. 1059—1127.
56. Chughlay M. F. Clinical approach to drug-induced liver injury / M. F. Chughlay, M. Blockman, K. A. Cohen // *Curr. Aller. Clin. Immunol.*— 2015.— Vol. 28, № 4.— P. 252—256.
57. Consensus statement: Management of drug-induced liver injury in HIV-positive patients treated for TB / E. Jong, F. Conradie, R. Berhanu [et al.] // *S. Afr. J. HIV Med.*— 2013.— Vol. 14, № 3.— P. 113—119.
58. Cytochrome P450 2E1 genotype and the susceptibility to antituberculosis drug-induced hepatitis / Y. S. Huang, H. D. Chern, W. J. Su [et al.] // *Hepatology*.— 2003.— Vol. 37, № 4.— P. 924—930.
59. Danan G. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries / G. Danan, C. J. Benichou // *J. Clin. Epidemiol.*— 1993.— Vol. 46, № 11.— P. 1323—1330.

60. Danan G. Causality assessment of drug-induced liver injury / G. Danan; Hepatology Working Group // *J. Hepatol.*— 1988.— Vol. 7, № 1.— P. 132—136.
61. Danan G. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update / G. Danan, R. Teschke // *Int. J. Mol. Sci.*— 2016.— Vol. 17, № 1.— P. 14.
62. Dara L. Mechanisms of adaptation and progression in idiosyncratic drug induced liver injury, clinical implications / L. Dara, Z. Liu, N. Kaplowitz // *Liver Int.*— 2016.— Vol. 36, № 2.— P. 158—165.
63. Davies D. Textbook of adverse drug reactions / D. Davies.— Oxford: Oxford University Press, 1985.— P. 18—45.
64. Determinants of the clinical expression of amoxicillin-clavulanate hepatotoxicity: a prospective series from Spain / M. I. Lucena, R. J. Andrade, M. C. Fernandez [et al.] // *Hepatol.*— 2006.— Vol. 44, № 4.— P. 850—856.
65. Devarbhavi H. An update on drug-induced liver injury / H. Devarbhavi // *J. Clin. Exp. Hepatol.*— 2012.— Vol. 2, № 3.— P. 247—259.
66. Dietary supplements in a national survey: prevalence of use and reports of adverse events / B. B. Timbo, M. P. Ross, P. V. McCarthy [et al.] // *J. Am. Diet. Assoc.*— 2006.— Vol. 106, № 12.— P. 1966—1974.
67. Dietary supplement use by US adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999—2000 / K. Radimer, B. Bindewald, J. Hughes [et al.] // *Am. J. Epidemiol.*— 2004.— Vol. 160, № 4.— P. 339—349.
68. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish Registry over a 10-year period / R. J. Andrade, M. I. Lucena, M. C. Fernandez [et al.] // *Gastroenterol.*— 2005.— Vol. 129, № 2.— P. 512—521.
69. Drug-induced liver injury caused by intravenously administered medications: the Drug-Induced Liver Injury Network experience / M. Ghabril, R. Fontana, D. Rockey [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.*— 2013.— Vol. 47, № 6.— P. 553—558.
70. Drug-induced liver injury: insights from genetic studies / R. J. Andrade, M. Robles, E. Ulzurrun, M. I. Lucena // *Pharmacogenomics.*— 2009.— Vol. 10, № 9.— P. 1467—1487.

71. Drug-induced liver injury: interactions between drug properties and host factors / M. Chen, A. Suzuki, J. Borlak [et al.] // *J. Hepatol.*— 2015.— Vol. 63, № 2.— P. 503—514.
72. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) prospective study. Rationale, design and conduct / R. J. Fontana, P. B. Watkins, H. L. Bonkovsky [et al.] // *Drug Saf.*— 2009.— Vol. 32, № 1.— P. 55—68.
73. Drug-induced liver injury with autoimmune features / A. S. Delemos, D. M. Foureau, C. Jacobs [et al.] // *Semin. Liver Dis.*— 2014.— Vol. 34, № 2.— P. 194—204.
74. EASL Clinical Practice Guidelines: autoimmune hepatitis // *J. Hepatol.*— 2015.— Vol. 63, № 4.— P. 971—1004.
75. Effect of glycyrrhizin on anti-tuberculosis drug-induced hepatitis / N. Miyazawa, H. Takahashi, Y. Yoshiike [et al.] // *Kekkaku.*— 2003.— Vol. 78, № 1.— P. 15—19.
76. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity / T. P. Bohan, E. Helton, I. McDonald [et al.] // *Neurol.*— 2001.— Vol. 56, № 10.— P. 1405—1409.
77. Efficacy and safety of acetylcysteine in “non-acetaminophen” acute liver failure: a meta-analysis of prospective clinical trials / J. Hu, Q. Zhang, X. Ren [et al.] // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*— 2015.— Vol. 39, № 5.— P. 594—599.
78. Efficacy and safety of ademetionine for treatment of drug-induced liver disease in children / S. S. Zhu, Y. Dong, Y. Gan [et al.] // *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.*— 2010.— Vol. 24, № 2.— P. 136—138.
79. Evaluation of hepatoprotective effect of silymarin among under treatment tuberculosis patients: a randomized clinical trial / M. Marjani, P. Baghaei, M. Kazempour Dizaji [et al.] // *Iran. J. Pharm. Res.*— 2016.— Vol. 15, № 1.— P. 247—252.
80. Evidence for a potential protective effect of carnitine-pantothenic acid co-treatment on valproic acid-induced hepatotoxicity / D. Felker, A. Lynn, S. Wang., D. E. Johnson // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*— 2014.— Vol. 7, № 2.— P. 211—218.
81. Features and outcomes of 889 patients with drug-induced liver injury: The DILIN prospective study / N. Chalasani, H. L. Bon-

- kovsky, R. Fontana [et al.] // *J. Gastroenterol.*— 2015.— Vol. 148, № 7.— P. 1340—1352.
82. Fisher K. Drug-induced liver injury / K. Fisher, R. Vuppalanchi, R. Saxena // *Arch. Pathol. Lab. Med.*— 2015.— Vol. 139, № 7.— P. 876—887.
83. Fontana R. J. Pathogenesis of idiosyncratic drug-induced liver injury and clinical perspectives / R. J. Fontana // *Gastroenterol.*— 2014.— Vol. 146, № 4.— P. 914—928.
84. Guengerich F. P. Common and uncommon cytochrome P450 reactions related to metabolism and chemical toxicity / F. P. Guengerich // *Chem. Res. Toxicol.*— 2001.— Vol. 14, № 6.— P. 611—650.
85. Guidance for industry drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation U.S. Department of Health and Human Services [Электронный ресурс] / Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).— 2009.— Режим доступа: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM174090>.
86. Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations / D. E. Kleiner, N. P. Chalasani, W. M. Lee [et al.]; DILIN // *Hepatology*.— 2014.— Vol. 59, № 2.— P. 661—670.
87. Hepatitis C virus co-infection increases the risk of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity among patients with pulmonary tuberculosis / N. Lomtadze, L. Kupreishvili, A. Salakaia [et al.] // *PLoS ONE*.— 2013.— Vol. 8, № 12.— P. 714.
88. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections / M. S. Sulkowski, D. L. Thomas, S. H. Mehta [et al.] // *Hepatology*.— 2002.— Vol. 35, № 1.— P. 182—189.
89. Hepatotoxicity due to drugs or natural products in children / O. Hita, M. J. A. Garcia, G. F. Sanchez [et al.] // *An. Pediatr. (Barc)*.— 2013.— Vol. 78, № 4.— P. 248—259.
90. 167 herbal and dietary supplement induced hepatotoxicity in the US / V. J. Navarro, H. X. Barnhart, H. L. Bonkovsky [et al.] // *Gastroenterol.*— 2012.— Vol. 142, № 5, Suppl. 1.— P. S-41.

91. HLA-A*33:01 is strongly associated with drug-induced liver injury (DILI) due to terbinafine and several other unrelated compounds / G. Aithal, P. Nicoletti, E. Björnsson, [et al.] // *Hepatology*.— 2015.— Vol. 65, Suppl. 1.— P. 325A—326A.
92. HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin / A. K. Daly, P. T. Donaldson, P. Bhatnagar [et al.] // *Nat. Genet.*— 2009.— Vol. 41, № 7.— P. 816—819.
93. Human drug-induced liver injury severity is highly associated with dual inhibition of liver mitochondrial function and bile salt export pump / M. D. Aleo, Y. Luo, R. Swiss [et al.] // *Hepatology*.— 2014.— Vol. 60, № 3.— P. 1015—1022.
94. Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges / R. A. Wilke, D. W. Lin, D. M. Roden [et al.] // *Nat. Rev. Drug. Discov.*— 2007.— Vol. 6, № 11.— P. 904—916.
95. Idiosyncratic drug hepatotoxicity: a 2008 update / R. J. Andrade, S. LopezOrtega, M. C. Lopez-Vega [et al.] // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*— 2008.— Vol. 1, № 2.— P. 261—276.
96. Idiosyncratic drug-induced liver injury is associated with substantial morbidity and mortality within 6 months from onset / R. J. Fontana, P. H. Hayashi, J. Gu [et al.]; on behalf of the DILIN Network // *Gastroenterol.*— 2014.— Vol. 147, № 1.— P. 96—108.
97. Inactive hepatitis B surface antigen carrier state and hepatotoxicity during antituberculosis chemotherapy / B. H. Lee, W. J. Koh, M. S. Choi [et al.] // *Chest*.— 2005.— Vol. 127, № 4.— P. 1304—1311.
98. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study / C. Sgro, F. Clinard, K. Ouazir [et al.] // *Hepatology*.— 2002.— Vol. 36, № 2.— P. 451—455.
99. Incidence, presentation and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland / E. S. Björnsson, O. M. Bergmann, H. K. Björnsson [et al.] // *Gastroenterol.*— 2013.— Vol. 144, № 7.— P. 1419—1425.
100. In silico analysis of HLA associations with drug-induced liver injury: use of a HLA-genotyped DNA archive from healthy

- volunteers / A. Alfirevic, F. Gonzalez-Galarza, C. Bell [et al.] // *Genome Med.*—2012.— Vol. 4, № 6.— P. 51.
101. Interference with bile salt export pump function is a susceptibility factor for human liver injury in drug development / R. E. Morgan, M. Trauner, C. J. van Staden [et al.] // *Toxicol. Sci.* — 2010.— Vol. 118, № 2.— P. 485—500.
 102. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure / W. M. Lee, L. S. Hynan, L. Rossaro [et al.] // *Gastroenterol.*—2009.— Vol. 137, № 3.— P. 856—864.
 103. Intravenous N-acetylcysteine in pediatric patients with nonacetaminophen acute liver failure: a placebo-controlled clinical trial / R. H. Squires, A. Dhawan, E. Alonso [et al.] // *Hepatology.*— 2013.— Vol. 57, № 4.— P. 1542—1549.
 104. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: A 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic / F. F. Fountain, E. Tolley, C. R. Chrisman, T. H. Self // *Chest.*— 2005.— Vol. 128, № 1.— P. 116—123.
 105. Kaplowitz N. Drug-induced liver disorders: implications for drug development and regulation / N. Kaplowitz // *Drug Saf.*— 2001.— Vol. 24, № 7.— P. 483—490.
 106. Kaplowitz N. Causality assessment versus guilt-by-association in drug hepatotoxicity / N. Kaplowitz // *Hepatology.*— 2001.— Vol. 33, № 1.— P. 308—310.
 107. Karch F. E. Adverse drug reaction. A critical review / F. E. Karch, L. Lasagna // *JAMA.*— 1975.— Vol. 234, № 12.— P. 1236—1241.
 108. Krenzelok E. P. The FDA Acetaminophen Advisory Committee Meeting—what is the future of acetaminophen in the United States: the perspective of a committee member / E. P. Krenzelok // *Clin. Toxicol. (Phila.)*.— 2009.— Vol. 47, № 8.— P. 784—789.
 109. Lancaster E. M. Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review / E. M. Lancaster, J. R. Hiatt, A. Zarrinpar // *Arch. Toxicol.*— 2015.— Vol. 89, № 2.— P. 193—199.
 110. Larson A. M. Drug-induced liver injury [Электронный ресурс].— 2015.— Режим доступа: <http://www.uptodate.com/contents/drug-induced-liver-injury>.

111. Leise M. D. Drug-induced liver injury / M. D. Leise, J. J. Poterucha, J. A. Talwalkar // *Mayo Clin Proc.*— 2014.— Vol. 89, № 1.— P. 95—106.
112. Liver injury from tumor necrosis factor-alpha antagonists: analysis of thirty-four cases / M. Ghabril, H. L. Bonkovsky, C. Kum [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2013.— Vol. 11, № 5.— P. 558—564.
113. Livertox. Clinical and research information on drug-induced liver injury [Электронный ресурс].— Режим доступа: <https://livertox.nih.gov>.
114. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States / M. W. Russo, J. A. Galanko, R. Shrestha [et al.] // *Liver Transpl.*— 2004.— Vol. 10, № 8.— P. 1018—1023.
115. Maddrey W. C. Drug-induced chronic liver disease / W. C. Maddrey, J. K. Boitnott // *Gastroenterol.*— 1977.— Vol. 72, № 6.— P. 1348—1353.
116. Maddur H. Idiosyncratic drug-induced liver injury: a clinical update / H. Maddur, N. Chalasani // *Curr. Gastroenterol. Rep.*— 2011.— Vol. 13, № 1.— P. 65—71.
117. Maria V. A. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis / V. A. Maria, R. M. Victorino // *Hepatol.*— 1997.— Vol. 26, № 3.— P. 664—669.
118. Mitochondrial superoxide dismutase and glutathione peroxidase in idiosyncratic drug-induced liver injury / M. I. Lucena, E. García-Martín, R. J. Andrade [et al.] // *Hepatol.*— 2010.— Vol. 52, № 1.— P. 303—312.
119. Mohankumar N. Drug-induced liver injury: diagnosing (and treating) it early / N. Mohankumar, P. Ranjan, A. Kumari // *J. Fam. Pract.*— 2015.— Vol. 64, № 10.— P. 634—644.
120. Multicentre double-blind placebo-controlled study of intravenous and oral S-Adenosyl-L-Methionine (SAME) in cholestatic patients with liver disease / G. Manzillo, F. Piccinino, C. Surrenti [et al.] // *M. Frezza, G. A. Giudici, C. Le Grazie // Drug Invest.*— 1992.— Vol. 4, Suppl. 4.— P. 90—100.
121. Nightingale C. H. A survey of the quality of generic clarithromycin products from 18 countries / C. H. Nightingale // *Clin. Drug Investig.*— 2005.— Vol. 25, № 2.— P. 135—152.

122. Oral medications with significant hepatic metabolism at higher risk for hepatic adverse events / C. Lammert, E. Björnsson, A. Niklasson, N. Chalasani // *Hepatology*.— 2010.— Vol. 51, № 2.— P. 615—620.
123. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study / M. Frezza, C. Surrenti, G. Manzillo [et al.] // *Gastroenterol.*— 1990.— Vol. 99, № 1.— P. 211—215.
124. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment... Multicentre double-blind placebo-controlled study of intravenous and oral S-Adenosyl-L-Methionine.
125. Oxidative stress/reactive metabolite gene expression signature in rat liver detects idiosyncratic hepatotoxicants / A. Leone, A. Nie, J. Brandon Parker [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.*— 2014.— Vol. 275, № 3.— P. 189—197.
126. Pessayre D. Drug-induced liver injury / D. Pessayre, D. Larrey // *Textbook of hepatology: from basic science to clinical practice.*— 3rd ed. / J. Rodes, J.-P. Benhamou, A. T. Blei [et al.] eds.— Blackwell Publishing, 2007.— P. 1211—1277.
127. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: The influence of age and sex / M. I. Lucena, R. J. Andrade, N. Kaplowitz [et al.]; Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease // *Hepatology*.— 2009.— Vol. 49, № 6.— P. 2001—2009.
128. Principles of hepatic organic anion transporter regulation during cholestasis, inflammation and liver regeneration / A. Geier, M. Wagner, C. G. Dietrich, M. Trauner // *Biochim. Biophys. Acta.*— 2007.— Vol. 1773, № 3.— P. 283—308.
129. Population-based surveillance for acute liver failure / W. A. Bower, M. Johns, H. S. Margolis [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 102, № 11.— P. 2459—2463.
130. Preventive use of a hepatoprotectant against anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a randomized controlled trial / S. Zhang, H. Pan, X. Peng [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2016.— Vol. 31, № 2.— P. 409—416.
131. Profiles of serum cytokines in acute drug-induced liver injury and their prognostic significance / N. M. Steuerwald, D. M. Foureau,

- H. J. Norton [et al.] // PLoS One.— 2013.— Vol. 8, № 12.— P. e81974.
132. Prospective analysis of tiopronin in prevention of sorafenib and antiviral therapy inducing liver toxicity in advanced hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma / J. Li, X. Qiu, W. Guo [et al.] // *Med. Oncol.*— 2015.— Vol. 32, № 10.— P. 238.
 133. Prospective validation of HLA-DRB1*07:01 allele carriage as a predictive risk factor for lapatinib-induced liver injury / D. J. Schaid, C. F. Spraggs, S. K. McDonnell [et al.] // *J. Clin. Oncol.*— 2014.— Vol. 32, № 22.— P. 2296—2303.
 134. Protection by bicyclol derivatives against acetaminophen-induced acute liver failure in mice and its active mechanism / Y. Hou, L. Li, H. Wei [et al.] // *Liver Int.*— 2008.— Vol. 28, № 9.— P. 1226—1235.
 135. Protective effects of silybinursodeoxycholic acid evaporated coprecipitate on CCl₄-induced acuteliver injury in mice / H. Chen, F. Lin, Z. H. Yang [et al.] // *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi.*— 2016.— Vol. 32, № 1.— P. 38—40, 45.
 136. Rationale, design and conduct of the Drug Induced Liver Injury Network prospective study / R. J. Fontana, P. B. Watkins, H. L. Bonkovsky [et al.] // *Drug Saf.*— 2009.— Vol. 32, № 1.— P. 55—68.
 137. Rawlins M. Mechanisms of adverse drug reactions / M. Rawlins, U. Thompson // *Textbook of adverse drug reactions / Davies D. (ed.)*.— N. Y.: Oxford University Press, 1991. — P. 18—45.
 138. Regulation of drug-induced liver injury by signal transduction pathways: critical role of mitochondria / D. Han, L. Dara, S. Win [et al.] // *Trends Pharmacol. Sci.*— 2013.— Vol. 34, № 4.— P. 243—253.
 139. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: Search for signals / C. Lammer, S. Einarsson, C. Saha [et al.] // *Hepatology*.— 2008.— Vol. 47, № 6.— P. 2003—2009.
 140. Reporting adverse drug reactions definitions of terms and criteria for their use.— Geneva: CIOMS, 1999.— 146 p.
 141. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States / G. Ostapowicz, R. J. Fontana,

- F. V. Schiodt [et al.] // *Ann. Intern. Med.*— 2002.— Vol. 137, № 12.— P. 947—954.
142. Reuben A. Drug-induced acute liver failure: Results of a U. S. multicenter, prospective study / A. Reuben, D. G. Koch, W. M. Lee; Group ALFS // *Hepatology*.— 2010.— Vol. 52, № 6.— P. 2065—2076.
143. Review. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury // G. P. Aithal, P. B. Watkins, R. J. Andrade [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.*— 2011.— Vol. 89, № 6.— P. 806—815.
144. Reye's syndrome: Current concepts / J. E. Heubi, J. C. Partin, J. S. Partin, W. K. Schubert // *Hepatology*.— 1987.— Vol. 7, № 1.— P. 155—164.
145. Risk of acute liver failure in patients with drug-induced liver injury: evaluation of Hy's Law and a new prognostic model / V. Lo Re 3rd, K. Haynes, K. A. Forde [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatology*.— 2015.— Vol. 13, № 13.— P. 2360—2368.
146. Role of ademetionine in cyclosporine-induced cholestasis / S. Neri, S. S. Signorelli, D. Ierna [et al.] // *Clin. Drug Invest.*— 2002.— Vol. 22, № 3.— P. 191—195.
147. Role of bicyclol in preventing chemotherapeutic agent-induced liver injury in patients over 60 years of age with cancer / X. Li, J. Zhou, S. Chen [et al.] // *J. Int. Med. Res.*— 2014.— Vol. 42, № 4.— P. 906—914.
148. Role of bicyclol in preventing drug-induced liver injury in tuberculosis patients with liver disease / N. H. Chu, L. Li, X. Zhang [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*— 2015.— Vol. 19, № 4.— P. 475—480.
149. Royer R. J. Mechanism of action of ADRs: an overview / R. J. Royer // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*— 1997.— Vol. 6, № 3.— P. 843—850.
150. Russell S. Carnitine as an antidote for acute valproate toxicity in children / S. Russell // *Curr. Opin. Pediatr.*— 2007.— Vol. 19, № 2.— P. 206—210.
151. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury / D. Santini, B. Vincenzi, C. Massacesi [et al.] // *Anticancer Res.*— 2003.— Vol. 23, № 6D.— P. 5173—5179.

152. Senior J. R. Evolution of the Food and Drug Administration approach to liver safety assessment for new drugs: current status and challenges / J. R. Senior // *Drug Saf.*— 2014.— Vol. 37, № 1, Suppl. 1.— P. S9—S17.
153. Severe liver toxicity in postexposure prophylaxis for HIV infection with a zidovudine, lamivudine and fosamprenavir/ritonavir regimen / S. Pavel, C. Burty, I. Alcaraz [et al.] // *AIDS.* — 2007.— Vol. 21, № 2.— P. 268—269.
154. Sim S. C. Update on allele nomenclature for human cytochromes P450 and the human cytochrome P450 allele (CYP-allele) nomenclature database / S. C. Sim, M. Ingelman-Sundberg // *Methods Mol. Biol.*— 2013.— № 987.— P. 251—259.
155. Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality / H. Devarbhavi, R. Dierkhising, W. K. Kremers [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.*— 2010.— Vol. 105, № 11.— P. 2396—2404.
156. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a Clinical Research Workshop / R. J. Fontana, L. B. Seeff, R. J. Andrade [et al.] // *Hepatol.*— 2010.— Vol. 52, № 2.— P. 730—742.
157. Stephens C. Mechanisms of drug-induced liver injury / C. Stephens, R. J. Andrade, M. I. Lucena // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*— 2014.— Vol. 14, № 4.— P. 286—292.
158. Steroid and ursodesoxycholic acid combination therapy in severe drug-induced liver injury / A. Wree, A. Dechene, K. Herzer [et al.] // *Digestion.*— 2011.— Vol. 84, № 1.— P. 54—59.
159. Stine J. G. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review / J. G. Stine, J. H. Lewis // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2016.— Vol. 10, № 4.— P. 517—536.
160. Stirnimann G. Liver injury caused by drugs: an update / G. Stirnimann, K. Kessebohm, B. Lauterburg // *Swiss Med. Wkly.*— 2010.— № 140.— P. w13080.
161. Susceptibility to amoxicillin-clavulanate-induced liver injury is influenced by multiple HLA class I and II alleles / M. I. Lucena, M. Molokhia, Y. Shen [et al.] // *Gastroenterol.*— 2011.— Vol. 141, № 1.— P. 338—347.

162. Tajiri K. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury / K. Tajiri, Y. Shimizu // *World J. Gastroenterol.*— 2008.— Vol. 14, № 44.— P. 6774—6785.
163. Temple R. Hy's law: Predicting Serious Hepatotoxicity / R. Temple // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*— 2006.— Vol. 15, № 4.— P. 241—243.
164. The hepatoprotective role of Silymarin in isoniazid induced liver damage of rabbits / S. Jahan, M. Khan, S. Imran, M. Sair // *J. Pak. Med. Assoc.*— 2015.— Vol. 65, № 6.— P. 620—622.
165. The role of S-adenosylmethionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: a retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen / B. Vincenzi, D. Santini, A. M. Frezza [et al.] // *Expert Opin. Drug Saf.*— 2011.— Vol. 10, № 3.— P. 345—349.
166. 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 / B. Vincenzi, S. Daniele, A. M. Frezza [et al.] // *Support Care Cancer.*— 2012.— Vol. 20, № 1.— P. 135—139.
167. The role of tiopronin for the prevention of chemotherapy-related liver toxicity in advanced colorectal cancer patients treated with mFOLFOX7: a prospective analysis / X. P. Li, F. Wen, W. Yang [et al.] // *Tumori.*— 2014.— Vol. 100, № 4.— P. 446—451.
168. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications / K. E. Lasser, P. D. Allen, S. J. Woolhandler [et al.] // *JAMA.*— 2002.— Vol. 287, № 17.— P. 2215—2220.
169. Utrecht J. P. New concepts in immunology relevant to idiosyncratic drug reactions: the “danger hypothesis” and innate immune system / J. P. Utrecht // *Chem. Res. Toxicol.*— 1999.— Vol. 12, № 5.— P. 387—395.
170. Ursodeoxycholic acid can improve liver transaminase quantities in children with anticonvulsant drugs hepatotoxicity: a pilot study / M. Asgarshirazi, M. Shariat, H. Dalili, Z. Keihanidoost // *Acta Med. Iran.*— 2015.— Vol. 53, № 6.— P. 351—355.
171. Ursodeoxycholic acid (UDCA) for the treatment of amoxicillin-clavulanate potassium (Augmentin®)-induced intra-hepatic cholestasis: report of two cases / P. Katsinelos, T. Vassiliadis, P. Xiarchos,

- N. Eugenidis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*—2000.— Vol. 12, № 3.— P. 365—368.
172. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury / M. Robles-Diaz, M. I. Lucena, N. Kaplowitz [et al.]; Spanish DILI Registry; SLatinDILI Network; Safer and Faster Evidence-based Translation Consortium // *Gastroenterol.*—2014.— Vol. 147, № 1.— P. 109—118.
 173. Wade O. L. Adverse reaction to drugs/ O. L. Wade, L. Beeley.— 2nd ed.— [S. l.]: Butterworth-Heinemann, 1976.— 233 p.
 174. Wai C. T. Presentation of drug-induced liver injury in Singapore / C. T. Wai // *Singapore Med. J.*—2006.— Vol. 47, № 2.— P. 116—120.
 175. Watanabe M. Validity study of a new diagnostic scale for drug-induced liver injury in Japan-comparison with two previous scales / M. Watanabe, A. Shibuya // *Hepatol. Res.*—2004.— Vol. 30, № 3.— P. 148—154.
 176. William M. Drug-induced hepatotoxicity / M. William, M. D. Lee // *N. Engl. J. Med.*—2003.— Vol. 349, № 5.— P. 474—485.
 177. World Health Organization (WHO). Traditional medicine: fact sheet 134 [Электронный ресурс].— Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs134/en/>.
 178. 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].— Режим доступа: <http://who-umc.org>.
 179. Would it be desirable to modify the cut-off point for definition of chronicity in drug-induced liver injury (DILI)? // Y. Borraz, M. C. Fernandez, B. Garcia-Munos [et al.] // *Hepatol.*—2010.— Vol. 52.— P. 457A.
 180. Wysowski D. K. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969—2002: the importance of reporting suspected reactions / D. K. Wysowski, L. Swartz. // *Arch. Intern. Med.*—2005.— Vol. 165, № 12.— P. 1363—1369.
 181. Xu J. J. Applications of cytotoxicity assays and pre-lethal mechanistic assays for assessment of human hepatotoxicity potential / J. J. Xu, D. Diaz, P. J. O'Brien // *Chem. Biol. Interact.*—2004.— Vol. 150, № 1.— P. 115—128.

182. Zhao D. Protective effect of bicyclol on concanavalin A-induced liver nuclear DNA injury in mice / D. Zhao, G. Liu // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*.— 2001.— Vol. 81, № 14.— P. 844—848.
183. Zimmerman H. J. Drug-induced liver disease / H. J. Zimmerman // *Clin. Liver Dis*.— 2000.— Vol. 4, № 1.— P. 73—96.
184. Zimmerman H. J. Drug-induced liver disease // *Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver*.— N. Y.: Appleton-Century-Crofts, 1978.— P. 351—353.



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Приложение

ИЗВЕЩЕНИЕ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ИЛИ ОТСУТСТВИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Первичное

Дополнительная информация к сообщению
№ _____ от _____

Данные пациента					
Инициалы пациента (код пациента)*		Пол	<input type="checkbox"/> М	<input type="checkbox"/> Ж	Вес кг
Возраст		Беременность <input type="checkbox"/> , срок _____ неделя			
Аллергия <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Есть, на _____					
Лечение <input type="checkbox"/> амбулаторное <input type="checkbox"/> стационарное <input type="checkbox"/> самолечение					
Лекарственные средства, предположительно вызвавшие НР					
Наименование ЛС (торговое)*					
	Производитель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии
1					Показание
2					
3					
Нежелательная реакция					
Описание реакции* (укажите все детали, включая данные лабораторных исследований)					
Дата начала НР					
<input type="checkbox"/> Смерть					
<input type="checkbox"/> Угроза жизни					
<input type="checkbox"/> Госпитализация или ее продление					
<input type="checkbox"/> Инвалидность					
<input type="checkbox"/> Врожденные аномалии					
<input type="checkbox"/> Клинически значимое событие					
<input type="checkbox"/> Не применимо					
Дата разрешения НР					
Предпринятые меры					
<input type="checkbox"/> Без лечения <input type="checkbox"/> Отмена подозреваемого ЛС <input type="checkbox"/> Снижение дозы ЛС					
<input type="checkbox"/> Немедикаментозная терапия (в т.ч. хирургическое вмешательство)					
<input type="checkbox"/> Лекарственная терапия					
Исход					
<input type="checkbox"/> Выздоровление без последствий <input type="checkbox"/> Улучшение состояния <input type="checkbox"/> Состояние без изменений					

Выздоровление с последствиями (указать) _____
 Смерть Неизвестно Не применимо

Сопровождалась ли отмена ЛС исчезновением НР? Нет Да ЛС не отменялось Не применимо
 Назначалось ли лекарство повторно? Нет Да Результат _____ Не применимо

Другие лекарственные средства, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному желанию)

	Наименование ЛС (торговое)	Производитель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
1							
2							
3							
4							
5							

Данные сообщавшего лица

Врач Другой специалист системы здравоохранения Пациент Иной

Контактный телефон (e-mail):* _____

Ф.И.О. _____

Должность и место работы _____

Дата сообщения _____

* поле обязательно к заполнению

Содержание

ВВЕДЕНИЕ	4
Эпидемиология	—
КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ, ТЕРМИНОЛОГИЯ, КРИТЕРИИ	16
ПАТОГЕНЕЗ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ	27
1. Генетические факторы	29
2. Свойства лекарственных препаратов	31
3. Факторы хозяина	32
4. Метаболические факторы	37
ФЕНОТИПЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ	39
ОЦЕНКА ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ПРИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ	48
ДИАГНОСТИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ	62
ПРОГНОЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ	73
ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ	77
Препараты, используемые для лечения ЛПП	—
Наблюдение за пациентами после эпизода ЛПП	85
Профилактика ЛПП	—
ОБЪЕДИНЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	90
Список литературы	95
Приложение	114

Справочное издание

*Барановский Андрей Юрьевич
Кондрашина Элина Александровна
Марченко Наталья Валерьевна
Пальгова Людмила Константиновна
Райхельсон Карина Леонидовна*

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Техническое редактирование
и компьютерная вёрстка *А. В. Алексеевой*
Корректор *А. А. Сазонова*

Заказное. Подписано в печать **00.00.2017**.
Формат 60 × 90 1/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 7,5. Тираж **000** экз. Заказ № .

Отпечатано в типографии
000000, Санкт-Петербург (Москва),

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Уважаемые коллеги!

Научно-клинический и образовательный центр гастроэнтерологии и гепатологии Санкт-Петербургского государственного университета проводит обучение врачей-гастроэнтерологов, специалистов терапевтического профиля и других смежных специальностей по дополнительным профессиональным программам повышения квалификации длительностью от 18 до 144 часов, а также по программам первичной подготовки.

С постоянно обновляемой информацией о реализации программ дополнительного образования и планируемых циклах обучения можно ознакомиться на сайте СПбГУ <http://dop.spbu.ru> (в разделе «Медицина»). Более подробно о деятельности центра Вы можете узнать на сайте медицинского факультета СПбГУ <http://www.med.spbu.ru/index1.htm>.

Задать интересующие Вас вопросы можно
по e-mail: gastro-gepatocentr@spbu.ru
