

Лекарственные повреждения печени: диагноз исключения

И.В. Маев, Т.Е. Полунина[✉]

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Лекарственное повреждение печени (ЛПП) остается проблемой в клинической практике и до сих пор является диагнозом исключения. Несмотря на низкую частоту заболеваемости среди населения в целом, ЛПП является причиной большинства случаев острой печеночной недостаточности, с летальностью до 50%. При наличии большого количества сообщений в медицинских источниках о механизмах ЛПП не установлено четкой причинно-следственной связи между ними, лекарствами и факторами риска. Современная клиническая практика основана на сочетании тщательного изучения анамнеза факторов риска, времени приема лекарственных препаратов и биологически активных добавок, на анализе лабораторно-инструментальных исследований. Это подтверждается международными критериями метода оценки причинно-следственных связей при ЛПП Rousell Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM), который считается одним из основных диагностических алгоритмов при ЛПП. Статья посвящена современной классификации ЛПП, факторам риска, алгоритмам диагностики, причинно-следственным связям, клинической оценке, перспективным биомаркерам функции печени и специфическому лечению.

Ключевые слова: лекарственное повреждение печени, острый гепатит, острая печеночная недостаточность, алгоритмы диагностики, RUCAM, биомаркеры, специфическое лечение

Для цитирования: Маев И.В., Полунина Т.Е. Лекарственные повреждения печени: диагноз исключения. Терапевтический архив. 2023;95(8):611–620. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202329

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

EDITORIAL ARTICLE

Drug-induced liver injury: diagnosis of exclusion

Igor V. Maev, Tatiana E. Polunina[✉]

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Drug-induced liver injury (DILI) is a relevant issue in clinical practice and is still a diagnosis of exclusion. Despite the low incidence in the general population, DILI is the cause of most cases of acute hepatic injury and has a mortality rate of up to 50%. Despite many reports in the medical literature about the DILI mechanisms, a clear causal relationship between them, drugs, and risk factors has not been established. Current clinical practice is based on a combination of a thorough study of a history of risk factors, the timing of drug and dietary supplements' administration, and the analysis of laboratory and instrumental tests. It aligns with the international criteria of the Rousell Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM), which is considered one of the main diagnostic algorithms for DILI. The article addresses current DILI classification, risk factors, diagnostic algorithms, causalities, clinical evaluation, promising liver function biomarkers, and specific treatment.

Keywords: drug-induced liver injury, acute hepatitis, acute liver failure, diagnostic algorithms, RUCAM, biomarkers, specific treatment

For citation: Maev IV, Polunina TE. Drug-induced liver injury: diagnosis of exclusion. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(8):611–620. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202329

Лекарственные повреждения печени (ЛПП) – это тип побочных реакций на лекарства, который относится к множеству связанных состояний печени, возникающих в результате воздействия лекарственных средств (ЛС) с гепатотоксическим действием. Кроме того, другие химические вещества, биологически активные добавки (БАД), растительные токсины или микотоксины, биоциды также могут вызывать повреждения, аналогичные ЛПП, которые являются редкой, но серьезной причиной заболевания печени. Недавно выявленные причины ЛПП дополнены ЛС против COVID и ингибиторами иммунных янус-киназ, а также БАД с куркумой и экстрактом зеленого чая. ЛПП в значительной степени являются клиническим диагнозом исключения, который требует оценки более распространенных причин поражения печени и совместимой временной связи с подозреваемым ЛС.

Современный клинический подход в оценке причин ЛПП использует инструмент полуавтоматического обновленного электронного метода оценки причинно-следственной связи (Rousell Uclaf Causality Assessment Method – RUCAM). В основе диагностических алгоритмов лежит принцип последовательного исключения других заболеваний печени. После отмены предполагаемого препарата «виновника» более чем у 85% пациентов полностью восстанавливаются лабораторные показатели функции печени, а у 10–15% остаются аномальными в течение 6 мес наблюдения. Отдельным пациентам при повышении показателя международного нормализованного отношения (МНО), изменениях психического статуса с энцефалопатией, умеренной или тяжелой реакции на ЛС с эозинофилией и аутоиммунными признаками при биопсии печени

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Полунина Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. Тел.: +7(916)924-32-17; e-mail: polunina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2182-8379

[✉]Tatiana E. Polunina. E-mail: polunina@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2182-8379

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Igor V. Maev. ORCID: 0000-0001-6114-564X

рекомендован краткосрочный курс кортикостероидов для коррекции ЛПП. Тем не менее необходимы проспективные исследования для определения таких групп пациентов, а также для подбора эффективной дозы и продолжительности использования стероидов.

LiverTox – это всеобъемлющий, свободно доступный веб-сайт с важной информацией о профиле гепатотоксичности одобренных ЛС и БАД. Продолжающиеся исследования по изучению генетической предрасположенности к ЛПП, влияния медикаментозного лечения на экспрессию генов и на количество белков и активных метаболитов приведут к дополнительному пониманию патогенеза, выбору оптимальных диагностических и прогностических биомаркеров и повысят эффективность лечения [1]. Ацетаминофен вызывает прямое гепатотоксическое повреждение печени и является наиболее распространенной причиной ЛПП. Клиническая картина повреждения относительно легко распознается [2], поэтому основное внимание в статье уделено более широкому спектру идиосинкротических ЛПП (ИЛПП), которые труднее диагностировать и лечить.

Актуальность проблемы

ЛПП представляют собой особую причину заболевания печени, поскольку более 1000 препаратов являются потенциально гепатотоксичными, а их клиническое течение может имитировать все формы острого и хронического заболевания печени. В клинической практике повреждение печени распознается по аномальным биохимическим показателям, с сопутствующими клиническими симптомами или без них. Ключевым является использование критериев биохимических тестов, которые повышают специфичность оценки причинно-следственной связи гепатотоксичности и исключают ложноположительные результаты [3]. Это способствует раннему выявлению, прогнозированию и стратификации риска предполагаемых случаев ЛПП.

Для выявления повреждения печени в обновленном методе RUCAM используются такие значения биохимических показателей, как аланинаминотрансфераза (АЛТ) в 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН) и/или щелочная фосфатаза (ЩФ) в 2 раза выше ВГН [4]. Традиционно повышенные значения биохимических тестов функции печени или любое их повышение в сочетании с признаками дисфункции печени, такими как превышение МНО или проявления энцефалопатии, являются клинически значимыми и заслуживают пристального внимания практического врача.

Эпидемиология

Общеизвестно, что ЛПП, связанные с ацетаминофеном, остаются одной из основных причин повреждения печени во всем мире [5, 6]. Учитывая проблемы с выявлением и документированием ЛПП, их точную частоту трудно установить. Известная ежегодная частота выявления в европейских популяционных исследованиях колеблется от 2,3 до 19,1 на 100 тыс. [7, 8]. Самая высокая частота ЛПП, связанных с ацетаминофеном, зарегистрирована на уровне 19,1 на 100 тыс. в год, с устойчивым увеличением стандартизированных по возрасту ЛПП в исландском исследовании [8]. Однако нужно обратить внимание на то, что большинство зарегистрированных случаев вызвано безрецептурными препаратами и БАД [7]. В популяционном исследовании в США обнаружено, что ежегодная частота ЛПП составляет примерно 3 на 100 тыс. жителей [9].

В России ЛПП выявляют у 2–5% госпитализированных. В этиологическом плане они связаны с приемом противотуберкулезных, антибактериальных, гормональных

средств, гипотензивных и антиаритмических, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), цитостатиков [10–13]. Во фтизиатрической практике их частота – от 15 до 20% [14].

В последнее время растет количество повреждений печени в результате употребления БАД. Во многих развитых странах продукция БАД становится все более популярной. Доля населения, которая использовала комPLEMENTарную и альтернативную медицину хотя бы 1 раз, составляет 48% в Австралии, 70% в Канаде, 42% в США, 38% в Бельгии и 75% во Франции. Дополнительные лекарства в повседневной практике используют 84% японских врачей [15].

Среди повреждений печени, связанных с БАД, самая высокая распространенность наблюдается в азиатских странах, где их широко используют (73% в Корее, 71% в Сингапуре и 40% в Китае). Чаще всего это БАД, содержащие экстракт зеленого чая, витамин А, продукты Herbalife, анаболические андрогенные стероиды, линолевую кислоту, эфедру и гарцинию камбоджийскую [16, 17].

Классификация

ЛПП традиционно подразделяют на повреждения, вызванные прямым (ПЛПП) или опосредованным (ИЛПП) воздействием ЛС или их метаболитов на печень [2, 17–19]. ПЛПП обычно зависят от дозы и возникают в течение нескольких часов или дней после начала приема гепатотоксичных препаратов. Лекарства, вызывающие ПЛПП, часто являются липофильными, обеспечивая свободный доступ через липидный слой гепатоцитов. В печени они модифицируются в реактивные метаболиты (РМ), которые вызывают окислительный стресс и активируют клеточные сигнальные пути, вызывая митохондриальную дисфункцию и нарушения гомеостаза желчных кислот [17]. На долю ацетаминофена в Европе и Северной Америке приходится более 1/2 случаев ПЛПП, прогрессирующих до острой печеночной недостаточности (ОПН). Другие препараты включают амиодарон, вальпроевую кислоту и статины (рис. 1) [2, 20, 21].

ИЛПП обычно имеют непредсказуемое течение с латентностью от 1 нед до нескольких месяцев. Хотя это редкие явления, они составляют 10–15% случаев ОПН в США [22]. Исторически ИЛПП считались дозозависимыми. Однако в последнее десятилетие исследования показали связь ИЛПП с препаратами в суточной дозе более 50 мг [7]. Патогенез ИЛПП может быть связан либо с путем метаболизма ЛС, либо с активацией иммунной системы. С помощью метода RUCAM можно определить «виновный» в повреждении печени препарат, однако непредсказуемость и редкость ИЛПП, а также отсутствие специфических диагностических биомаркеров затрудняют клиническое распознавание. Тяжесть может варьироваться от спонтанного выздоровления после отмены препарата до ОПН и трансплантации печени. Предполагается, что адаптивная иммунная система и человеческий лейкоцитарный антиген (Human Leukocyte Antigens – HLA) играют решающую роль в патогенезе ИЛПП у генетически предрасположенных людей [23].

Совсем недавно предложена третья, «непрямая», категория ЛПП [21], которая отражает непреднамеренное повреждение, связанное с известным действием ЛС. Применяемое ЛС может усугубить ранее существовавшее хроническое заболевание, такое как жировая инфильтрация (стеатоз, стеатогепатит), или спровоцировать обострение основного воспалительного заболевания. В эту категорию также входят повреждения печени, связанные с некоторыми видами иммунотерапии, реактивация вирусной инфек-



Рис. 1. Классификация ЛПП с наиболее характерными гепатотоксичными препаратами.

Примечание. ФНО – фактор некроза опухоли, ИПП – ингибиторы протонной помпы.

Fig. 1. Classification of drug-induced liver injury with the most typical hepatotoxic drugs.

ции гепатита В и С под воздействием некоторых иммуномодулирующих или иммуносупрессивных агентов [21].

В зависимости от профиля нарушения ферментов печени в каждом отдельном случае ИЛПП подразделяют на гепатоцеллюлярные, холестатические или смешанные [24, 25]. Их можно дополнительно разделить на иммуноопосредованные (аллергические) и неиммуноопосредованные. Первые обычно проявляются в течение 1–6 нед после приема препарата и характеризуются лихорадкой, сыпью, эозинофилией, наличием аутоантител (антинуклеарных и к гладкой мускулатуре) и в тяжелых случаях – синдромом Стивенса–Джонсона [26]. Миноциклин и нитрофурантоин вызывают лекарственно-индуцированный аутоиммунный гепатит (АИГ), что подтверждено с помощью RUCAM [27]. Неиммуноопосредованное ИЛПП не проявляет ни одного из вышеупомянутых признаков с отсроченным началом клинических проявлений.

Неблагоприятные исходы варьируются в зависимости от характера ИЛПП. Смешанное поражение имеет наиболее благоприятный прогноз, при этом ОПН является редким явлением. Пациенты с гепатоцеллюлярным повреждением в сочетании с желтухой имеют неблагоприятный прогноз с летальностью 10% [28]. Определение гепатоцеллюлярного ЛПП дополнительно уточнено для пациентов с отношением АЛТ/ЩФ 5 и выше, в то время как холестатические и смешанные поражения определяются АЛТ/ЩФ 2 и меньше и 2–5 соответственно [17]. Помимо ПЛПП и ИЛПП описаны такие формы, как стеатогепатит, неопластические (индуцированные анаболическими стероидами, узелковая регенеративная гиперплазия) и васкулярные (азатиоприн-индуцированный синдром печеночной синусоидальной обструкции) повреждения [26].

Гепатотоксичность, механизм действия

Прямая гепатотоксичность возникает на фоне известного гепатотоксичного агента в ЛС, что приводит к гибели клеток путем некроза или апоптоза. Однако механизм ИЛПП сложный, в нем участвуют лекарство, его метаболиты и иммунная система человека (рис. 2). Большинство препаратов,

вызывающих ЛПП, липофильные, метаболизируются в печени. Они подвергаются реакции I фазы, опосредованной системой цитохрома P450 в печени. Генерация промежуточных биоактивных метаболитов или РМ является важным этапом, ведущим к ПЛПП, и к ИЛПП [7, 17]. Эти токсичные промежуточные продукты обычно инактивируются в процессе реакций II фазы, таких как конъюгация глутатиона или сульфатная конъюгация сульфотрансферазами.

Если пути конъюгации перегружены избыточной продукцией токсичных реактивных метаболитов или вызваны истощением факторов конъюгации, возникает ковалентное связывание РМ с митохондриальными белками. Это приводит к продукции активных форм кислорода и истощению аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), вызывая дисфункцию клеточных органелл из-за активации сигнальных путей стресс-киназы и нарушения проницаемости пор мембраны гепатоцита. Результатом является дисфункция гепатоцитов, некроз и/или апоптоз [17, 29].

Иммуноопосредованное повреждение является важным механизмом ИЛПП. Врожденная и адаптивная иммунные системы играют жизненно важную роль. На протяжении многих лет выдвигались гипотезы механизма иммуноопосредованного ЛПП. В соответствии с гаптеновой гипотезой РМ необратимо связываются с клеточными белками, с образованием неоантигенов, гаптенов, которые затем представляются молекулам главного комплекса гистосовместимости на антигенпрезентирующих клетках, вызывая иммунный ответ гепатоцитов путем повышения титра Т- и В-лимфоцитов клеток-киллеров.

В некоторых случаях гаптены могут индуцировать выработку аутоантител, повреждающих ферменты цитохрома P450, что приводит к повреждению и гибели клеток, как в случае поражения печени, связанного с галотаном. Концепция фармакологического взаимодействия предполагает, что лекарство или его метаболит могут напрямую связываться с молекулой HLA, вызывая повреждение, опосредованное Т-клетками, особенно у генетически предрасположенных лиц [30].

Печень обладает способностью к иммунной толерантности. Это необходимая адаптация, служащая барьером для дисфункции гепатоцитов и повреждения от воспалительного состояния, которое развивается в ответ на постоянное воздействие антигенов. Такое состояние достигается за счет индукции периферической иммунной толерантности к поступающим антигенам [7, 31]. Адаптивный иммунный ответ может усиливаться в условиях сублетального стресса от гаптена. Ассоциации HLA указывают на такую роль при ИЛПП, а у генетически предрасположенных лиц может возникнуть явное повреждение печени в результате

«дефектной адаптации» [7]. Возможно, это сложное взаимодействие между иммунными и неиммунными путями ответственно за непредсказуемость ИЛПП. На рис. 2 представлен механизм ПЛПП и иммуноопосредованного ЛПП.

Факторы, влияющие на лекарственную гепатотоксичность

Существуют факторы, повышающие восприимчивость человека к потенциально гепатотоксичному ЛС (рис. 3). Пожилой возраст, пол, факторы образа жизни, ожирение, статус питания, генетический фон, доза и продолжительность приема лекарств могут влиять на риск гепатотоксических реакций, опосредованных ЛС. Токсические лекарственные реакции более вероятны при сопутствующих заболеваниях, таких как ВИЧ, хронические вирусные гепатиты В и С, ревматоидный артрит, системная красная волчанка. Состав препарата, дозировка и лекарственное взаимодействие также могут быть причиной повышенного риска лекарственной гепатотоксичности. Например, некоторые препараты с нитроароматическим фрагментом или взаимодействующие с ядерными рецепторами, такие как фенобарбитал, могут вызывать органоселективную токсичность или усиливать токсичность других препаратов [32].

Постановка диагноза

За последние десятилетия были предприняты значительные усилия по поиску возможностей улучшения диагностики ЛПП у пациентов с аномальными печеночными тестами для терапии ЛС. Однако, учитывая схожесть проявлений ЛПП как при острых, так и при хронических заболеваниях печени, ЛПП до сих пор остаются диагнозом исключения. Получение подробного анамнеза и определение картины повреждения печени являются ключевыми этапами диагностики. В дополнение к демографическим данным пациента жизненно важно получить полную историю приема лекарств и БАД, учитывая вероятность длительных латентных периодов. Это может выявить важную информацию для установления временной связи между воздействием ЛС и развитием признаков/симптомов заболевания печени.

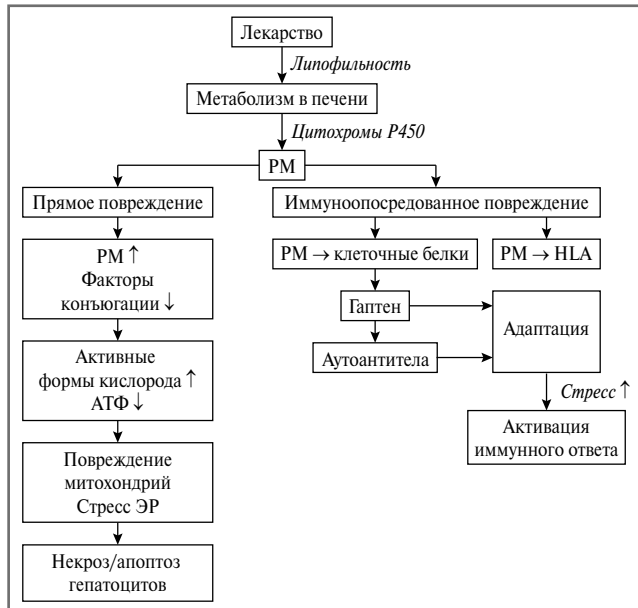


Рис. 2. Механизм ПЛПП и иммуноопосредованного ЛПП. Адаптировано из [7].

Fig. 2. The mechanism of injury due to the direct action of drugs or their metabolites on the liver and immune-mediated drug-induced liver injury. Adapted from [7].



Рис. 3. Диагностика ЛПП.

Примечание. $R = [АЛТ / (ВГН АЛТ) : ЩФ / (ВГН ЩФ)]$; HAV – вирус гепатита А; Ig – иммуноглобулин G, M; HBsAg – поверхностный антиген гепатита В; HCV – вирус гепатита С; HEV – вирус гепатита Е; HSV – вирус простого герпеса; EBV – вирус Эпштейна–Барр; ЦМВ – цитомегаловирус; МРТ – магнитно-резонансная томография; АНА – антинуклеарные антитела; АМА – антимитохондриальные антитела; АГМ – антитела к гладкой мускулатуре; ЛДГ – лактатдегидрогеназа, АФП – альфа-фетопротеин; КТ – компьютерная томография.

Fig. 3. Diagnosis of drug-induced liver injury.

Таблица 1. Шкалы оценки причинно-следственной связи для ЛПП [7]**Table 1. Causality scales for drug-induced liver injury [7]**

| Шкала | Описание | Комментарии |
|--|---|---|
| CIOMS-RUCAM (CIOMS – Council for the International Organization of Medical Sciences – Совет Международной организации медицинских наук) | Создана в 1989 г., RUCAM опубликован в 1993 г. Баллы присваиваются каждой ключевой функции, которые включают хронологию, факторы риска, сопутствующее употребление лекарств, другую этиологию, гепатотоксический потенциал препарата и реакцию на повторное введение. Общий балл отражает вероятность причинно-следственной связи. Выделяет 5 степеней вероятности: определенную, весьма вероятную, вероятную, возможную, маловероятную | Чувствительность – 86%, специфичность – 89%. Низкая достоверность; внутриэкспертная и межэкспертная достоверность – 0,54 и 0,45 соответственно. Совпадение между шкалой и мнением экспертов – 84%. Оценка присваивается только при «положительном повторном вызове». Лекарствам, присутствующим на рынке более 5 лет и не имеющим документально подтвержденного потенциала гепатотоксичности, присваиваются более низкие баллы. Плохая эффективность для препарата с длительным латентным периодом |
| M&V (Maria & Victorino System of Causality Assessment in Drug Induced Liver Injury – система оценки причинно-следственных связей Марии и Викторино при медикаментозном повреждении печени) | Разработана в 1997 г. Упомянута как шкала CDS (клинико-диагностическая шкала) или M&V. Актуальность подтверждена с использованием реальных и имитированных случаев и сопоставлена с классификацией трех внешних экспертов. Выделяет 5 степеней вероятности: определенную, весьма вероятную, вероятную, возможную, маловероятную | Ограниченный доступ и отсутствие стандартизации ограничивают использование. Превосходит CIOMS и M&V. |
| JDDW (Digestive Disease Week – неделя заболеваний пищеварительной системы в Японии) | Предложена в Японии. Выведена по шкале CIOMS. Оценивает модификации хронологических критериев, сопутствующее употребление лекарств и внепеченочные проявления. Использует тест стимуляции лимфоцитов лекарственными препаратами <i>in vitro</i> . Выделяет 3 степени вероятности: определенную, вероятную и маловероятную | |

Спектр клинических проявлений ЛПП широк: от бессимптомного повышения активности печеночных ферментов до неспецифических симптомов, характеризующихся недомоганием, болями в животе и тошнотой, желтухой, зудом и энцефалопатией. Установление временной шкалы появления симптомов относительно воздействия препарата может быть полезным, поскольку характер поражения может меняться в ходе эволюции ЛПП. В дифференциальной диагностике R-коэффициент помогает выбрать наиболее информативные тесты. На **рис. 3** показан пошаговый подход.

Оценка причинно-следственной связи

Осведомленность о гепатотоксическом действии ЛС и связанном с ним фенотипическом образце полезна при постановке диагноза ЛПП. База LiverTox¹ дает всестороннюю характеристику известных лекарств и БАД, описывая типичные схемы их применения и побочные действия. На данный момент разработан ряд методов оценки причинно-следственной связи, специфичных для ЛПП (общие шкалы, алгоритмы и мнения экспертов). Оценка в первую очередь зависит от уровня значимости каждого критерия. Валидность метода может варьироваться в результате различий приоритетов параметров. В **табл. 1** описаны три такие шкалы. Однако все еще отсутствует тест «золотого стандарта» для определения ЛПП. Существует также различная достоверность и воспроизводимость между наблю-

дателями. Следовательно, эти шкалы не в полной мере заменяют клиническую оценку врача.

Шкалы ЛПП обычно структурированы для категоризации вероятности ЛПП. Они описывают ее на основе процентной вероятности диагноза: определенная (больше 95%), весьма вероятная (75–95%), вероятная (50–74%), возможная (25–49%) или маловероятная (меньше 25%). RUCAM присваивает баллы клиническим, биохимическим, серологическим и рентгенологическим признакам поражения печени, которые дают общую оценку вероятности того, что повреждение печени вызвано конкретным ЛС. Однако, по мнению экспертов, в настоящее время системы оценки, включающие RUCAM, не должны использоваться в качестве единственного изолированного диагностического инструмента. Причиной является их недостаточная надежность при экспертном тестировании и отсутствие надежной валидации, но клиницисты могут их использовать в качестве диагностической основы для исключения конкурирующих этиологий при оценке состояния пациента с подозрением на ЛПП [2, 4].

Биопсия печени

Как правило, биопсия не требуется для постановки диагноза ЛПП. Тем не менее она может оказаться полезной для исключения другой этиологии повреждения печени и оценки степени воспаления и некроза. Отсутствие компенсации повреждения при лечении служит веским основанием для биопсии.

¹LiverTox Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852>. Accessed: 20.06.2023.

Таблица 2. Перспективные биомаркеры функции печени, исследованные IMI SAFE-T, C-Path PSTC и DILIN

Table 2. Promising liver function biomarkers investigated by IMI SAFE-T, C-Path PSTC and DILIN

| Маркер | Локализация и описание | Применение и предлагаемый контекст использования |
|---|--|--|
| Общий цитокератин 18 (CK18)* | Эпителиальные клетки; полноразмерный белок высвобождается из некротических клеток. Значительно повышен при передозировке ацетаминофена (парацетамола), когда требуется трансплантация печени | Оценка механизма повреждения (некроз гепатоцитов), ранняя диагностика, риск прогрессирования |
| Расщепленный каспазами цитокератин 18 (сСК18) | Эпителиальные клетки; высвобождается из апоптотических клеток и помогает определить тип цитотоксичности. Прогнозирует тяжесть заболевания при неалкогольном стеатогепатите и гепатите С | Оценка механизма повреждения (апоптоз гепатоцитов). Ранняя диагностика |
| miR122 | Гепатоцит-специфический. Ранний маркер гепатоцеллюлярного повреждения. Сообщается как чувствительный маркер ЛПП во многих клинических исследованиях [15]. Высокая вариабельность у здоровых людей | Оценка механизма повреждения (некроз гепатоцитов), ранняя диагностика |
| HMGB1* | Выявляется практически во всех тканях. Маркер острого повреждения печени | Оценка механизма повреждения (некроз гепатоцитов), ранняя диагностика |
| Глутаматдегидрогеназа** | Митохондриальный матрикс; преимущественно в центролобулярной области печени; низкий уровень в почках и головном мозге. Чувствительный биомаркер гепатоцеллюлярного повреждения; повышен у людей с ишемией печени или гепатитом; коррелирует с активностью АЛТ при широком спектре клинически продемонстрированных поражений, включая вызванное ацетаминофеном, и позволяет выявить умеренный некроз гепатоцитов из-за гепарина. Маркер митохондриального или клеточного повреждения в многочисленных клинических исследованиях ЛПП и ОПН | Оценка механизма повреждения (некроз гепатоцитов, митохондриальное повреждение). Ранняя диагностика. Исключение внепеченочных источников повышения АЛТ |
| Сорбитолдигидрогеназа | Несколько типов тканей и клеток, включая печень. Чувствительный ферментативный сывороточный маркер гепатотоксичности, усиливающийся при гепатоцеллюлярном повреждении у доклинических видов. Показано, что он повышен у людей с различными заболеваниями печени и обнаруживает легкий некроз гепатоцитов из-за гепарина | Оценка механизма повреждения (некроз гепатоцитов) |
| Рецептор макрофагального колониестимулирующего фактора 1 (M-CSFR1)* | Цитокиновый рецептор на макрофагах/моноцитах. Данные исследования открытия биомаркеров ксимелагатрана предполагают, что M-CSFR1 выделяется из макрофагов при ЛПП. Его уровни в сыворотке/плазме могут иметь значение как прогностический маркер заболевания, связанного с воспалением | Оценка механизма повреждения (некроз гепатоцитов). Риск прогрессирования |
| Остеопонтин* | Несколько типов тканей и клеток, включая печень. Повышенные уровни в сыворотке обнаруживаются при тяжелом поражении печени. Связан с плохим прогнозом по сравнению с пациентами с острым гепатитом и контрольной группой, с активацией воспалительных клеток и регенерацией печени за счет активации ее стволовых клеток | Риск прогрессирования |

*Поддерживается FDA США; **поддерживается European Medicines Agency.

Новые биомаркеры повреждения печени

В последнее время для диагностической и прогностической оценки ЛПП проводят исследования по использованию новых биомаркеров, таких как метаболические ферменты, микро-РНК и клеточные белки. В **табл. 2** представлен обзор перспективных биомаркеров для оценки повреждения печени, предложенных европейскими исследователями из IMI SAFE-T, американскими из C-PATH PSTC и DILIN.

Белок 1, связывающий жирные кислоты (FABP-1), содержится в большом количестве в печени и участвует в ме-

таболизме, хранении и транспорте жирных кислот. Уровень FABP-1 повышается на ранних стадиях медикаментозного поражения печени по сравнению с уровнем АЛТ. После лечения уровень FABP-1 снижается до исходного значения, в то время как повышение уровня АЛТ сохраняется. Кроме того, обнаружено, что повышенный уровень FABP-1 связан с более неблагоприятными исходами при гепатотоксичности парацетамола. Однако уровни FABP-1 также изменяются при других заболеваниях, таких как рак, диабет и нарушения обмена веществ. В связи с этим необходимо в дальнейшем изучить его фармакокинетику и вариации в

Таблица 3. Гепатотоксичность ингибиторов ИКТ, классификация и лечение**Table 3. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: classification and treatment**

| Параметр | 1-й | 2-й | 3-й | 4-й |
|----------------------------------|-----------------|--------------------|------------------------------|------------------------------|
| АЛТ, АСТ (выше ВГН) | 1–3 | 4–5 | 6–20 | Больше 20 |
| Билирубин (выше ВГН) | 1–1,5 | 1,6–3 | 4–10 | Больше 10 |
| Заболевание печени/декомпенсация | – | – | X | X |
| Лечение ингибиторами ИКТ | Продолжать | Отсрочить введение | Прекратить | Прекратить |
| Лабораторный мониторинг | 2 раза в неделю | 2 раза в неделю | Повседневный | Повседневный |
| Лечение ЛПП | – | Преднизолон | Метилпреднизолон внутривенно | Метилпреднизолон внутривенно |

зависимости от заболевания, чтобы определить чувствительность и специфичность при выявлении ЛПП.

Из-за отсутствия чувствительных молекулярных маркеров для диагностирования или прогнозирования ЛПП исследователи уделили много внимания маркерам острого повреждения печени – белку HMGB1 и микроРНК-122 (miR122) – в качестве возможных диагностических биомаркеров для случаев ЛПП. Однако результаты подверглись тщательной проверке, и позже их отозвали ввиду отсутствия надежности.

Разработка инновационных методов правильной идентификации информативных и надежных биомаркеров повреждения печени для их применения в клинической практике продолжается. Идеальный биомаркер должен быть чувствительным, чтобы обнаруживать раннее повреждение печени, и специфичным, чтобы не реагировать на другие сопутствующие заболевания. До тех пор, пока конкретные биомаркеры не будут доступны в клинической практике, для ранней диагностики и лечения ЛПП рекомендуется экспертная оценка в каждом конкретном случае, с использованием комбинации результатов лабораторных и инструментальных исследований, иммуноаллергических признаков, стандартизированных шкал оценки причинно-следственной связи и биопсии печени [15].

Повреждение печени, связанное с иммунотерапией

Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) усиливают Т-клеточный ответ и восстанавливают противоопухолевый иммунный ответ, который подавлен онкологическим заболеванием, с целью вызвать отторжение опухоли. Различные мишени для ингибиторов ИКТ включают цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4, мишень для ипилимумаба), запрограммированную гибель клеток 1 (PD-1, мишень для пембролизумаба и ниволумаба) и лиганд запрограммированной гибели клеток 1 (PD-L1, мишень для ипилимумаба, авелумаба, дурвалумаба и атезолизумаба) [17]. Однако терапевтическое изменение иммунной толерантности после их введения происходит за счет побочных эффектов, связанных с иммунной системой (irAEs), включая гепатотоксичность [33].

Метаанализ в Китае показал более высокую частоту гепатотоксичности ингибиторов CTLA-4 по сравнению с ингибиторами PD-1 [34]. В других клинических исследованиях ипилимумаба 11% пациентов досрочно прекратили лечение из-за гепатотоксичности, и этот показатель увеличился до 30% при комбинированной терапии ипилимума-

бом и ниволумабом [7]. Механизмы специфических irAEs, которые включают сыпь, диарею, колит, гепатит и эндокринопатии, до конца не изучены. Предполагается, что гепатит возникает в результате активации иммунных Т-клеток, что приводит к секреции цитокинов CD4 Т-хелперных клеток и цитолитической инфильтрации ткани CD8 Т-клетками.

Гепатотоксичность ингибиторов ИКТ варьируется от бессимптомного повышения активности аминотрансфераз до острого гепатита и ОПН. Картина поражения печени также может варьироваться от гепатоцеллюлярного до холестатического повреждения. Гепатит, связанный с ингибиторами ИКТ, обычно является серонегативным по сравнению со случаями идиопатического АИГ [17]. В Руководстве по клинической практике Американского общества клинической онкологии 2018 г. подробно описана классификация гепатотоксичности, связанной с лечением ингибиторами ИКТ [35]. В табл. 3 описаны классы токсичности ингибиторов ИКТ и предлагаемое лечение.

Лечение

Наиболее важным шагом в лечении ЛПП является прекращение использования препарата – «виновника» повреждения и предотвращение повторного воздействия. В большинстве случаев (до 90% и больше) наступает спонтанное выздоровление, не требующее дальнейших лечебных мероприятий. Такое улучшение при отмене подозреваемого препарата называется «отключением» и служит убедительным доказательством причинно-следственной связи ЛС с повреждением печени [17, 36, 37].

Обязательно отменять ЛС рекомендовано при следующих показаниях:

- повышение активности АЛТ или АСТ > 8 ВГН;
- повышение активности АЛТ или АСТ > 5 ВГН более 2 нед;
- повышение активности АЛТ или АСТ > 3 ВГН и содержание общего билирубина выше 2 ВГН, или МНО > 1,5;
- повышение активности АЛТ или АСТ > 3 ВГН в сочетании со слабостью, тошнотой, рвотой, болью или болезненностью при пальпации в правом верхнем квадранте живота, лихорадкой, сыпью и/или эозинофилией (больше 5%).

Несмотря на то что эти показания разработаны для клинических исследований лекарственных препаратов, ими целесообразно пользоваться и в рутинной клинической практике [19].

Секвестранты желчных кислот могут быть краткосрочно введены при ЛПП для усиления клиренса препарата путем прерывания кишечного-печеночной циркуляции лефлу-

Таблица 4. Специфические методы лечения ЛПП по рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации [19]
Table 4. Specific therapies for drug-induced liver injury according to the guidelines of the Russian Gastroenterological Association [19]

| Причина повреждения | Рекомендации |
|--|---|
| Ацетаминофен | N-ацетил L-цистеин Внутри 72 ч: насыщающая доза 140 мг/кг, далее – 70 мг/кг каждые 4 ч (до 72 ч) Внутривенно 21 ч: насыщающая доза в виде инфузии 150 мг/кг в течение 1 ч, далее – 50 мг/кг в течение 4 ч, затем 100 мг/кг в течение 16 ч |
| Вальпроевая кислота | L-карнитин |
| Лефлуноמיד | Колестирамин: в среднем 11 дней по 8 г 3 раза в день |
| Аутоиммунopodobный фенотип ЛПП | Глюкокортикостероиды (преднизолон): внутрь по 20–40 мг в день, с постепенным снижением дозы после нормализации биохимических показателей в течение 6 мес (при онкологической терапии дозировка определяется индивидуально) |
| Онкологические препараты: доцетаксел, эрлотиниб, гемцитабин, иматиниб, иринотекан, паклитаксел, сорафениб, топотекан, винорелбин | Профилактика Ремаксолом: индивидуально, в зависимости от проводимой химиотерапии |
| Четыреххлористый углерод, ацетаминофен, D-галактозамин, конкавалин А, статины, противотуберкулезные препараты | Бициклов: индивидуально, в зависимости от патологии |
| Холестатический тип ЛПП | Урсодезоксихолевая кислота: внутрь по 13–15 мг/кг/сут в 2–3 приема. Возможен длительный многомесячный прием до коррекции холестаза |
| Токсические гепатиты (парацетамол, индометацин, тетрациклин, галогеновые углеводороды, фосфорорганические пестициды, противозлептические препараты) | Эссенциальные фосфолипиды: внутривенно от 500 до 1000 мг в течение 7–10 дней, затем внутрь по 1800 мг/сут, разделенные на 3 приема. Длительность определяется выраженностью цитолитического синдрома и составляет 4–12 нед |
| Противоопухолевая химиотерапия по поводу неходжкинской лимфомы, острой лейкемии и хронического миелолейкоза | Эссенциальные фосфолипиды: внутривенно от 500 до 1000 мг 7–10 дней, затем внутрь по 1800 мг/сут, разделенные на 3 приема. Длительность определяется выраженностью цитолитического синдрома и составляет 4–12 нед |
| Режимы химиотерапии: FOLFOXIV (оксалиплатин, лейковорин, 5-фторурацил), FOLFIRI (иринотекан, 5-фторурацил, натрия левофолинат), CMF (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил) | S-аденозил-L-метионин (SAME) I этап: 800 мг/сут внутривенно в течение 2 нед II этап: 800–1600 мг/сут внутрь в 2 этапа в течение 4 нед (если используется доза 400 мг в 1-й таблетке) или 1000–1500 мг/сут внутрь в 2 этапа в течение 4 нед (если используется доза 500 мг в 1-й таблетке) |

номида и тербинафина [17]. Карнитин является антидотом при гепатотоксичности вальпроата, который регулирует уровень ацетил-КоА в митохондриях, что приводит к повышенному поглощению жирных кислот и бета-окислению в митохондриях [17]. Роль N-ацетилцистеина (НАС) в поражении печени, связанном с ацетаминофеном, хорошо известна. НАС следует рассматривать у пациентов с ОПН при ИЛПП. Исследовательская группа по ОПН в США рандомизировала пациентов с ОПН, возникшей не из-за ацетаминофена, которые получали НАС, и пациентов, получавших инфузию плацебо. В группе НАС показатели без трансплантационной выживаемости были в 2 раза выше [38]. Применение кортикостероидов для купирования ЛПП должно ограничиваться в условиях лекарственно-индуцированного АИГ, тяжелого гепатита, связанного с иммунотерапией, или при наличии признаков гиперчувствительности к кортикостероидам.

В ретроспективном анализе [39] лечение кортикостероидами связано с низкой выживаемостью при более тяжелых поражениях печени. При их использовании необходим тщательный мониторинг, так как отсутствие ответа

на лечение может свидетельствовать либо о неэффективности, либо об альтернативном диагнозе. При улучшении показателей функции печени отменять стероиды следует постепенно, с тщательным наблюдением на случай рецидива поражения или АИГ, требующих продолжения терапии.

Урсодезоксихолевую кислоту можно использовать для профилактики после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при хорошей переносимости. Дефибротид – смесь одноцепочечных олигонуклеотидов, используется как для лечения тяжелого синусоидального обструктивного синдрома, так и для его профилактики перед лечением при высоком риске его развития [40]. Трансплантация остается основным эффективным методом лечения ОПН при ЛПП. Своевременное выявление ОПН должно стать поводом для направления в центр трансплантации. В табл. 4 представлены специфические методы лечения ЛПП.

Заключение

ЛПП остается основной причиной ОПН у взрослых пациентов. Это диагноз исключения, требующий тщательной оценки и высокой клинической подозрительности,

чтобы определить потенциальный препарат как причину повреждения печени. Точная идентификация клинических и биохимических маркеров повреждения на начальном этапе постановки диагноза позволяет выявить отдельные случаи ЛПП. В настоящее время в клинической практике специфические биомаркеры ЛПП недоступны, поэтому для ранней диагностики и лечения рекомендуется экспертная оценка в каждом конкретном случае, с систематическим подходом к использованию комбинации результатов лабораторных и инструментальных исследований, иммуноаллергических признаков, стандартизированных шкал оценки причинно-следственной связи и биопсии печени. Биодобавки и травы также являются распространенной причиной ЛПП, хотя точный ингредиент, ответственный за повреждение, трудно определить. Стандартизированные шкалы оценки играют важную роль в расширении нашего понимания ЛПП вследствие приема как ЛС, так и БАД.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АИГ – аутоиммунный гепатит
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АТФ – аденозинтрифосфорная кислота
БАД – биологически активные добавки
ВГН – верхняя граница нормы
ИКТ – ингибиторы иммунных контрольных точек
ИЛПП – повреждения, вызванные опосредованным воздействием лекарственных средств или их метаболитов на печень
ЛПП – лекарственные повреждения печени
ЛС – лекарственные средства
МНО – международное нормализованное отношение

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
ОПН – острая печеночная недостаточность
ЛППП – повреждения, вызванные прямым воздействием лекарственных средств или их метаболитов на печень
РМ – реактивные метаболиты
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭР – эндоплазматический ретикулум
HLA – Human Leukocyte Antigens – человеческий лейкоцитарный антиген
RUCAM – Rousell Uclaf Causality Assessment Method – метод оценки причинно-следственной связи

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Fontana RJ, Bjornsson ES, Reddy R, Andrade RJ. The Evolving Profile of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(8):2088-99. DOI:10.1016/j.cgh.2022.12.040
- Chalasan NP, Maddur H, Russo MW, et al. ACG clinical guideline: diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(5):878-98. DOI:10.14309/ajg.000000000001259
- Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(6):806-15. DOI:10.1038/clpt.2011.58
- Hayashi PH, Lucena MI, Fontana RJ, et al. A Revised Electronic Version of RUCAM for the Diagnosis of DILI. *Hepatology*. 2022;76(1):18-31. DOI:10.1002/hep.32327
- Bernal W, Wendon J. Acute Liver Failure. *N Engl J Med*. 2013;369(26):2525-34. DOI:10.1056/NEJMr1208937
- Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen-related hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2013;17(4):587-607. DOI:10.1016/j.cld.2013.07.005
- Sandhu N, Navarro V. Drug-Induced Liver Injury in GI Practice. *Hepatol Commun*. 2020;4(5):631-45. DOI:10.1002/hep4.1503
- Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1419-25. DOI:10.1053/j.gastro.2013.02.006
- Vega M, Verma M, Beswick D, et al. The incidence of drug- and herbal and dietary supplement-induced liver injury: preliminary findings from gastroenterologist-based surveillance in the population of the state of Delaware. *Drug Saf*. 2017;40(9):783-7. DOI:10.1007/s40264-017-0547-9
- Полунина Т.Е., Маев И.В. Лекарственный гепатит. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2008;1:3-9 [Polunina TE, Maev IV. Medicinal Hepatitis. *Consilium Medicum. Gastroenterologia*. 2008;1:3-9 (in Russian)].
- Коренская Е.Г., Парамонова О.В. Лекарственные поражения печени – одна из важных проблем у коморбидного пациента. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):78-83 [Korenskaya EG, Paramonova OV. Drug-induced liver injury is one of the important problems in the comorbid patient. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):78-83 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2019.8.190355
- Буторова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. Лекарственные поражения печени: Учебно-методическое пособие. М.: Институт усовершенствования врачей ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова», 2010 [Butorova LI, Kalinin AV, Loginov AF. Lekarstvennye porazheniia pecheni: Uchebno-metodicheskoe posobie. Moscow: Institut usovershenstvovaniia vrachei FGU «NMXhTs im. N.I. Pirogova», 2010 (in Russian)].
- Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (Часть 1-я). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012;3:38-48 [Galimova SF. Lekarstvennye porazheniia pecheni (Chast' 1-ia). *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2012;3:38-48 (in Russian)].
- Буеверов А.О., Богомолов П.О., Буеверова Е.Л. Гепатотоксичность антибактериальных препаратов в терапевтической практике. *Клинический журнал антимикроб химиотерапии*. 2015;17(3):207-16 [Bueverov AO, Bogomolov PO, Bueverova EL. Hepatotoxicity of Antibacterial Agents in Clinical Practice. *Klin mikrobiol antimikrob khimioter*. 2015;17(3):207-16 (in Russian)].
- Drug-induced liver injury (DILI): Current status and future directions for drug development and the post-market setting. A consensus by a CIOMS Working Group. Geneva, 2020. DOI:10.56759/ojs8296

16. Максимов М.Л., Симакова С.А. Обзор случаев развития острой печеночной недостаточности вследствие приема биологически активных добавок. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2018;6(2):68-77 [Maksimov ML, Simakova SA. A Review of Cases of Development of Acute Hepatic Insufficiency Due to the Intake of Biologically Active Additives. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2018;6(2):68-77 (in Russian)]. DOI:10.30895/2312-7821-2018-6-2-68-77
17. European Association for the Study of the Liver; Clinical Practice Guideline Panel: Chair; Panel members; EASL Governing Board representative. EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70(6):1222-61. DOI:10.1016/j.jhep.2019.02.014
18. Полунина Т.Е. Лекарственные повреждения печени. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;7(1):7-12 [Polunina TE. Drug-induced liver injury. *RMJ. Medical Review*. 2018;7(1):7-12 (in Russian)].
19. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):101-31 [Ivashkin VT, Baranovsky AYU, Raikhelson KL, et al. Drug-Induced Liver Injuries (Clinical Guidelines for Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):101-31 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131
20. Hosack T, Damry D, Biswas S. Drug-induced liver injury: a comprehensive review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023;16:1-13. DOI:10.1177/17562848231163410
21. Hoofnagle JH, Björnsson E. Drug-induced liver injury – Types and phenotypes. *N Engl J Med*. 2019;381(3):264-73. DOI:10.1056/NEJMra1816149
22. Koch DG, Speiser JL, Durkalski V, et al. The natural history of severe acute liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(9):1389-96. DOI:10.1038/ajg.2017.98
23. Dara L, Liu ZX, Kaplowitz N. Mechanisms of adaptation and progression in idiosyncratic drug induced liver injury, clinical implications. *Liver Int*. 2016;36(2):158-65. DOI:10.1111/liv.12988
24. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs–I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(11):1323-30. DOI:10.1016/0895-4356(93)90101-6
25. Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs–II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(11):1331-6. DOI:10.1016/0895-4356(93)90102-7
26. Katarey D, Verma S. Drug-induced liver injury. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(Suppl. 6):s104-9. DOI:10.7861/clinmedicine.16-6-s104
27. Castiella A, Zapata E, Lucena MI, et al. Drug-induced autoimmune liver disease: a diagnostic dilemma of an increasingly reported disease. *World J Hepatol*. 2014;6(4):160-8. DOI:10.4254/wjh.v6.i4.160
28. Andrade RJ, Lucena MI, Carmen Fernández M, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005;129(2):512-21. DOI:10.1016/j.gastro.2005.05.006
29. David S, Hamilton JP. Drug-induced liver injury. *US Gastroenterol Hepatol Rev*. 2010;6:73-80.
30. Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M, et al. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment. *Gut*. 2017;66(6):1154-64. DOI:10.1136/gutjnl-2016-313369
31. Cantor HM, Dumont AE. Hepatic suppression of sensitization to antigen absorbed into the portal system. *Nature*. 1967;215(5102):744-5. DOI:10.1038/215744a0
32. Singh D, Cho WC, Upadhyay G. Drug-Induced Liver Toxicity and Prevention by Herbal Antioxidants: An Overview. *Front Physiol*. 2016;6:363. DOI:10.3389/fphys.2015.00363
33. Lleo A, Rimassa L, Colombo M. Hepatotoxicity of immune check point inhibitors: approach and management. *Dig Liver Dis*. 2019;51(8):1074-8. DOI:10.1016/j.dld.2019.06.017
34. Wang W, Lie P, Guo M, He J. Risk of hepatotoxicity in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis of published data. *Int J Cancer*. 2017;141(5):1018-28. DOI:10.1002/ijc.30678
35. Brahmeh JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-68. DOI:10.1200/JCO.2017.77.6385
36. Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci*. 2015;17(1):14. DOI:10.3390/ijms17010014
37. Yang H, Guo D, Xu Y, et al. Comparison of different liver test thresholds for drug-induced liver injury: updated RUCAM versus other methods. *Front Pharmacol*. 2019;10:816. DOI:10.3389/fphar.2019.00816
38. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage nonacetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology*. 2009;137(3):856-64. DOI:10.1053/j.gastro.2009.06.006
39. Karkhanis J, Verna EC, Chang MS, et al. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology*. 2014;59(2):612-21. DOI:10.1002/hep.26678
40. Mohty M, Malard F, Abecasis M, et al. Prophylactic, preemptive, and curative treatment for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a position statement from an international expert group. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(3):485-95. DOI:10.1038/s41409-019-0705-z

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.07.2023



OMNIDOCTOR.RU