УДК 616-008.1+616.36-002-07-08+615.065+616-003.725

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

© Людмила Константиновна Пальгова, Заурбек Хазбиевич Гулунов

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

Контактная информация: Заурбек Хазбиевич Гулунов — ассистент кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: zaurito@list.ru

Поступила: 05.04.2021 ***Одобрена: 17.10.2021*** ***Принята к печати: 17.11.2021***

РЕЗЮМЕ. Практические рекомендации предназначены для оптимизации тактики ведения пациентов с лекарственными поражениями печени и рекомендуются к использованию врачам, работающим в амбулаторном и стационарном звеньях здравоохранения Санкт-Петербурга, предназначены для врачей-терапевтов и всех специалистов, интересующихся вопросами клинической гастроэнтерологии. Настоящие практические рекомендации разработаны на основании утвержденных Клинических рекомендаций Минздрава России «Лекарственные поражения печени», утверждены Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга 26 октября 2020 г.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственное поражение печени; диагностика; лечение; гепатотоксичный; практические рекомендации.

PRACTICAL RECOMMENDATIONS FOR THERAPISTS TO DIAGNOSE AND TO TREAT DRUG-INDUCED LIVER INJURY

©Lyudmila K. Palgova, Zaurbek Kh. Gulunov

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Zaurbek Kh. Gulunov — Assistant of the Department of Faculty Therapy named after professor V.A. Waldman. E-mail: zaurito@list.ru

Received: 05.04.2021 ***Revised: 17.10.2021*** ***Accepted: 17.11.2021***

SUMMARY. Practical recommendations are intended to optimize the tactics of managing patients with drug-induced liver lesions and are recommended for use by physicians working in outpatient and inpatient health care in St. Petersburg, intended for general practitioners and all specialists interested in clinical gastroenterology. These practical recommendations were developed on the basis of the approved Clinical Recommendations of the Ministry of Health of Russia "Drug-induced liver injury", approved by the Health Committee of the Government of St. Petersburg on October 26, 2020.

KEY WORDS: drug-induced liver damage; diagnosis, treatment; hepatotoxic; practical recommendations.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Лекарственное поражение печени (ЛПП) относится к повреждению печени, вызванному всеми типами отпускаемых по рецепту или без рецепта лекарств, включая небольшие химические молекулы, биологические агенты, фитопрепараты (ФП), диетические добавки и биологически активные добавки к пище (БАДы). ЛПП представляют собой повреждения печени, вызванные приемом лекарственного средства или иной субстанции

неинфекционного происхождения, развившиеся в период в среднем от 5 до 90 дней от начала приема.

Острое ЛПП — изменение уровня АЛТ и ЩФ, развившееся в течение менее 3 месяцев от начала приема ЛП

Хроническое ЛПП — отсутствие возвращения активности ферментов печени или билирубина к исходному уровню и/или других признаков или симптомов продолжающегося заболевания печени в течение 6 месяцев от начала ЛПП [2–4].

КОДИРОВАНИЕ ПО МКБ-10

В клинической практике используют следующие коды МКБ-10:

K71 Токсическое поражение печени

Включено лекарственное поражение печени:

- идиосинкразическая (непредсказуемая) болезнь печени;
- токсическая (предсказуемая) болезнь печени.

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

По данным зарубежных авторов, лекарственные поражения печени наблюдаются у 10–20 из 100 000 пациентов, принимающих медикаментозные препараты. На долю ЛПП приходится до 10% всех случаев острого гепатита.

В Российской Федерации (РФ) острые медикаментозные поражения печени регистрируются у 2,7% госпитализированных больных. Чаще всего связаны с применением препаратов следующих фармакологических групп: противотуберкулезные, антибактериальные, антиретровирусные препараты, анальгетики, гормональные, цитостатические, гипотензивные и антиаритмические средства.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Нежелательные лекарственные реакции подразделяют на четыре типа:

- Тип A — частые предсказуемые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС для гепатотоксических реакций. К нему относятся ЛПП, связанные с передозировкой ЛС (например, высокие дозы парацетамола), а также обусловленные межлекарственным взаимодействием.
- Тип B — нечастые непредсказуемые дозонезависимые реакции, возникающие только у чувствительных людей (идиосинкразия). Наиболее часто этот тип выявляется при применении амоксациллина — клавуланата, ксимегалатрана, лопатиниба.
- Тип C — реакции, связанные с длительной терапией (толерантность, зависимость, синдром отмены, кумуляция).
- Тип D — отсроченные эффекты ЛС.

Международной рабочей группой экспертов по ЛПП (2011) было предложено деление ЛПП в зависимости от тяжести, которое учитывает наличие клинической симптоматики, желтухи, признаков печеночной недостаточности, смерти или потребности в трансплантации печени. Потребность в госпитализации

Таблица 1

Степени тяжести лекарственных поражений печени (Aithal G.P. и др., 2011)

Категория	Степень тяжести	Определение
1	Легкая	Повышение активности АЛТ или ЩФ, достигающее критериев ЛПП, но уровень общего билирубина <2 × ВПН
2	Умеренная	Повышение активности АЛТ или ЩФ, достигающее критериев ЛПП, уровень общего билирубина >2 × ВПН или симптомы гепатита*
3	Тяжелая	Повышение активности АЛТ или ЩФ, достигающее критериев ЛПП, уровень общего билирубина >2 × ВПН и одно из следующего: МНО >1,5; асцит или энцефалопатия; недостаточность другого органа вследствие ЛПП
4	Фатальная	Смерть или трансплантация печени

* Клинические симптомы: усталость, тошнота, рвота, боль в правом верхнем квадранте живота, зуд, кожная сыпь, желтуха, слабость, отсутствие аппетита, потеря массы тела.

Примечание. ВПН — верхний предел нормы; МНО — международное нормализованное отношение; ЩФ — щелочная фосфатаза.

или продлении продолжающейся госпитализации не была выбрана в качестве отдельного критерия тяжести, поскольку показания к госпитализации в различных странах существенно различаются. Эти же критерии признаны официальными РГА и НОГР [3, 4].

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенез развития ЛПП различен в связи с разнообразным механизмом биотрансформации ЛС. Возможны прямые гепатотоксические эффекты, обусловленные нарушением реакций окисления и гидроксилирования с образованием активных промежуточных метаболитов. Этот процесс происходит в результате изменений ферментов семейства цитохромов Р450. Возможно нарушение конъюгации метаболитов с глутатионом, сульфатом и глюкуронидом. В итоге блокируется образование нетоксичных гидрофильных соединений и выведение их в кровь и желчь. 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; активацию иммунной системы с инициированием иммуновоспалительных реакций. Результатом данных нарушений биотрансформации является апоптоз. Определенную 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.

Вероятность развития ЛПП рассматривается с учетом взаимодействия нескольких факторов: гепатотоксичный потенциал ЛС, генетическая предрасположенность пациента, преморбидный фон и факторы внешней среды. В таблице 2 представлены основные факторы риска развития ЛПП.

Необходимо понимать, что оценка факторов риска ЛПП должна быть персонифицирована, с учетом механизма действия конкретных ЛС и исходного состояния пациента. Общим фактором риска развития ЛПП для всех групп ЛС признана высокая доза лекарственных препаратов.

Таблица 2

Факторы риска развития лекарственных поражений печени (по Ortega-Alonso A. и др., 2016)

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

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Учитывая, что ЛПП имеют несколько фенотипов и представляют собой неоднородную группу, каждому врачу следует всегда рассматривать возможность лекарственных поражений печени у больных с необъяснимой острой или хронической патологией печени. Именно поэтому врачебная настороженность должна появляться при возникновении вновь или усилении интенсивности следующих жалоб:

- утомляемость и слабость, повышение температуры тела;
- отсутствие или снижение аппетита;
- потеря массы тела, тошнота, рвота, абдоминальная боль, чаще в верхнем квадранте живота;
- зуд, расчесы, кожная сыпь;
- желтуха (изменения цвета кожи и слизистых оболочек, кала, мочи);

- кровотечения, кровоточивость десен;
- увеличение объема живота из-за асцита.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика ЛПП включает следующие позиции:

- оценка интервала между началом приема ЛС и развитием поражения печени;
- клинические симптомы;
- длительность и течение периода восстановления;
- оценка конкретных факторов риска;
- исключение других причин поражения печени;
- учет предшествующих данных о гепатотоксичности ЛС.

Дополнительными (но не всегда доступными) позициями при постановке диагноза могут быть:

- реакция на повторное назначение ЛС;
- биопсия печени.

Диагностика ЛПП базируется в первую очередь на лабораторных исследованиях, учитывая, что ЛПП часто может протекать бессимптомно [1].

К лабораторным критериям ЛПП можно отнести:

а) бессимптомное повышение активности АЛТ или АСТ ≥5 × ВПН;
б) повышение активности щелочной фосфатазы ≥2 × ВПН;
в) повышение уровня общего билирубина >2 × ВПН в сочетании с любым повышением других печеночных тестов;
г) повышение активности АСТ или АЛТ <5 × ВПН в сочетании с симптомами.

Следовательно, повышение активности АЛТ (АСТ) от 2 до 5 × ВПН может рассматриваться как повреждение печени.

Для выявления риска летального ЛПП следует использовать закон Хая, который состоит из трех частей:

а) троекратное или более превышение ВПН активности АЛТ или АСТ;
б) превышение более чем в 2 раза ВПН общего билирубина сыворотки, без признаков застоя желчи (определяется как менее чем двукратное превышение ВПН ЩФ);
в) отсутствие других причин подобной комбинации повышенной активности аминотрансфераз и общего билирубина сыворотки: вирусного гепатита, алкоголизма, ишемии, ранее выявленного заболевания печени.

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 исследование брюшной полости является процедурой первой линии. В зависимости от направления диагностического поиска может выполняться компьютерная или магнитно-резонансная томография, допплерография сосудов печени и другие методики. Выявление сосудистых изменений или фокальной нодулярной гиперплазии в печени является основанием для врача тщательно собрать лекарственный анамнез относительно применения ДП-содержащих эстрагены, гестагены или анаболические стероиды.

Биопсия печени не является обязательным исследованием для постановки диагноза ЛПП. Рекомендации Американской коллегии гастроэнтерологов (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 ЛС, вызвавшего поражение печени;
- сохранение изменений лабораторных показателей состояния печени более 180 дней для оценки наличия хронического заболевания печени или хронического ЛПП.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

ЛПП по сути является диагнозом исключения и требует проведения всего спектра

исследований, направленных на дифференциацию с другими видами заболеваний. Так, при подозрении на гепатоцеллюлярное или смешанное ЛПП необходимо исключать:

- острые инфекции вирусами гепатитов (A, B, C, D и E);
- аутоиммунный гепатит (АИГ);
- острые инфекции цитомегаловирусом, вирусами Эпштейна–Барр 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:

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

Основной спектр обследований, которые могут быть использованы при подозрении на различные гепатобилиарные заболевания, указан в таблице 3.

ЛЕЧЕНИЕ

Первым шагом в лечении ЛПП является прекращение введения препарата, вызвавшего поражение печени. 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, наличие признаков печеночной энцефалопатии).

Показания для обязательной отмены ЛС, вызвавшего ЛПП:

- активность АЛТ или АСТ сыворотки >8 ВГН;
- активность АЛТ или АСТ >5 ВГН в течение 2 недель и более;
- активность АЛТ или АСТ >3 ВГН, билирубин >2 ВГН или МНО >1,5;
- активность АЛТ или АСТ >3 ВГН в сочетании с постепенно прогрессирующей слабостью, усталостью, симптомами желудочно-кишечной диспепсии и/или эозинофилией (>5%).

В настоящее время не существует универсальных антидотов, которые могли бы эффективно использоваться в лечении любых ЛПП.

Таблица 3

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
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 допплеровская сонография, КТ (МР)-ангиография
Первичный билиарный цирроз (холангит)	АНФ, АМА
Первичный склерозирующий холангит	МР-холангиография
Желчнокаменная болезнь	Ультрасонография брюшной полости, МР (КТ)-холангиография, эндоскопическая ретроградная холангиография
Онкологические процессы	Ультрасонография брюшной полости, МР-томография (КТ) и холангиография

Примечание: АМА — антимитохондриальные антитела; АНФ — антинуклеарный фактор; анти-LKM-1 — антитела к почечно-печеночным микросомам тип 1; анти-SLA — антитела к растворимому печеночному антигену; анти-SMA – антитела к гладким мышцам; КТ — компьютерная томография; МР — магнитно-резонансный; CMV — цитомегаловирус; EBV — вируса Эпштейн–Барр; 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 Varicellazoster (ветряной оспы).

Это связано с разнообразием этиологических агентов и их механизмом действия. Немногие ЛПП, вызванные некоторыми определенными препаратами, имеют специфическое лечение.

- N-ацетил L-цистеин — единственный доказанный антидот при ЛПП, вызванном передозировкой парацетамола. Применяют две схемы назначения препарата:
  1) пероральный 72-часовой режим: насыщающая доза 140 мг/кг, далее 70 мг/кг каждые 4 часа (до 72 ч);
  2) внутривенный 21-часовой режим: 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.
- L-карнитин — улучшает выживаемость пациентов с тяжелой формой ЛПП, вызванной вальпроатом.
- Холестирамин (не зарегистрирован в РФ) — показан при развитии ЛПП на фоне приема лефлуномида, применяется в среднем в течение 11 дней по 8 г × 3 раза в день.
- Глюкокортикостероиды — применяются при аутоиммуноподобном варианте ЛПП, которое чаще всего наблюдается при применении препаратов класса анти-ФНОα. Рекомендуемая доза: 20–40 мг преднизолона в день с последующим постепенным снижением дозы после нормализации биохимических показателей в течение 6 мес. Для терапии ЛПП у онкологических больных в каждом случае рассматривается схема назначения преднизолона, регламентируемая специальными протоколами.
- Ремаксол — используется для профилактического применения при использовании некоторых противоопухолевых препаратов: доцетаксел, эрлотиниб, гемцитабин, иматиниб, иринотекан, паклитаксел, сорафениб, топотекан, винорелбин и др. Схемы назначения следующие:
  – для профилактики ЛПП — 400 мл внутривенно капельно 1 раз в сутки не менее 4 инфузий;
  – для лечения ЛПП — 400 мл внутривенно капельно 2 раза в сутки не менее четырех дней после каждого курса полихимиотерапии.

Для профилактики и лечения ЛПП, индуцированных противотуберкулезными препаратами, рекомендована следующая схема назначения ремаксола: 400 мл внутривенно 1 раз в сутки в течение 10 дней.

- Адеметионин (S-аденозил-L-метионин, SAMe) — применятся для профилактики и лечения ЛПП, вызванных проведением химиотерапии. Рекомендуемая схема назначения:
  – 1-й этап — 800 мг в сутки внутривенно в течение 2 недель;
  – 2-й этап — 800–1600 мг перорально в сутки в 2 этапа в течение 4 недель (если используется доза 400 мг в одной таблетке) или 1000–1500 мг перорально в сутки в 2 этапа в течение 4 недель (если используется доза 500 мг в одной таблетке).
- Бициклол — применяется при ЛПП, вызванных ацетаминофеном, D-галактозамином, статинами, противоопухолевыми и противотуберкулезными препаратами. Режим применения: 25 мг 3 раза в сутки в течение курса химиотерапии.
- Урсодезоксихолевая кислота — применяется при холестатических вариантах ЛПП в дозе 13–15 мг/кг в сутки в 2–3 приема. Возможен длительный многомесячный прием до разрешения явлений холестаза.
- Эссенциальные фосфолипиды — внутривенное введение от 500 до 1000 мг в течение 7–10 дней с последующим переходом на прием внутрь в дозе 1800 мг/сутки, разделенной на 3 приема. Длительность определяется выраженностью цитолитического синдрома и составляет от 4 до 12 недель. Возможно изначальное назначение препарата внутрь. Рекомендован при ЛПП, развившихся в первую половину беременности, когда другие препараты противопоказаны.

ПРОФИЛАКТИКА

Основные действия врача, направленные на профилактику ЛПП, заключаются в:

- проведении тщательного сбора лекарственного анамнеза до назначения медикаментозной терапии;
- идентификации в индивидуальном порядке факторов риска назначения ЛС у конкретных пациентов;
- исключении полипрагмазии с целью уменьшения межлекарственных взаимодействий;
- проведении мониторинга лабораторных показателей при назначении потенциально гепатотоксичных препаратов;
- применении, по возможности, препаратов с высоким профилем безопасности.

ИНФОРМИРОВАНИЕ О ВЫЯВЛЕННОМ ЛЕКАРСТВЕННОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ

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». Субъекты обращения ЛС обязаны сообщать в установленном порядке сведения о нежелательных реакциях на ЛС. 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. Заполненные формы следует направлять по адресу: pharm@roszdravnadzor.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Иванова С.В., Кулева С.А., Гумбатова Э.Д., Белогурова М.Б. Желудочно-кишечные осложнения противоопухолевого лечения, проведенного в детском возрасте. Педиатр. 2015; 6(4): 56–61. DOI: 10.17816/PED6456-61.
3. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К. и др. Лекарственные поражения печени. Клинические рекомендации для врачей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019; 29(1): 101–31. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131.
4. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 174(2): 29–54. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54.

REFERENCES

1. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tekhnologii. [Medical laboratory technologies]. Moskva: GEOTAR-Media Publ., 2013. (in Russian)
2. Ivanova S.V., Kuleva S.A., Gumbatova E.D., Belogurova M.B. Zheludochno-kishechnye oslozhneniya protivoopuholevogo lecheniya, provedennogo v detskom vozraste. [Gastrointestinal complications of anticancer treatment given in childhood]. Pediatr. 2015; 6(4): 56–61. DOI: 10.17816/PED6456-61 (in Russian)
3. Ivashkin V.T., Baranovskij A.Yu., Rajhel'son K.L., Pal'gova L.K. i dr. Lekarstvennye porazheniya pecheni. [Medicinal liver damage]. Klinicheskie rekomendacii dlya vrachej. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2019; 29(1): 101–31. https://doi.org/10.22416/1382- 4376-2019-29-1-101-131. (in Russian)
4. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Hlynova O.V. i dr. Lekarstvennye porazheniya pecheni (LPP) u vzroslyh. [Medicinal liver damage (DIL) in adults]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2020; 174(2): 29–54. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54. (in Russian)