УДК 616.36-002.2+615.065+612.354+577.19
DOI: 10.56871/UTJ.2025.87.23.017

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

© Юрий Павлович Успенский[1], Юлия Александровна Фоминых[1, 2], Алексей Романович Кацына[1], Александр Александрович Гнутов[1], Диана Хачиковна Галустян[3]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2
[2] Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
[3] Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы. 195257, г. Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14

Контактная информация: Александр Александрович Гнутов — ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана. E-mail: alexander.gnutov@mail.ru ORCID: https://doi.org/0000-0002-3353-8232 SPIN: 3340-5065

Для цитирования: Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Кацына А.Р., Гнутов А.А., Галустян Д.Х. Клинический случай лекарственного поражения печени. University Therapeutic Journal. 2025;7(1):190–197. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.87.23.017

Поступила: 18.11.2024 ***Одобрена: 24.11.2024*** ***Принята к печати: 01.12.2024***

РЕЗЮМЕ. Лекарственное повреждение печени (ЛПП) — это побочная реакция на лекарственные препараты или другие ксенобиотики, которая возникает либо как предсказуемое событие, когда человек подвергается различному воздействию токсичных доз некоторых соединений, либо как непредсказуемое событие при обычном применении различных лекарственных препаратов. Почти все случаи ЛПП, встречающиеся в клинической практике, носят идиосинкразический характер. В последнее время участились случаи беспорядочного приема лекарственных средств и биологически активных добавок (БАД) без назначений врача. Вследствие неполного сбора анамнеза, недооценки данных токсического действия лекарственных средств и БАД диагноз лекарственного поражения печени устанавливается поздно и маскируется под маской неверифицированного гепатита. Появление на рынке большого количества БАД и их безосновательный прием людьми делают проблему ЛПП еще более актуальной. В данной работе представлен клинический случай лекарственного поражения печени с проявлениями в виде паренхиматозной желтухи на фоне приема БАД Neem (Azadirachta indica) у пациентки 49 лет. Авторы статьи обращают внимание читателей на важность более детального и углубленного фармакологического сбора анамнеза у пациентов с повышением активности уровня трансаминаз, проявлений в виде желтухи в соответствии с имеющейся тенденцией активной пропаганды БАД среди популяции населения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственное поражение печени, лекарственная гепатотоксичность, идиосинкразия, биологически активные добавки

A CLINICAL CASE OF DRUG-INDUCED LIVER DAMAGE

© Yury P. Uspenskiy[1], Yulia A. Fominykh[1, 2], Aleksey R. Katsyna[1], Aleksandr A. Gnutov[1], Diana Kh. Galustyan [3]

[1] Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation
[2] Almazov National Medical Research Centre. 2 Akkuratov str., Saint Petersburg 197341 Russian Federation
[3] City Hospital of St. Reverend Martyr Elizabeth. 14 Vavilov str., Saint Petersburg 195257 Russian Federation

Contact information: Aleksandr A. Gnutov — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Faculty Therapy named after Prof. V.A. Valdman. E-mail: alexander.gnutov@mail.ru
ORCID: https://doi.org/0000-0002-3353-8232 SPIN: 3340-5065

For citation: Uspenskiy YuP, Fominykh YuA, Katsyna AR, Gnutov AA, Galustyan DKh. A clinical case of drug-induced liver damage. University Therapeutic Journal. 2025;7(1):190–197. (In Russian). DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2025.87.23.017

Received: 18.11.2024 *Revised: 24.11.2024* *Accepted: 01.12.2024*

ABSTRACT. Drug-induced liver injury (DILI) is an adverse reaction to drugs or other xenobiotics that occurs either as a predictable event when an individual is exposed to various toxic doses of certain compounds or as an unpredictable event during the routine use of various drugs. Almost all cases of LPP encountered in clinical practice are idiosyncratic in nature. Recently, cases of indiscriminate intake of medicines and biologically active supplements (BAA) without a doctor's prescription have become more frequent. Due to incomplete collection of anamnesis, underestimation of the data of toxic effect of drugs and dietary supplements, the diagnosis of drug-induced liver damage is established late and disguised under the mask of unverified hepatitis. The appearance on the market of a large number of dietary supplements and their unjustified intake by people make the problem of drug-induced liver damage even more urgent. This paper presents a clinical case of drug-induced liver damage with manifestations in the form of parenchymatous jaundice against the background of taking Neem (Azadirachta indica) dietary supplement in a 49-year-old female patient. The authors of the article draw the readers' attention to the importance of more detailed and in-depth pharmacological collection of anamnesis in patients with increased activity of transaminase level, manifestations in the form of jaundice in accordance with the existing trend of active promotion of dietary supplements among the population.

KEYWORDS: drug-induced liver damage, drug hepatotoxicity, idiosyncrasy, dietary supplements

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные поражения печени (ЛПП) составляют около 10% всех побочных реакций, обусловленных применением фармакологических препаратов. Их высокая распространенность, широкий спектр клинических проявлений и нередко плохой прогноз делают ЛПП одной из самых сложных проблем в клинической практике. Следует отметить, что поражения печени могут вызываться не только лекарственными средствами (ЛС), но и биологически активными добавками (БАД), а также средствами растительного происхождения [1–5].

ЛПП представляют собой бремя, которое сильно недооценивается из-за ограничений, накладываемых клиническими испытаниями в отношении выявления редких случаев нежелательных явлений. Однако это одна из основных причин прерывания разработки лекарств на поздних стадиях и отзыва лекарств после выхода на рынок [6, 7]. Систематический обзор, в который вошли 462 медицинских препарата, снятых с продажи в период с 1953 по 2013 годы, показал, что большинство лекарственных средств были сняты с продажи из-за их гепатотоксичности (18%), за которой следовали иммунные реакции (17%), нейротоксичность (16%) и кардиотоксичность (14%) [8]. Лекарственный гепатит является наиболее распространенной причиной острой печеночной недостаточности (50%), опережая вирусную инфекцию или аутоиммунный гепатит [9].

Одна из основных функций печени — детоксикация ксенобиотиков, но в ходе этого процесса биотрансформация этих веществ может привести к повреждению печени по нескольким механизмам. Большинство препаратов, вызывающих лекарственно-индуцированную гепатопатию, обладают уникальной характеристикой латентных, патологических и клинических профилей действия [10, 11]. Печень особенно уязвима во время биотрансформации веществ, попавших в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Лекарства всасываются и распределяются в желудке и кишечнике, а затем по воротной вене поступают в печень, где метаболизируются ферментными системами в гепатоцитах. Лекарства, которые не метаболизируются, переносятся по организму с кровотоком и оказывают воздействие на органы-мишени. Затем лекарства выводятся из организма [11].

Проявления лекарственного поражения печени разнообразны. Симптомы могут варьировать от бессимптомного течения с незначительным повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) до желтухи, энцефалопатии и фульминантной печеночной недостаточности [1, 12]. Помимо симптомов,

характерных для поражения печени (желтуха, кожный зуд, кровоточивость, гепатомегалия и ее болезненность при пальпации), часто наблюдаются проявления общего характера (усталость, потеря аппетита, тошнота, рвота, лихорадка, боль в суставах и мышцах), но эти типы повреждений чаще всего встречаются при идиосинкразическом лекарственном поражении печени [13–15].

Ранняя диагностика ЛПП особенно важна из-за высокого риска прогрессирования заболевания без прекращения приема лекарственных препаратов. В связи с высокой распространенностью в популяции бессимптомных лекарственно-индуцированных заболеваний печени у пациентов, принимающих гепатотоксичные препараты, а также в случаях полипрагмазии, рекомендуется регулярно (не реже одного раза в две недели или одного раза в месяц при длительном лечении) измерять активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, уровень общего билирубина в сыворотке крови. Если активность трансаминаз повышается более чем в три раза, препарат следует отменить [16]. Основой диагностики ЛПП является тщательный сбор анамнеза о принимаемых пациентом препаратов и БАД, оценка длительности их приема и дозировки. Вещества, содержащиеся в БАД, часто обладают выраженной гепатотоксичностью. Различные методы диагностики (биохимические, иммунологические, ультрасонографические и рентгенологические) помогают врачу в дифференциальной диагностике иных заболеваний печени.

Azadirachta indica (ним), было хорошо известно на Индийском субконтиненте уже более 2000 лет назад как одно из наиболее универсальных лекарственных растений, обладающих широким спектром биологической активности [17]. Все части дерева ним — листья, цветы, семена, корни и кора — использовались в традиционной медицине как домашние средства против различных человеческих недугов, но исследования доказали, что именно листья дерева ним обладают более широким спектром фармакологической активности и лекарственного применения (противогрибковое, антибактериальное, противомалярийное, противовирусное, антиульцерогенное, антигипертензивное и антигипергликемическое, антидерматофитное, жаропонижающее, противовоспалительное и аналгезирующее действие, защита зубов, гепатопротекторный эффект, иммуностимулирующая активность, антиоксидантое действие и контрацептивный эффект). В состав нима входят: углеводы, белок, клетчатка, жир, зола, глютаминовая кислота, тирозин, аспартовая кислота, аланин, пролин, глютамин, кальций, железо, фосфор, тиамин, ниацин, витамин С, каротин [18].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка Ю, 49 лет, обратилась 22.10.2024 года в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» по направлению участкового терапевта с жалобами на тошноту, иктеричность склер, потемнение цвета мочи и желтушность кожных покровов, показателями АСТ 1568 ед/л (в норме: 8–31), АЛТ 1253 ед/л (в норме: 4–31), щелочной фосфатазы 533 ед/л (в норме: 35–104), билирубина общего 109 мкмоль/л (в норме: 5–20). ГГТ 278 ед/л (3–32). Из анамнеза удалось установить, что вышеперечисленные жалобы появились более двух недель назад. За медицинской помощью не обращалась и самостоятельно не пыталась купировать симптомы. Известно также, что пациентка длительное время страдает холелитиазом и около трех месяцев принимает биологически активную добавку Neem (Индия), без назначений и рекомендаций от врача. В остальном анамнез не отягощен. Аллергии отсутствуют. Вредные привычки в виде употребления наркотических средств, никотина, алкоголя отрицает. Постоянно принимаемую лекарственную терапию отрицает. Пациентка также отметила, что за два дня до госпитализации самостоятельно отменила прием биологически активной добавки Neem. При поступлении в отделение скорой медицинской помощи Елизаветинской больницы выполнено: *клинический анализ крови:* лейкоциты — $4{,}7\times10^9$/л (4,0–10,0), гемоглобин — 135 г/л (120–140), эритроциты — $4{,}5\times10^{12}$/л (3,5–5,0), средний объем эритроцитов — 94,4 fL (80–100.0), среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците — 29,9 pg (27,0–34,0), гематокрит 42,5% (37,0–47,0), тромбоциты 280×10^9/л (150–400), тромбокрит — 0,3% (0,1–0,3), нейтрофилы — 60,1% (40,0–70,0), лимфоциты — 29,8% (20,0–40,0), моноциты — 7,3% (3,0–12,0), эозинофилы — 1,9% (0,5–5,0), базофилы — 0,9% (0,0–1,0); *коагулограмма:* протромбиновое время — 10,8 с (9,7–14,1), протромбин по Квику — 122% (70–140), МНО — 0,89 у.е. (0,90–1,20); *биохимический анализ крови:* билирубин общий — 148,0 мкмоль/л (5,0–20,0), билирубин прямой — 112,20 мкмоль/л (0,80–5,10), АЛТ — 862 ед/л (4,0–31,0), амилаза — 64 ед/л (20–100), глюкоза — 6,04 ммоль/л (4,00–

6,10), АСТ — 554 ед/л (8,0–31,0), мочевина — 4,20 ммоль/л (2,50–8,30); *ультразвуковое исследование органов брюшной полости:* диффузные изменения печени, поджелудочной железы, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), расширение холедоха, расширение внутрипеченочных желчных протоков; *электрокардиография:* ритм синусовый с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 58 ударов в минуту, умеренные изменения реполяризации левого желудочка диффузного характера в виде снижения амплитуды зубца *Т*. С представлением о токсическом гепатите госпитализирована на гастроэнтерологическое отделение.

При поступлении в стационар состояние пациентки оценивается как средней степени тяжести. Рост 164 см. Вес 65 кг. Сознание ясное, уровень сознания по шкале Глазго 15. Кожные покровы чистые, желтушной окраски, тургор тканей нормальный. Склеры иктеричны, инъекций сосудов и конъюктивита не выявлено. Видимые слизистые оболочки ротоглотки бледно-розовые, гиперемия отсутствует, нёбные миндалины не увеличены, налетов нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены, эластичны, безболезненны при пальпации. Периферически отеки не выявлены. Суставы не изменены, подвижность сохранена в полном объеме. Молочные железы без патологии. Щитовидная железа не увеличена. Артериальное давление — 130/75 мм рт.ст., пульс — 70 ударов в минуту, ритмичный. Тоны сердца ясные, шумов нет, границы сердца не расширены, патологические пульсации не выявлены. Частота дыхательных движений — 16 движений в минуту. SpO_2 — 99%. Носовое дыхание свободное. Дыхание в легких везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет, шумов нет. Перкуторно — ясный легочный звук над всей поверхностью. Язык влажный, чистый. Живот при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный, не напряжен. Печень пальпируется, выступает из-под края реберной дуги на 2 см. Селезенка не пальпируется, перкуторно не увеличена. Перитонеальные, аппендикулярные симптомы отрицательны. Симптом Мюсси положительный. Стул бледнее, чем обычно (со слов) 1–2 раза в сутки, оформленный, самостоятельный. Мочеиспускание не нарушено, свободное. Почки не пальпируются, безболезненны. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный. Мочевой пузырь не пальпируется, область мочевого пузыря безболезненна. Ректальный осмотр без патологии. Менингеальной симптоматики не выявлено.

Назначена лекарственная терапия: Лактулоза 667 мг/мл по 60 мл 1 раз в день 10 дней, Раствор Инозин+Меглюмин+Метионин+-Никотинамид+Янтарная кислота (Ремаксол) 400мл внутривенно капельно 1 раз в день 10 дней, Адеметионин (Гептрал) по 400 мг + 0.9% NaCl 250 мл 1 раз в день внутривенно капельно 10 дней, Дротаверин 2 мл внутримышечно 2 раза в день 10 дней, Метоклопрамид 2 мл внутримышечно 1 раз в день 5 дней. На фоне проводимого лечения пациентка отмечала улучшение состояния.

В процессе лечения 24.10.2024 года был выполнен ряд дополнительных лабораторных и инструментальных методов обследования состояния пациентки: *биохимический анализ крови:* альбумин — 45,0 г/л (35,0–50,0), С-реактивный белок — 5,0 мг/л (0,0–5,0), щелочная фосфатаза — 358 ед/л (35–104), гамма-глютамил-трансфераза — 162,0 ед/л (3,0–32,0), лактатдегидрогеназа — 499 ед/л (195–450), калий — 4,50 ммоль/л (3,50–5,10), натрий — 144 ммоль/л (136–146); *копрологическое исследование:* консистенция плотная, стул оформленный, коричневого цвета, кровь отр., мышечные волокна 0–1 (0–2), растительная клетчатка 0–1 (0–2), йодофильная флора отсутствует, крахмальные зерна, лейкоциты, эритроциты, нейтральный жир, жирные кислоты, кристаллы, мыла, слизь, эпителий, патогенные простейшие, яйца гельминтов — не обнаружены; *клинический анализ мочи:* желтого цвета, неполная прозрачность, относительная плотность 1,020 г/мл (1,012–1,025), pH 5,0 (5,0–8,0), эритроциты ±5 эритр./мкл (<5 эритр./мкл), глюкоза, белок, билирубин, уробилиноген, кетоновые тела, нитриты, лейкоциты, аскорбиновая кислота — не обнаружены; *определение суммарных антител классов M и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита С в крови:* не обнаружено; *определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В в анализе крови:* не обнаружено; *исследование уровня антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1/2 и антигена p24 в крови:* отрицательно; *определение антител IgM и IgG к бледной трепонеме в нетрепонемных тестах в сыворотке крови:* отрицательно; *эзофагогастродуоденоскопия:* эритематозная гастропатия.

Для определения органной принадлежности очага, оценки объема и распространенности поражения печени 25.10.2024 года

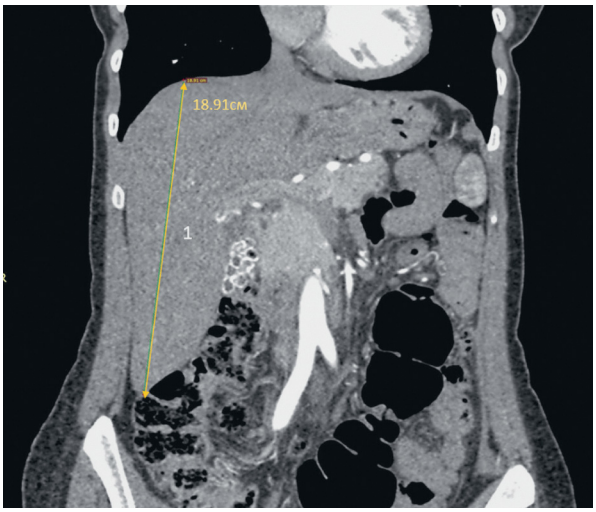


Рис. 1. Компьютерная томография органов брюшной полости: 1 — переднезадний размер левой доли печени (источник: личный архив авторов)

Fig. 1. CT scan of abdominal cavity organs: 1 — anteroposterior dimension of the left lobe of the liver (source: authors' personal archive)

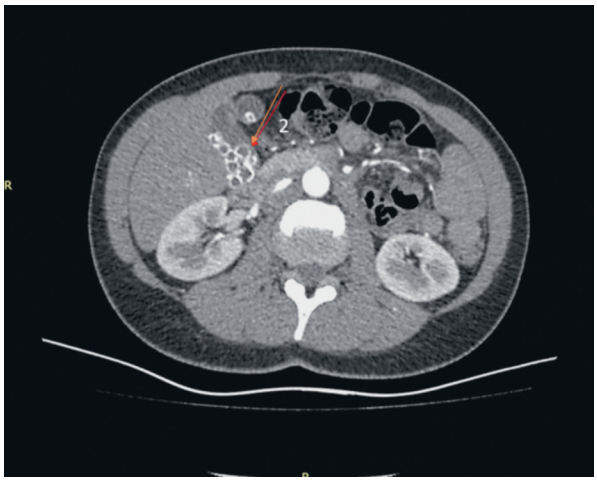


Рис. 2. Компьютерная томография органов брюшной полости (аксиальный срез): 2 —наличие камней в желчном пузыре (источник: личный архив авторов)

Fig. 2. CT scan of abdominal cavity organs (axial slice): 2 — presence of gallbladder stones (source: authors' personal archive)

пациентке выполнена процедура компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием: печень увеличена (косой вертикальный размер (КВР) — 189 мм), выходит из-под реберной дуги; контуры ее четкие, ровные, денситометрические показатели паренхимы снижены в пределах +40 … +47 HU. Очаговых образований в паренхиме не определяется. Вне- и внутрипеченочные желчные протоки не расширены. Воротная вена не расширена, без дефектов наполнения. Желчный пузырь не увеличен, с перегибом в области дна и тела. Тело и шейка желчного пузыря представлены многочисленными низкоплотными конкрементами с гиперденсным ободком, общими размерами ~33×21×27 мм. Стенки пузыря не утолщены, активно накапливают контрастный препарат. Холедох не расширен, рентгеноконтрастных конкрементов не содержит. Поджелудочная железа не увеличена, контуры ее четкие, ровные. В структуре без очаговых изменений. Панкреатический проток не расширен. Парапанкреатическая клетчатка без особенностей. Селезенка не увеличена, с четкими ровными контурами, в паренхиме без очаговых изменений. Правый и левый надпочечники без особенностей. Почки в типичном месте, обычных форм и размеров, контуры почек четкие, ровные. Паренхима их выражена достаточно, без очаговых образований. Кортико-медуллярная дифференцировка сохранена. Чашечно-лоханочная система обеих почек не расширена, конкрементов не содержит. Мочеточники в зоне сканирования не расширены, конкрементов не содержат. Перегиб левого мочеточника в его верхней трети. Выделительная функция почек своевременная, симметричная. Паранефральная клетчатка не изменена. Лимфатические узлы в зоне сканирования не увеличены. Выпота в брюшной полости не определяется. Аорта и ветви без особенностей. Магистральные сосуды без дефектов контрастирования. Костные деструктивные и травматические изменения не определяются. Дегенеративно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника. Заключение: Множественные конкременты желчного пузыря. Гепатомегалия. Диффузное снижение плотности печени по типу стеатоза. Дегенеративно-дистрофические изменения пояснично-крестцового отдела позвоночника (рис. 1, 2).

На момент осмотра 02.11.2024 года отмечена положительная динамика в виде улучшения общего самочувствия, отсутствия желтушности кожных покровов. Жалоб не предъявляет. Состояние пациентки оценивается как удовлетворительное. Анализы крови от 02.11.2024 года: *биохимический анализ крови:* билирубин общий — 77,0 мкмоль/л (5,0–20,0), билирубин прямой — 44,70 мкмоль (0,80–

5,10), АЛТ — 357 ед/л (4,0–31,0), АСТ — 274 ед/л (8,0–31,0), гамма-глютамил-трансфераза — 91,0 ед/л (3,0–32,0); *клинический анализ крови:* лейкоциты — $7{,}8\times10^9$/л (4,0–10,0), гемоглобин — 137 г/л (120–140), эритроциты — $4{,}35\times10^{12}$/л (3,5–5,0), средний объем эритроцитов — 95,7 fL (80–100,0), среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците — 31,4 pg (27,0–34,0), гематокрит — 41,7% (37,0–47,0), тромбоциты — 268×10^9/л (150–400), тромбокрит — 0,3% (0,1–0,3), нейтрофилы — 69,4% (40,0–70,0), лимфоциты — 21,2% (20,0–40,0), моноциты — 7,6% (3,0–12,0), эозинофилы — 0,9% (0,5–5,0), базофилы — 0,9% (0,0–1,0).

02.11.2024 года после лабораторного контроля анализов крови пациентка выписана на амбулаторный этап лечения с рекомендациями: продолжить прием Адеметионина 400 мг по 1 таблетке 2 раза в день 14 дней, холецистэктомия в плановом порядке. Проведена повторная беседа о токсическом действии лекарственных препаратов и БАД на организм человека без лабораторного контроля анализов крови и консультации специалистов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В описываемом клиническом случае показано, что для диагностики лекарственного поражения печени важно собрать подробную информацию о приеме лекарственных препаратов, в том числе о продуктах питания, БАДах и определить тип заболевания. Кроме того, при приеме новых или высокорисковых препаратов следует проводить соответствующий мониторинг, например, периодические анализы печеночных ферментов, и обновлять информацию о побочных эффектах препарата. Следует не допускать полипрагмазии с целью исключения межлекарственных взаимодействий. При планировании дополнительной или длительной терапии лекарственными препаратами врачам следует тщательно оценивать соотношение потенциального риска и пользы. Персонализированная медицина должна быть предпочтительным подходом во всех случаях, когда это возможно, и обязательным для групп риска пациентов. Наконец, пациентов следует информировать о том, что лекарственные препараты могут вызывать повреждения печени, вплоть до печеночной недостаточности, и рекомендовать обращаться к врачу общей практики или врачу-гастроэнтерологу при появлении любых симптомов, связанных с повреждением печени.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А., Марченко Н.В., Некрасова Т.П., Никитин И.Г. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):101–131. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131.
2. Мельдеханов Т.Т., Куттыбаев А.Д., Иманбекова Ж.А., Терликбаева Г.А. Токсические лекарственные поражения печени. Вестник Казахского национального медицинского университета. 2019;1:66–69.
3. Leise M.D., Poterucha J.J., Talwalkar J.A. Drug-induced liver injury. Mayo Clin Proc. 2014;89(1):95–106. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016.
4. Евсютина Е.П., Диникина Ю.В., Белогурова М.Б., Александрович Ю.С. Профилактика токсичности

при химиотерапии высокими дозами метотрексата у детей. Педиатр. 2019;10(2):89–98. DOI: 10.17816/PED10289-98.
5. Позднякова О.В., Лыкова С.Г., Поздняков А.В. Выбор препарата для лечения микоза стоп, развившегося на фоне хронических диффузных заболеваний печени. Вестник дерматологии и венерологии. 2000;4:32–33.
6. Воронцов И.М., Шаповалов В.В., Шерстюк Ю.М. Здоровье. Создание и применение автоматизированных систем для мониторинга и скринирующей диагностики нарушений здоровья: Опыт разработки и обоснование применения автоматизированных систем для мониторинга и скринирующей диагностики нарушений здоровья. Санкт-Петербург: ИПК Коста; 2006.
7. Raschi E., De Ponti F. Drug- and herb-induced liver injury: Progress, current challenges and emerging signals of post-marketing risk. World J Hepatol. 2015;7(13):1761–1771. DOI: 10.4254/wjh.v7.i13.1761.
8. Onakpoya I.J., Heneghan C.J., Aronson J.K. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. BMC Med. 2016;14:10. DOI: 10.1186/s12916-016-0553-2.
9. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., Алексеенко С.А., Арямкина О.Л., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барановский А.Ю., Бондаренко О.А., Варганова А.Н., Волкова Т.В., Вологжанина Л.Г., Волчегорский И.А., Демичева Т.П., Долгушина А.И., Маев И.В., Минушкин О.Н., Райхельсон К.Л., Смирнова Е.Н., Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;174(2):29–54. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54.
10. Bak M., Kicińska-Krogulska M., Czerniak P., Michowicz A., Krakowiak A. Toxic liver injuries — a current view on pathogenesis. Part II. Medycyna pracy; 2011;62(2):203–210.
11. Ye H., Nelson L.J., Gómez Del Moral M., Martínez-Naves E., Cubero F.J. Dissecting the molecular pathophysiology of drug-induced liver injury. World journal of gastroenterology. 2018;24(13):1373–1385. DOI: 10.3748/wjg.v24.i13.1373.
12. Danan G. and 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 1993:1323–1330. DOI: 10.1016/0895-4356(93)90101-6.
13. Логинов А.Ф., Буторова Л.И., Логинов В.А. Лекарственные поражения печени: диагностика, лечение. РМЖ. Гастроэнтерология. 2016;11:721–727.
14. Хомерики С.Г. Патогенетические механизмы и морфологические проявления лекарственных поражений печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011;6:11–21.
15. Li X., Wang W., Yan S., Zhao W., Xiong H., Bao C., Chen J., Yue Y., Su Y., Zhang C. Drug-induced liver injury in COVID-19 treatment: Incidence, mechanisms and clinical management. Frontiers in pharmacology. 2022;13:1019487. DOI: 10.3389/fphar.2022.1019487.
16. Jalan R., Hayes P.C. Review article: quantitative tests of liver function. Aliment Pharmacol Ther. 1995;9:263.
17. Park E.J. Pezzuto J.M. Cancer Metastasis Rev. 2002;21:231.
18. Subapriya R., Nagini S. Medicinal properties of neem leaves: a review. Curr Med Chem Anticancer Agents. 2005;5(2):149–156. DOI: 10.2174/1568011053174828.

REFERENSES

1. Ivashkin V.T., Baranovskij A.Ju., Rajhel'son K.L., Pal'gova L.K., Maevskaja M.V., Kondrashina Je.A., Marchenko N.V., Nekrasova T.P., Nikitin I.G. Drug-induced liver lesions (clinical guidelines for physicians). Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2019;29(1):101–131. (In Russian). DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131.
2. Mel'dehanov T.T., Kuttybaev A.D., Imanbekova Zh.A., Terlikbaeva G.A. Toxic drug-induced liver damage. Vestnik Kazahskogo nacional'nogo medicinskogo universiteta. 2019;1:66–69. (In Russian).
3. Leise M.D., Poterucha J.J., Talwalkar J.A. Drug-induced liver injury. Mayo Clin Proc. 2014;89(1):95–106. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016.
4. Evsyutina E.P., Dinikina Yu.V., Belogurova M.B., Aleksandrovich Yu.S. Prevention of toxicity during chemotherapy with high doses of methotrexate in children. Pediatr. 2019;10(2):89–98. (In Russian). DOI: 10.17816/PED10289-98.
5. Pozdnyakova O.V., Lykova S.G., Pozdnyakov A.V. The choice of a drug for the treatment of mycosis of the feet, which developed against the background of chronic diffuse liver diseases. Vestnik dermatologii i venerologii. 2000;4:32–33. (In Russian).
6. Voroncov I.M., Shapovalov V.V., Sherstyuk Yu.M. Zdorov'e. Health. Creation and application of automated systems for monitoring and screening diagnostics of health disorders: Experience in the development and justification of the use of automated systems for monitoring and screening diagnostics of health disorders. Sankt-Peterburg: IPK Kosta; 2006. (In Russian).
7. Raschi E., De Ponti F. Drug- and herb-induced liver injury: Progress, current challenges and emerging signals of post-marketing risk. World J Hepatol. 2015;7(13):1761–1771. DOI: 10.4254/wjh.v7.i13.1761.
8. Onakpoya I.J., Heneghan C.J., Aronson J.K. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products be-

cause of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. BMC Med. 2016;14:10. DOI: 10.1186/s12916-016-0553-2.

9. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Hlynova O.V., Alekseenko S.A., Arjamkina O.L., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Baranovskij A.Ju., Bondarenko O.A., Varganova A.N., Volkova T.V., Vologzhanina L.G., Volchegorskij I.A., Demicheva T.P., Dolgushina A.I., Maev I.V., Minushkin O.N., Rajhel'son K.L., Smirnova E.N., Tarasova L.V., Cyganova Ju.V. Drug-induced liver injury (DILI) in adults. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2020;174(2):29–54. (In Russian). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54.
10. Bak M., Kicińska-Krogulska M., Czerniak P., Michowicz A., Krakowiak A. Toxic liver injuries — a current view on pathogenesis. Part II. Medycyna pracy; 2011;62(2):203–210.
11. Ye H., Nelson L.J., Gómez Del Moral M., Martínez-Naves E., Cubero F.J. Dissecting the molecular pathophysiology of drug-induced liver injury. World journal of gastroenterology. 2018;24(13):1373–1385. DOI: 10.3748/wjg.v24.i13.1373.
12. Danan G. and 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. 1993:1323–1330. DOI: 10.1016/0895-4356(93)90101-6.
13. Loginov A.F., Butorova L.I., Loginov V.A. Drug-induced liver damage: diagnosis, treatment. RMZh. Gastrojenterologija. 2016;11:721–727. (In Russian).
14. Homeriki S.G. Pathogenetic mechanisms and morphologic manifestations of drug-induced liver lesions. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2011;(6):11–21. (In Russian).
15. Li X., Wang W., Yan S., Zhao W., Xiong H., Bao C., Chen J., Yue Y., Su Y., Zhang C. Drug-induced liver injury in COVID-19 treatment: Incidence, mechanisms and clinical management. Frontiers in pharmacology. 2022;13:1019487. DOI: 10.3389/fphar.2022.1019487.
16. Jalan R., Hayes P.C. Review article: quantitative tests of liver function. Aliment Pharmacol Ther. 1995;9:263.
17. Park E.J. Pezzuto J.M. Cancer Metastasis Rev. 2002;21:231.
18. Subapriya R., Nagini S. Medicinal properties of neem leaves: a review. Curr Med Chem Anticancer Agents. 2005;5(2):149–156. DOI: 10.2174/1568011053174828.