

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2023.3.115>

Э. А. Михневич¹, Т. Г. Раевнева¹, Е. В. Леончик¹,
Т. Г. Головко², Т. П. Павлович¹

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «Городская клиническая больница № 11»²

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются второй по частоте группой лекарственных средств, приводящих к развитию лекарственно-индуцированных поражений печени (ЛИПП).

Цель: определить клинические особенности ЛИПП у пациентов с подагрой при применении НПВС.

Материал и методы. Исследование моноцентровое, наблюдательное, ретроспективное. Выполнено в период с 2012–01–01 по 2020–12–31 в ревматологическом отделении УЗ «11-ая городская клиническая больница» г. Минска. В исследование включены 527 пациентов с подагрическим артритом (ПА). Тип ЛИПП определен в соответствии с рекомендациями EASL, 2019. Для оценки причинно-следственных взаимосвязей была применена обновлённая шкала RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method). Всем пациентам выполнено клиничко-лабораторное и инструментальные исследования.

Результаты. ЛИПП выявлено у 91 пациента (14,3 %), у 80 – гепатоцеллюлярный, у 11 – смешанный тип ЛИПП. Констатирована 1 категория тяжести ЛИПП у 88, 2 категория у 3-х пациентов. ЛИПП мы наблюдали чаще у более молодых пациентов без тяжелой коморбидности, но с предшествующим атаке ПА алкогольным эксцессом и последующим после атаки ПА превышением средних терапевтических доз НПВС.

Заключение. Мы не наблюдали тяжелого течения ЛИПП у пациентов на фоне приема НПВС для купирования ПА. Однако, гепатотоксичность НПВС у данной категории пациентов представляет социальную и медицинскую проблему.

Ключевые слова: подагрический артрит, нестероидные противовоспалительные средства, лекарственно-индуцированные поражения печени.

E. A. Mikhnevich, T. G. Rayevneva, E. V. Leonchik,
T. G. Golovko, T. P. Pavlovich

HEPATOTOXICITY OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN PATIENTS WITH GOUT

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the second most common group of drugs leading to the development of drug-induced liver injury (DILI).

Objective: to determine the clinical features of DILI in patients with gout when using NSAIDs.

Material and methods. The study is monocentric, observational, retrospective. Performed in the period from 2012–01–01 to 2020–12–31 in the Rheumatology Department of the 11th City Clinical Hospital. The study included 527 patients with gouty arthritis (GA). The type of DILI was determined in accordance with the recommendations of EASL, 2019. An updated scale RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) was used to assess causal relationships.

Results. DILI was detected in 91 patients (14.3 %), in 80 – hepatocellular, in 11 – mixed type of DILI. The 1st category of DILI severity was stated in 88, the 2nd category – in 3 patients. We observed DILI more often in younger patients without severe comorbidity, but with an alcoholic surplus preceding a GA attack and, after, during attack an excess of the average therapeutic doses of NSAIDs was registered.

Conclusions. Thus, we did not observe a severe course of DILI in patients taking NSAIDs for the relief of GA. However, NSAID hepatotoxicity in this category of patients is a social and medical problem.

Key words: gouty arthritis, non-steroidal anti-inflammatory drugs, drug-induced liver injury.

Лекарственно индуцированные поражения печени (ЛИПП) могут быть результатом применения фармацевтических препаратов, лекарственных трав и пищевых добавок. Диагноз ЛИПП устанавливается путем исключения, а специфические тесты отсутствуют [1, 2].

Выделяют прямой и непрямой механизмы гепатотоксичности. Прямой механизм повреждения печени является дозозависимым, предсказуемым, воспроизводимым в эксперименте на животных моделях и как правило, имеет предшествующий короткий латентный период. Непрямой или идиосинкразический механизм напротив, непредсказуем и с латентным периодом от нескольких дней до нескольких лет [1, 3].

Клинические фенотипы идиосинкразических ЛИПП могут быть представлены гепатоцеллюлярным, холестатическим, смешанным вариантами, а также протекать в виде хронического заболевания печени. И хотя большинство пациентов с ЛИПП выздоравливают клинически, многие исследования показали, что около 10 % пациентов с ЛИПП нуждаются в трансплантации печени [1, 4].

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются неотъемлемой частью противовоспалительного лечения для купирования приступа подагрического артрита (ПА). При учёте противопоказаний у пациентов без серьёзной коморбидной патологии их применение является высокоэффективным и безопасным [5]. У пациентов с подагрой НПВС назначаются относительно короткий период в сравнении с другой патологией скелета. С другой стороны, у пациентов с подагрой имеется разнообразная сопутствующая

патология. При наличии дополнительного повреждающего гепатоциты или холангициты фактора как НПВС, развитие ЛИПП у части пациентов с ПА, к сожалению, ожидается.

Среди ЛС именно НПВС занимают второе место после антиинфекционных препаратов как причина ЛИПП [6]. Также НПВС относят к наиболее частым причинам ЛИПП с летальным исходом [1, 6].

С начала 21-го века большое количество исследований в медицине было посвящено анализу данных о ЛИПП. В итоге в 2019 году European Association for the Study of the Liver (EASL) и American College of Gastroenterology (ACG) в 2021 году проанализировали и суммировали информацию о ЛИПП [7]. В соответствии с изданными руководствами уточнены этиологические, демографические, диагностические, морфологические и др. аспекты ЛИПП.

Цель исследования: определить клинические особенности ЛИПП у пациентов с подагрой при применении НПВС.

Пациенты и методы

Дизайн исследования. Исследование монокентровое, ретроспективное. Выполнено в период с 2012-01-01 по 2020-12-31. Зафиксированы следующие точки наблюдения: P_0 – исходно; P_1 – 10-14 дней от начала лечения НПВС; P_2 – 21-28 дней от начала лечения НПВС. Исследование выполнено в ревматологическом отделении УЗ «11-ая городская клиническая больница» г. Минска, которое является клинической базой Белорусского государственного медицинского университета.

Критерии включения: наличие суставной подагры (критерии АКР, 1977) [8], исходно нормальный уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ)/аспартатаминотрансферазы (АсАТ) сыворотки крови (до 35 ед/л – женщины, до 40 ед/л – мужчины), применение НПВС для купирования ПА.

Критерии исключения: исходно повышенный уровень аминотрансфераз, наличие известного хронического заболевания печени в анамнезе; уровень АлАТ в сыворотке крови на фоне лечения в диапазоне от 1–2 норм.

Пациенты. Были проанализированы клинические данные и медицинская документация 883 госпитализированных пациентов. В итоговый анализ включены данные 527 пациентов в соответствии с критериями включения/исключения. Изучаемую группу составили пациенты с повышением уровня АлАТ/АсАТ сыворотки крови > 2-х раз относительно верхнего предела нормы (ВПН) в процессе лечения НПВС и его нормализация или снижение ≤ 2 -х раз после отмены или уменьшения дозы НПВС ($n = 91$). Группу сравнения ($n = 436$) составили пациенты с нормальными значениями уровня АлАТ/АсАТ сыворотки крови как до, так и в процессе приёма НПВС. Возраст пациентов изучаемой группы был значимо меньше чем в группе сравнения – медианное значение возраста 54 года (44–61) против 58 лет (52–63), ($p < 0,001$). Гендерных различий в группах не выявлено: в исследуемой группе мужчины составили 85 (93,4 %) человек, против 383 (87,8 %), $p > 0,05$.

Методы. Обследование пациентов на амбулаторном и госпитальном этапах включало физикальное, лабораторное и инструментальное исследование. При опросе и осмотре у всех пациентов выполнена оценка состояния суставов, дыхательной, сердечно-сосудистой систем, антропометрических данных. Оценивалось наличие клинических симптомов и синдромов, указывающих на печеночно-клеточную недостаточность: желтуха, энцефалопатия, гипокоагуляция, асцит.

Лабораторные методы включали общеклинические исследования, биохимический

анализ крови с определением концентрации АлАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), общего билирубина, альбумина, мочевой кислоты, С-реактивного протеина, липидного спектра, глюкозы и коагулограммы. Всем пациентам были выполнены электрокардиограмма, ультразвуковое исследование крупных суставов, ультразвуковое исследование печени и селезенки.

Тип ЛИПП определен в соответствии с рекомендациями EASL, 2019 и ACG, 2021 [1]. Так определен показатель R (отношение активности АлАТ (кратность ВПН) к ЩФ (кратность к ВПН)). Повреждение печени оценивалось как гепатоцеллюлярное, когда АлАТ (ВПН)/ЩФ (ВПН) ≥ 5 ; холестатическое, когда ЩФ (ВПН)/АлАТ (ВПН) ≤ 2 ; смешанное, когда $R \geq 5$ АлАТ (ВПН)/ЩФ (ВПН) ≤ 2 .

Для оценки причинно-следственных взаимосвязей между приемом ЛС и развитием ЛИПП была применена обновлённая шкала RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method), 2016 [7]. Пациенты изучаемой группы продемонстрировали следующую оценку по шкале RUCAM: $n = 13$, 14,3 % > 8 баллов, (высокая вероятность), $n = 70$, 76,9 % (6–8 баллов, вероятная), $n = 8$, 8,8 % (3–5 баллов, возможная), $n = 0$, 0 % (1–2 балла, маловероятная) и $n = 0$, 0 % (исключенная).

Степень тяжести ЛИПП оценивалась по Американской схеме: 1 категория – легкое (АлАТ и/или ЩФ повышены, но общий билирубин <42 мкмоль/л и/или международное нормализованное отношение (МНО) <1,5); 2 категория – умеренное (АлАТ и/или ЩФ повышены, общий билирубин ≥ 42 мкмоль/л и/или МНО $\geq 1,5$); 3 категория – умеренно-тяжелое (повышение АлАТ и/или ЩФ, общего билирубина и/или МНО в сочетании с госпитализацией из-за ЛИПП); 4 категория – тяжелое (повышение АлАТ и/или ЩФ и общего билирубина и хотя бы одного из следующих критериев: – печеночная недостаточность (МНО >1,5, асцит или энцефалопатия); другая органная недостаточность из-за ЛИПП); 5 категория – крайне-тяжелое (смерть или трансплантация печени) [1]. Печеночно-клеточная недостаточность и другая орган-

ная недостаточность исключена у всех пациентов на основании клинико-лабораторных данных.

Оценка боли выполнена с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

У пациентов с АлАТ/АсАТ ≥ 5 ВПН исключалась аутоиммунная (определяли наличие антинуклеарных антител, антител к гладким мышцам, микросомам печени и почек, уровень иммуноглобулина G) и инфекционная природа поражения печени (определяли наличие рибонуклеиновой кислоты вируса гепатита С и антитела класса иммуноглобулина М к вирусу гепатита Е или его рибонуклеиновую кислоту). У всех пациентов исследована кровь на наличие антител к вирусу гепатита С, и поверхностного антигена вируса гепатита В.

При развитии ПА пациентам назначалось лечение НПВС на амбулаторном этапе и продолжалось или корректировалось в стационаре. Применяемые пациентами НПВС отражены в таблице 1.

У пациентов исследуемой группы подагра начиналась в более молодом возрасте: 44 (35–36), против 49 (41–57), $p < 0,01$. В исследуемой и группе сравнения продолжительность приема НПВС (таблица 1) не отлича-

лась: 11 (7–16) дней, против 8 (6–15) дней, $p = 0,61$.

В тоже время статистически значимо чаще в исследуемой группе, чем в группе сравнения пациенты принимали НПВС в дозах, превышающих средние терапевтические – 82,4 % (75 из 91) против 68,3 % (298 из 436), $p < 0,001$.

Полученные данные подвергнуты статистической обработке с использованием пакета STATISTICA 10.0. Количественные данные представлены в виде медиан и межквартильного размаха – Me (25 %–75 %). Для сравнения показателей в двух независимых группах использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Качественные признаки представлены в виде процентного распределения и абсолютных значений – % (абс.). Оценка различий между независимыми выборками качественного признака выполнена на основе критерия соответствия χ^2 и точного критерия Фишера. Статистически значимыми различия принимали при вероятности безошибочного прогноза не менее 95,5 % ($p < 0,05$).

Все пациенты при поступлении в клинику подписали согласие на обработку персональных данных в медицинских информационных системах.

Таблица 1. Распределение в группах в зависимости от применяемых НПВС, % (абс.)

Названия НПВС	ЛИПП, n = 91	Контроль, n = 436	Всего, n = 527
Монотерапия	68,1 (62)	73,6 (321)	383
Диклофенак	45,0 (41)	40,1 (175)	216
Нимесулид	14,3 (13)	15,4 (67)	80
Мелоксикам	2,2 (2)	8,5 (37)	39
Кеторол	1,1 (1)	1,8 (8)	9
Ацеклофенак	1,1 (1)	2,1 (9)	10
Эторикоксиб	1,1 (1)	1,8 (8)	9
Ксефокам	1,1 (1)	0,2 (1)	2
Этодолак	1,1 (1)	0,9 (4)	5
Дексалгин	1,1 (1)	0,0 (0)	1
Другие	0,0 (0)	2,8 (12)	12
Комбинирование НПВС	31,9 (29)	26,4 (115)	144
Нимесулид+ Диклофенак	14,3 (13)	12,6(55)	68
Нимесулид+ Кеторол	2,2 (2)	1,2 (5)	7
Диклофенак+Мелоксикам	5,5 (5)	3,9 (17)	22
Диклофенак+Кеторол	5,5 (5)	1,6 (7)*	12
Этодолак + Диклофенак	2,2 (2)	1,6 (7)	9
Ацеклофенак +Диклофенак	2,2 (2)	0,7 (3)	5
Другие	0,0 (0)	4,8 (21)	21

* $p < 0,05$.

Результаты

В изучаемую группу из 527 вошёл 91 пациент (14,3 %), с развившимся в ходе лечения НПВС ЛИПП. У 436 пациентов (85,7 %) признаков ЛИПП не отмечено. В изучаемой группе ($n = 91$) наблюдались следующие уровни повышения АлАТ и/или АсАТ сыворотки крови: у 73,6 % ($n = 67$) от 2-х до 3-х ВПН; у 20,9 % ($n = 19$) – от 3-х до 5-ти ВПН; у 5,5 % ($n = 5$) пациентов – более 5-ти ВПН (таблица 3). Таким образом минимальный цитолиз наблюдался значительно чаще, чем слабый ($\chi^2 = 50,8$, $p < 0,001$) и умеренный ($\chi^2 = 88,3$, $p < 0,001$) (см. табл. 3). Повышение уровня АсАТ констатировано у 40 пациентов (44,0 %) изучаемой группы: у 25,3 % ($n = 23$) от 2-х до 3-х ВПН; у 13,2 % ($n = 12$) – от 3-х до 5-ти ВПН; у 5,5 % ($n = 5$) пациентов более 5-ти ВПН. Только

у 3-х пациентов индекс де Ритиса составил более 2.

В подгруппе превышения АлАТ в 3–5 раз ВПН ($n = 19$) 11 пациентов принимали диклофенак в дозах от 150 мг в сутки и выше весь период наблюдения, 2 пациента лечились нимесулидом (400 и 600 мг в сутки), и по 1 пациенту этодином и дексалгином. В 4 случаях назначались одновременно 2 разных НПВС с пероральным и парентеральным введением: нимесулид, или мелоксикам или ацеклофенак + диклофенак; диклофенак + кеторол. Превышение АлАТ более 5 норм наблюдалось при приеме диклофенака в суточной дозе 200–400 мг в сутки в 2 случаях, в остальных – комбинация 2-х НПВС: нимесулид, или мелоксикам, или диклофенак внутрь + диклофенак или кеторол внутримышечно. При монотерапии в исследуемой

Таблица 2. Характеристика пациентов

Параметры Точка P ₁	ЛИПП, $n = 91$	Контроль, $n = 436$	Статистическая значимость различий
Мужчины, % (n)	93,4 (85)	87,8 (383)	Ns
Возраст (годы), Ме (25 %-75 %)	54 (44-61)	58 (52-63)	$p < 0,001$
Возраст начала подагры (годы), Ме (25 %-75 %)	44(35-56)	49 (41-57)	$p < 0,01$
Длительность обострения (дни), Ме (25 %-75 %)	14 (7-25)	14 (7-28)	Ns
ИМТ ≥ 25 кг/м ²	98,9 (90)	90,4 (394)	$F = 0,014$ $p < 0,01$
ВАШ см, Ме (25 %-75 %)	6 (6-7)	6 (5-7)	Ns
Тофусы, % (n)	45,1 (41)	48,4 (211)	Ns
Мочекаменная болезнь, % (n)	25,3 (23)	33,0 (144)	Ns
Концентрация МК >360 мкмоль/л, % (n)	94,5 (86)	95,9 (413)	Ns
Рискованный тип употребления алкоголя	50,5 (46)	32,1 (140)	$\chi^2 = 11,2$, $p < 0,001$
АлАТU/L, Ме (P ₁) концентрация крови	35 (28-40)	24 (17-31)	$p < 0,001$
НПВС, ↑дозы, % (n)	82,4 (75)	68,3 (298)	$p < 0,001$
Длительность приёма НПВС (дни), Ме (25 %-75 %)	11 (7-16)	8 (6-15)	Ns

Примечание: ↑дозы – суточная доза выше средней терапевтической.

Таблица 3. Степени выраженности цитолиза (АлАТ) в группе ЛИПП, % (n)

НПВС	> 2 ВПН	> 3 ВПН	> 5 ВПН	Всего
Диклофенак	68(28)	27(11)	5(2)	41
Нимесулид	85(11)	15(2)	0(0)	13
Мелоксикам	100(2)	0(0)	0(0)	2
Другие НПВС	67(4)	33(2)	0(0)	6
Монотерапия	73(45)	24(15)	3(2)	62
Комбинация	76(22)	14(4)	10(3)	29

группе как причинные НПВС преобладали диклофенак 45,1 % ($n = 41$) и нимесулид, 14,3 % ($n = 13$) без достоверных различий (для всех пропорций $p > 0,05$).

Как видно из таблицы 1, частота применения комбинированной терапии в изучаемой и группе сравнения не отличалась: 31,9 % ($n = 29$) против 26,4 % ($n = 115$); ($\chi^2 = 1,14, p > 0,05$).

Из 29 случаев ЛИПП, при комбинации 2-х НПВС в 27 из них назначался диклофенак и в 15-ти – нимесулид. Самой частой была комбинация диклофенака и нимесулида – 44,8 % ($n = 13$). Среди комбинаций НПВС разница между изучаемой и группой сравнения выявлена только при одновременном назначении диклофенака и кеторола ($\chi^2 = 4,70; p < 0,05$).

При оценке R-критерия для изучения типа ЛИПП в 80 случаях выявлен гепатоцеллюлярный тип, в 11 случаях – смешанный тип. Смешанный тип наблюдался: в 6 случаях при назначении одновременно 2-х разных НПВС (ацеклофенак, диклофенак, кеторолак, нимесулид) и в 5 случаях монотерапии (3-диклофенак, 2 – нимесулид).

Через 14 дней наблюдения (P_1) синдром цитолиза купирован полностью у 46,6 % ($n = 41$), у 53,4 % ($n = 50$) наметилась тенденция к нормализации биохимических показателей. Гипербилирубинемия наблюдалась у 14 пациентов, превышала 2 ВПН только в 3-х случаях. У этих 3 пациентов мы констатировали 2 категорию тяжести по Американской шкале (3 из 91; 3 %). К выписке у двух пациентов концентрация билирубина крови нормализовалась, у третьего – приблизилась к норме.

Избыточный вес имели практически все пациенты в группе ЛИПП, значительно чаще чем в группе сравнения ($p < 0,001$). Доля пациентов с рискованным типом употребления алкоголя была выше в изучаемой группе, чем в группе сравнения ($p < 0,001$), а алкоголь в качестве триггера атаки подагры фигурировал у подавляющего числа пациентов этой же группы ($p < 0,001$).

В нашем исследовании установлено, что у 88 из 91 пациента ЛИПП протекало как

легкое (1 категория) и у 3 как умеренно тяжелое (2 категория). Превалирующим вариантом ЛИПП определен гепатоцеллюлярный – в 87,9 % случаев; в остальных случаях – смешанный вариант. ЛИПП развилось в сроки от 3-х до 22 дней от начала приема НПВС, медианное значение – 11 дней.

Наиболее распространенными причинами НПВП как монотерапия, так и в комбинации констатированы диклофенак и нимесулид.

Таким образом, несмотря на то, что мы не наблюдали тяжелого течения ЛИПП у пациентов на фоне приема НПВС для купирования ПА, гепатотоксичность у данной категории пациентов представляет социальную и медицинскую проблему. По-видимому, решение ее состоит из нескольких задач:

- оценка риска ЛИПП у пациентов с ПА;
- назначение альтернативных противовоспалительных средств у пациентов с высоким риском развития ЛИПП;
- назначение гипоурикемической терапии с учетом риска развития ЛИПП;
- обучение пациентов (дозирование НПВП, продолжительность приема, опасности передозировки, коррекция массы тела, «рискованный тип» употребления алкоголя и др).

Литература

1. *European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines Drug-induced liver injury // J of Hepatology. – 2019. – Vol. 30. – P. 1–40.*
2. *Schmeltzer, P. A., Kosinski A. S., Kleiner D. E. et al. Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States // Liver International. – 2016. – Vol. 36(4). – P. 603–609.*
3. *Fontana, R. J., Seeff L. B., Andrade R. J. et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop // Hepatology. – 2010. – № 52(2). – P. 730–42.*
4. *Wei, G. A., Broom B. U. Acute liver failure in Sweden: etiology and outcome // Journal of Internal Medicine. – 2007. – Vol. 262. – P. 393–401.*
5. *Pichette, P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 Updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout // Ann Rheum Dis. – 2017. – № 76(1). – P. 29–42.*
6. *Bjornsson, E., Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease // Hepatology. – 2005. – № 42. – P. 481–9 (ACG Clinical*

Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury).

7. 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). – С. 85–115.

8. Wallace, S., Robinson H., Masi A. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout // *Arthritis Rheum.* – 1977. – № 20. – P. 895–900.

References

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines Drug-induced liver injury // *J of Hepatology.* – 2019. – № 30. – P. 1–40.

2. Schmeltzer, P. A., Kosinski A. S., Kleiner D. E. et al. Liver injury from nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the United States // *Liver International.* – 2016. – № 36(4). – P. 603–609.

3. Fontana, R. J., Seeff L. B., Andrade R. J. et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical

research workshop // *Hepatology.* – 2010. – № 52(2). – P. 730–42.

4. Wei, G. A., Broom B. U. Acute liver failure in Sweden: etiology and outcome // *Journal of Internal Medicine.* – 2007. – Vol. 262. – P. 393–401.

5. Pichette, P., Doherty M., Pascual E. et al. 2016 Updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout // *Ann Rheum Dis.* – 2017. – № 76(1). – P. 29–42.

6. Bjornsson, E., Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease // *Hepatology.* – 2005. – № 42. – P. 481–9 (ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury).

7. 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). – P. 85–115.

8. Wallace, S., Robinson H., Masi A. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout // *Arthritis Rheum.* – 1977. – № 20. – P. 895–900.

Поступила 18.05.2023 г.