

Лекарственные поражения печени

Е.Ю. Еремينا

Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева

В статье приведены современные данные по проблеме лекарственных поражений печени (ЛПП) и ряд клинических наблюдений автора. Указаны факторы риска ЛПП, основные механизмы и клинические варианты поражения печени, а также принципы диагностики и лечения ЛПП.

Ключевые слова: лекарственные поражения печени, механизмы, клинические варианты, принципы диагностики, лечение.

За последние 10 лет распространенность лекарственных поражений печени (ЛПП) многократно возросла, и в настоящее время сохраняется устойчивая тенденция к росту [1]. Во многом это связано с либерализацией доступа населения к медикаментам вследствие появления в продаже большого количества безрецептурных средств, часто сопровождающегося агрессивной рекламой при отсутствии адекватной информации о возможном побочном действии. Увеличивается число ЛПП даже во время беременности, а также при проведении процедуры экстракорпорального оплодотворения.

Любое лекарственное средство (ЛС), растительный препарат или биологически активная добавка (БАД) могут привести к развитию ЛПП. Однако наиболее часто ЛПП вызывают гормональные контрацептивы, анаболические стероиды, антибактериальные препараты (особенно амоксициллин/клавуланат, цефтриаксон, кларитромицин, азитромицин, тетрациклины, котримоксазол, аминокислоты, фторхинолоны), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (чаще парацетамол и диклофенак), системные противогрибковые и противотуберкулезные препараты [2–7]. Описаны случаи развития ЛПП при применении большого количества, солодки, александрийского листа, дубровника, окопника, мяты болотной, шлемника, алкалоидов пирролизидина, чапарели, китайских трав Jin Bu Huan и Ma-Huang, китайских, индийских и тайских препаратов растительного происхождения для снижения веса и «очистения» организма, некоторых БАДов [7].

По имеющимся в литературе сведениям ЛПП встречаются в общей медицинской практике с частотой, как минимум, 1 случай на 1000 пролеченных пациентов, составляя 10% всех побочных реакций ЛС [1, 8, 9]. Однако истинная распространенность ЛПП представляется более высокой. До 40% всех случаев диагностированного гепатита обусловлено ЛС, а среди пациентов в возрасте старше 40 лет более 50% случаев гепатита являются лекарственно индуцированными [10, 11]. Значительная часть неуточненных по этиологии гепатитов и циррозов также является проявлением ЛПП [12].

Факторы риска ЛПП у разных категорий пациентов чрезвычайно многообразны [13–19]. К ним относятся:

- потенциальная гепатотоксичность ЛС, которая описана у более чем 200 ЛС, и доза ЛС;
- полипрагмазия; при приеме одновременно шести ЛС вероятность ЛПП достигает 80%;
- нерациональные сочетания ЛС, являющиеся причиной 35% ЛПП;
- генетическая предрасположенность к ЛПП, обусловленная различиями активности ферментов печени, метаболизирующих ЛС;
- пол и возраст: ЛПП более часто встречаются у женщин, особенно в период беременности и менструации, а также у лиц старше 50 лет, поскольку у пожилых замедляется выведение

ЛС из организма из-за снижения кровотока в печени и активности инактивирующих ЛС ферментов. У детей ЛПП развиваются редко. Имеется определенная специфика развития ЛПП у различных категорий пациентов. В частности, у женщин в постменопаузе печень особенно чувствительна к НПВП, у молодых пациентов – к парацетамолу и аспирину, у пожилых – к противотуберкулезным препаратам, нитрофуранам и антибиотикам.

Исходная патология печени:

- стеатоз печени, увеличивающий вероятность повреждения печени при оксидативном стрессе, а также повышающий чувствительность органа к эндотоксинам, цитокин-опосредованному повреждению и ишемии [21]. В итоге пациенты с неалкогольным стеатозом печени, например, больные сахарным диабетом, ожирением и метаболическим синдромом, в большей степени подвержены развитию ЛПП;
- наследственные гепатозы (болезнь Вильсона – Конова-лова, гемохроматоз, дефицит α -1 антитрипсина, пигментные гепатозы);
- поражение печени вирусами гепатита В, С, цитомегаловирусом, вирусами Эпштейна – Барр, простого герпеса и т.д.;
- патология печени, протекающая с печеночной недостаточностью, способствующей нарушению метаболизма ЛС в печени;
- патология печени, сопровождающаяся холестазом, который способствует накоплению ЛС и метаболитов в печени);
- тяжелые заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем и почек, сопровождающиеся тяжелым нарушением функций пораженных органов;
- перенесенная кардиохирургическая операция с искусственным кровообращением, способствующая ишемизации ткани печени;
- злоупотребление алкоголем;
- бедное животными белками питание, особенно сочетающееся с гипоальбуминемией, при которой меняется кинетика ЛС. Этот фактор риска имеет особое значение для пациентов, злоупотребляющих алкоголем, людей придерживающихся всевозможных ограничительных диет (вегетарианство и т.п.) или строго соблюдающих религиозные посты.

В нашей практике имеется наблюдение за пациенткой, длительное время страдающей полиостеоартрозом и получающей в связи с данным заболеванием повторные курсы НПВП. Во время очередного курса лечения (кеторолак, алфлутон в стандартных дозах) появилась прогрессирующая нарастающее желтушное окрашивание склер и кожи, тяжесть в правом подреберье, слабость, субфебрильная температура. При обследовании обнаружено десятикратное повышение активности в сыворотке крови аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) и аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ), пятикратное повышение γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ) и билирубина (прямого и непрямого). По данным УЗИ – умеренная гепатомегалия с диффузными изменениями паренхи-

мы печени, признаки хронического холецистита. Был диагностирован острый лекарственный гепатит с высокой активностью. Назначена терапия глюкокортикоидами (преднизолон 90 мг/сут внутривенно капельно в первые 5 дней, затем per os 40 мг/сут с последующим постепенным снижением дозы под контролем сывороточных трансаминаз). На фоне проводимой терапии состояние больной улучшилось. К 21-му дню практически полностью исчезла желтуха, показатели активности трансаминаз нормализовались спустя 2,5 мес. Особенностью данного случая явилось то, что заболевание развилось в период длительного строго соблюдаемого религиозного поста.

К группам риска по развитию ЛПП относятся беременные женщины, особенно страдающие различными формами гестозов, жировым гепатозом, внутрипеченочным холестазом беременных, принимающие до наступления беременности пероральные контрацептивы, перенесшие процедуру экстракорпорального оплодотворения. В нашей практике имеется 12 случаев лекарственного гепатита на разных сроках беременности, в том числе 2 – от витаминно-минеральных комплексов, а также 2 случая от применения препаратов железа и кальция с D₃ у женщин после экстракорпорального оплодотворения. В 2 случаях сложилась ситуация, потребовавшая искусственного прерывания беременности из-за угрозы развития острой жировой печени беременных.

Наблюдаемый рост случаев ЛПП в период беременности обусловлен двумя основными факторами. Во-первых, физиологическим повышением нагрузки на функционирование печени с ослаблением ее дезинтоксикационной функции во время беременности, а во-вторых, и это главное, значительным увеличением числа назначаемых беременным в современных условиях (подчас необоснованно или даже вследствие врачебных ошибок) ЛС и БАДов. В литературе появились данные о том, что потенциально фатальное осложнение, наблюдаемое у беременных, – острая жировая печень беременных, в 21% случаев ассоциируется с приемом ЛС [21].

В качестве иллюстрации приведем краткое описание клинического наблюдения за больной Л., 28 лет, консультированной на сроках беременности 24–26 недель, у которой после приема препарата прогестерона «Утрожестан» появилась желтуха, сопровождаемая 10–12-кратным повышением уровня АЛТ и АСТ. Утрожестан был назначен с целью профилактики угрожающего абортa, но принимался не интравагинально, как было назначено и предписано инструкцией, а per os в течение 1 мес. Беременность у женщины была первой, желаемой, предыдущие 2 беременности закончились абортaми. Каких-либо жалоб пациентка не предъявляла. Был диагностирован острый лекарственный гепатит с высокой активностью, назначено лечение метилпреднизолоном и адеметионином парентерально. Однако показатели активности трансаминаз продолжали расти, несмотря на проводимую терапию. Состояние было расценено как угрожающее по развитию острой жировой печени беременных, и принято решение об искусственном прерывании беременности, которое было выполнено под эпидуральной анестезией. После родоразрешения потребовалось длительное стационарное и амбулаторное лечение по поводу острого лекарственного гепатита, развившегося во время беременности.

Выделяют 4 основных механизма патологического действия ЛС на печень [22, 23]:

- прямое токсическое действие ЛС на гепатоциты;
- токсическое действие метаболитов ЛС;
- иммуноаллергическое поражение печени;
- идиосинкразия.

Прямые гепатотоксические эффекты ЛС определяются дозой ЛС, поэтому их негативный эффект обычно предсказуем, и в ряде случаев имеется возможность профилактики ЛПП. Па-

тогенетически прямые гепатотоксические реакции развиваются по цитолитическому, холестатическому или смешанному варианту с соответствующей клинической манифестацией.

Цитолитическим эффектом обладают НПВП, антиаритмики, статины, цитостатики, антибактериальные препараты (в том числе противотуберкулезные). Холестатический эффект чаще всего оказывают пероральные контрацептивы, анаболические стероиды, цефтриаксон, фибраты, противосудорожные препараты, антидепрессанты. Смешанные формы прямых гепатотоксических реакций наблюдаются при использовании НПВП, аспирина, никотиновой кислоты, аминосалицилатов, сульфаниламидов, хинидина, аллопуринола, вальпроевой кислоты и противоопухольных препаратов.

Биохимические критерии вариантов прямых гепатотоксических эффектов ЛС [24]:

- цитолитический вариант: АЛТ \geq 5N, АЛТ/ЩФ (щелочной фосфатазы) \geq 5; повышение лактатдегидрогеназы (ЛДГ), сывороточного железа, ферритина и билирубина (преимущественно прямой фракции);
- холестатический вариант: ЩФ \geq 2N, АЛТ/ЩФ $<$ 2; повышение ГГТП, холестерина, билирубина (преимущественно прямой фракции), желчных кислот в крови;
- смешанный вариант: АЛТ \geq 2N, ЩФ \geq 2N, $2 \leq$ АЛТ/ЩФ \leq 5; повышение ГГТП, холестерина, билирубина (преимущественно прямой фракции), а также признаки мезенхимально-воспалительного синдрома (повышение СОЭ, СРБ, глобулинов, титра аутоантител).

Лекарственные поражения печени, связанные с токсическим действием метаболитов ЛС, обычно непредсказуемы. В их развитии имеет значение снижение активности ферментных систем гепатоцита (глутатионовой системы, активности цитохрома Р450, оксидазной активности микросомальной фракции и др.) под влиянием активных метаболитов ЛС. При этом нарушается детоксикационная, белоксинтетическая функции печени, повреждаются клеточные и субклеточные мембраны ввиду снижения их резистентности. Иногда данная группа ЛПП рассматривается в рамках идиосинкразии.

Идиосинкразия – это индивидуальная генетически детерминированная непереносимость ЛС, обусловленная развитием иммуноопосредованных воспалительных реакций печени на ЛС, либо образованием высокотоксичных метаболитов ЛС в процессе его биотрансформации [25–27].

Проведенными исследованиями [28, 29] продемонстрировано, что 13–17% случаев острой печеночной недостаточности, развившейся в общей популяции, связаны с идиосинкразией к ЛС. В случае тяжелой идиосинкразии уровень летальности при невозможности трансплантации печени или применения органозамещающих технологий достигает 80% [30]. Генетическая предрасположенность объясняет возможность повторного развития идиосинкразии при применении того же или аналогичного по структуре препарата. В недавнем исследовании М. Lucena и соавт. [31] продемонстрирована возможность повторного развития ЛПП при назначении не только ЛС одной группы, но и при применении не связанных по химической структуре препаратов.

Иммуноаллергические ЛПП характеризуются поражением печени за счет аллергических реакций на ЛС по типу гиперчувствительности замедленного типа. Характерно гранулематозное поражение печени в сочетании с системными проявлениями. Обычно развиваются через 2–4 недели лечения НПВП, антирейдными, противосудорожными средствами, препаратами хинина. Их клиническая симптоматика многообразна: от умеренно активных до высокоактивных форм острого гепатита, с выраженной желтухой, артритом, васкулитом, эозинофилией и гемолизом. Процесс может приобрести аутоим-

мунный характер с образованием антиядерных и антимикросомальных антител – так называемый аутоиммунный вариант лекарственного гепатита, при котором в отличие от аутоиммунного гепатита воспалительный процесс в печени может исчезать после отмены ЛС [32].

Чрезвычайное разнообразие механизмов ЛПП обуславливает многогранность их клинических вариантов (гепатопатий). На сегодняшний день описаны следующие клинические варианты ЛПП [10]: лекарственный стеатоз и стеатогепатит, острый и хронический лекарственный гепатит, митохондриальные цитопатии, лекарственно индуцированный фиброз печени, лекарственно индуцированный холестаз, лекарственно индуцированный склерозирующий холангит, фосфолипидоз, поражение сосудов печени, поражение печени по типу реакций гиперчувствительности, некроз гепатоцитов, фульминантный гепатит.

Лекарственный стеатоз печени ассоциирован с амидароном, синтетическими эстрогенами, антагонистами кальция, противомаларийными препаратами, тетрациклином, НПВП, глюкокортикостероидами, вальпроевой кислотой, противоопухолевыми препаратами. Лекарственный стеатоз печени клинически разнороден – от бессимптомного повышения трансаминаз до острой жировой дистрофии печени, которая развивается в 2–6% случаев.

Лекарственный стеатогепатит регистрируется реже. Развивается на фоне длительной (более 6 месяцев) фармакотерапии (глюкокортикостероиды, амидарон, эстрогены, ацетилсалициловая кислота, триметоприм/сульфаметоксазол, антагонисты кальция, аминоксилоны) предрасположенных лиц (больных диабетом, ожирением или гипертриглицеридемией) и связан с кумуляцией ЛС. Этот эффект обуславливает возможность прогрессирования лекарственного стеатогепатита даже после отмены ЛС [33]. Исходом лекарственного стеатогепатита может быть цирроз печени, в редких случаях, преимущественно на фоне мелкокапельной жировой дистрофии, развивается фульминантный гепатит [34].

Гепатоцеллюлярный некроз может быть следствием прямого токсического действия ЛС (чаще парацетамола, салицилатов, кокаина, а также препаратов железа при приеме внутрь в больших дозах) или идиосинкразии. Его основными особенностями являются, во-первых, развитие фульминантной печеночной недостаточности (описана при применении более 40 ЛС, включая парацетамол, кетопрофен, нимесулид и кларитромицин), а во-вторых, частое поражение других органов и систем (острый гастрит, энтерит, острая почечная недостаточность и др.).

Лекарственное поражение печени по типу реакции гиперчувствительности замедленного типа обычно развивается через 2–4 недели лечения, особенно при повторном назначении НПВП, тиреостатиков, препаратов хинина, противосудорожных средств и сульфаниламидов. Аллергические гепатиты нередко ассоциируются с лихорадкой, сыпью, артритом, кожным васкулитом, эозинофилией, гемолизом (DRESS-синдром). Может развиваться как гепатоцеллюлярное, так и холестатическое поражение печени. При этом клинически отмечается большая вариабельность проявлений: от изолированного острого гепатита умеренной активности до активного гепатита с разнообразными системными поражениями [35].

Системность поражений характеризуются также митохондриальные печеночные цитопатии. Для них характерно развитие гипераммониемии, лактацидоза, гипогликемии, диспепсического синдрома и полинейропатий, что требует дифференцированного лечебного подхода [35, 36]. Описывается связь митохондриальной цитопатии с приемом антибиотиков тетрациклинового ряда (доксикаклином, метациклином) и аналогов нуклеозидов при лечении вирусного гепатита [10].

К ЛС, вызывающим развитие фиброза печени, относятся цитостатики (метотрексат), витамин А и др. ретиноиды, соединения мышьяка. Фиброзная ткань откладывается преимущественно в перисинусоидальных пространствах, вызывая нарушение кровотока в синусоидах и в значительно меньшей степени – нарушение функции гепатоцитов. Клиническим проявлением такого типа ЛПП является так называемая нецирротическая портальная гипертензия.

К ЛПП, связанным с поражением сосудов, относятся расширение печеночных синусоидов, пелиоз и веноокклюзионная болезнь (синдром Бадда – Киари). Расширение синусоидов наблюдается при применении контрацептивов, анаболических стероидов и азатиоприна. Пелиоз характеризуется образованием в печени крупных полостей, заполненных кровью. Развитию пелиоза способствуют контрацептивы, андрогены, анаболики, тамоксифен и даназол. Веноокклюзионная болезнь проявляется повреждением и тромбозом печеночных вен. Характеризуется увеличением и болезненностью печени, асцитом, спленомегалией при незначительной выраженности желтухи и цитолиза в начальной стадии (пероральные контрацептивы, азатиоприн, циклофосфан, облучение печени).

Наиболее распространенным (или, скорее, чаще диагностируемым) вариантом ЛПП является лекарственный гепатит. Описаны следующие клинические формы лекарственно индуцированного гепатита [37]:

- лекарственный гепатит, характеризующийся изолированным повышением уровня сывороточных трансаминаз (противотуберкулезные препараты, допегит, амидарон, статины);
- острый гепатит с желтухой;
- псевдохирургическая форма острого гепатита (боли в животе, лихорадка, желтуха, увеличенный желчный пузырь) – чаще от цитостатиков, антидепрессантов, антиаритмических препаратов;
- тяжелые формы острого гепатита с печеночной недостаточностью;
- хронический лекарственный гепатит.

Острый лекарственный гепатит составляет до 28% от всех побочных эффектов ЛС [38]. Наблюдается чаще при использовании противотуберкулезных препаратов, аминоксидозов, андрогенов и системных противогрибковых препаратов (кетоконазол, флуконазол и др.). Развивается обычно через 5–8 дней от начала приема ЛС, но может проявляться как в первый день приема препарата, так и через несколько месяцев после начала лечения. Не зависит от дозы ЛС. Клиника неотличима от острого вирусного гепатита. Безжелтушный период характеризуется неспецифическими симптомами: астенией, анорексией, тошнотой, адинамией, зудом кожи, артралгиями, повышением температуры. Позже могут возникать желтуха, потемнение мочи, увеличение печени в размерах и ее болезненность [39]. При отмене препарата, вызвавшего гепатит, симптомы обычно постепенно исчезают. Однако при тяжелых реакциях клиника и даже летальные исходы могут наблюдаться после отмены ЛС.

В качестве иллюстрации особенностей течения острого лекарственного гепатита приводим историю болезни больной К., 1977 г.р., которая находилась на стационарном лечении в октябре – ноябре 2011 г., консультирована 28.10.2011 и 09.11.2011. Из анамнеза выяснено, что в январе-марте 2010 г. принимала препараты против ожирения (ИМТ = 35 кг/м²) – меридию, затем ксеникал (без заметного эффекта). В марте-апреле проходила амбулаторное лечение по поводу остеоартроза коленных суставов (диклофенак внутримышечно N 10, затем per os 1 мес). В конце 2010 г. в связи с дисфункциональным маточным кровотечением принимала регулон 5 таб/сут (?) до начала марта 2011 г. На этом фоне появились множественные стрии на ру-

ках и животе, гипертрофия бицепсов. Препарат был отменен, но исследование функций печени не проводилось.

В августе 2011 г. пациентка повторно лечится у ревматолога по поводу остеоартроза коленных суставов (диклофенак внутримышечно и внутрь, кетонал внутримышечно, вольтарен per os, НПВП местно, ГКС внутрисуставно, хондропротекторы внутримышечно). В связи с обнаружением уреаплазмы одновременно была назначена терапия кларитромицином 1000 мг/сут. и (?) «профилактически» флюкостат (приняла 3 таб.). Все это лечение продолжалось до 12.09.2011. Через 2 недели после его прекращения у больной появились тошнота, рвота по утрам и после еды. 07.10.2011 после употребления алкоголя повысилась температура до 39°C, в связи с чем вводилась литическая смесь. С 08.10.2011 появились признаки стоматита, хейлита, глоссита (обрабатывала полость рта раствором Люголя, холисалом). 10.10.2011 после повторного употребления алкоголя (150 г водки) на дне рождения рвота усилилась, пропал аппетит, отмечалось потемнение мочи (цвета пива), температура 37,0–37,5°C, появилась тяжесть в правом подреберье, выраженная слабость. 14.10.2011. появилось желтушное окрашивание склер и кожи, гепатомегалия. С подозрением на вирусный гепатит (в последующем серологически и ПЦР не подтвержден) больная была госпитализирована в инфекционную больницу, где назначали ампициллин, церукал, папаверин, дезинтоксикация. Эффекта от лечения не отмечалось, наоборот, 19.10.2011. ухудшилось, а затем и практически полностью пропало зрение сначала на один, а затем на оба глаза.

В связи с исключением вирусной природы патологии печени больная переведена в гастроэнтерологическое отделение республиканской клинической больницы. Объективно при осмотре 28.10.2011: ожирение 2–3 ст., умеренная желтушность склер и кожи, гиперемия полости рта. Белые стрии на плечах, боковых поверхностях живота, там же – расширенные поверхностные вены. Печень +18 см по правой среднеключичной линии, плотная, гладкая, умеренно болезненная, край закруглен, ровный. Селезенка не пальпируется. Пастозность голеней.

УЗИ: гепатомегалия (+11 см), спленомегалия (142 × 62 см), диффузные изменения паренхимы печени, признаки хронического холецистита, хронического панкреатита. ЭГДС: очагово-атрофический антральный гастрит.

Окулист: токсический неврит зрительных нервов.

МРТ головного мозга: признаки наружной неокклюзионной гидроцефалии, ретробульбарный отек.

Анализ крови: ле. – 8,0–9,5·10⁹ /л, эр. – 3,01–2,79·10¹² /л, Нв – 110–105 г/л, тромб. – 231–197·10⁹ /л, рет. – 8%, СОЭ 10–13 мм/ч; мочевины – 3,0 ммоль/л, креатинин 59 мкмоль/л, общий белок 68 г/л, альбумины – 58%, α1 – 4%, α2 – 8%, β – 10%, γ – 20%, холестерин 6,54 ммоль/л, общие липиды 5,9; глюкоза крови 4,98 ммоль/л. Медь крови, медь в суточной моче, сывороточный церулоплазмин (25,9 мг/дл) – в N. Калий (4,2), натрий (144), хлор (102) в N. Амилаза крови 18–64 ед., билирубин 57 ммоль/л (прямой – 20, непрямой – 37), ЩФ – 345 (до 258), ГТПП – 262 (до 50), серомукоид – 0,76, СРБ ++, тимоловая проба – 2,8 (N), АЛТ – 64, АСТ – 60 ммоль/л, АЧТВ – 37, тромбиновое время 15 сек (N), фибриноген 3552 г/л, РФМК отр. (N), антитромбин 90% (N).

ИФА крови: выявлены IgG простого герпеса, ЦМВ, токсоплазма в титре 1:3200 с avidностью 100% при отрицат. IgM. Положительные тесты на вирус Эпштейна – Барр, микоплазму (слабо положит., 1:5), уреаплазму (сильно положит., 1:80). ИФА и ПЦР на вирусный гепатит В и С повторно отр. Волчаночные антитела – 6 ед./мл (до 25), антитела к фосфолипидам класса M – 9,0 ед./мл (до 10), класса G – 9,0 ед./мл (до 10), антитела к нуклеосомам 19 ед./мл (до 20), АМА M2 – антитела класса G – 6 отр. ед. (до 20). СА 19 – 9, РЭА, АФП – отр.

На основании клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных исследований выставлен диагноз: «Острый лекарственный (НПВП, кларитромицин, флюкостат) гепатит с отсроченной клинической манифестацией, тяжелое течение, с гепатоспленомегалией, желтухой, печеночной недостаточностью 2 ст., на фоне хронической поливирусно-бактериальной (токсоплазма, уреаплазма, микоплазма, ЦМВ, вирусы Эпштейна – Барр, простого герпеса) инфекции, стеатоза печени и ожирения 2–3 ст. Вторичная энцефало- и полинейропатия. Токсический неврит зрительных нервов. Стоматит. Хронический холецистит с дисфункциональным расстройством билиарного тракта, ст. нестойкой клинической ремиссии. Хронический панкреатит, персистирующее течение. Артериальная гипертензия 1 ст., 1 стадии, выс. риск». Назначено лечение: метилпреднизолон 24 мг/сут, УДХК 750 мг/сут, лактулоза 60 мл/сут в 2 приема, лизиноприл 5 мг/сут., адemetионин внутривенно капельно 800 мг/сут, пантопрозол 20 мг/сут на ночь. Контроль функций печени, системы гемостаза, динамическое наблюдение окулиста, невролога.

Повторный осмотр пациентки состоялся спустя 10 дней. На фоне проводимой терапии отмечалось улучшение самочувствия. Желтуха значительно уменьшилась, сохраняется субиктеричность склер. Зрение на правый глаз восстановилось полностью, на левый – частично. Размеры печени сократились на 3–4 см, ее консистенция стала более мягкой. В анализе крови – ле. – 9,0·10⁹ /л, эр. – 3,55·10¹² /л, Нв – 129 г/л, тромб. – 310·10⁹ /л, рет. – 21%, СОЭ 9 мм/ч. Билирубин – 36 ммоль/л (прямой – 16, непрямой – 20), ЩФ – 206 (до 258), ГТПП – 62 (до 50), АЛТ – 126, АСТ – 119 ммоль/л (рост активности трансаминаз расценен как показатель восстановления функциональной активности гепатоцитов). Начато постепенное снижение дозы метилпреднизолона, доза лактулозы уменьшена до 30 мл/сут, добавлен карсил по 2 др. 3 раза в день. Лечение пациентки продолжается.

Хронический лекарственный гепатит развивается при длительном приеме ЛС, особенно на фоне уже имеющейся печеночной дисфункции [40]. Он напоминает аутоиммунный гепатит, в некоторых случаях возможно обнаружение аутоантител. Это же создает необходимость дифференциального диагноза с аутоиммунным вариантом ЛПП и аутоиммунным гепатитом. Отмена ЛС, предположительно вызвавшего хронический лекарственный гепатит, как правило, сопровождается улучшением состояния больного. К препаратам, способным вызвать данный тип ЛПП, относятся длительно принимаемые статины, фибраты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и ангиотензина-II, а также ацетилсалициловая кислота, антибиотики, сульфаниламиды, нитрофураны, транквилизаторы, антидепрессанты и туберкулостатики [41, 42].

Лекарственно индуцированный холестаза обычно ассоциируется с эстрогенами, анаболическими стероидами, антибиотиками (цефтриаксон, макролиды, пенициллины, фторхинолоны, амоксициллин/клавуланат), НПВП (диклофенак, нимесулид, ибупрофен и др.), сартанами, статинами, глюкокортикоидными, каптоприлом, сульфаниламидами, антисекреторными препаратами (ранитидин, рабепразол), производными сульфанилмочевины и некоторыми фитопрепаратами (большой чистотел, солодка). Он может сочетаться с гепатитом разной степени выраженности и характеризуется относительно благоприятным прогнозом, за исключением тех редких случаев, когда развивается синдром «исчезающего желчного протока» [43].

Различают 3 основных механизма развития лекарственно индуцированного холестаза:

1. Обструкция мелких (холангиолит) или междолевых (холангит) протоков. Может протекать остро и саморазрешаться

после отмены ЛС, или же принимает затяжное течение, приводя к вторичному билиарному циррозу.

2. Нарушение гепатоцеллюлярной секреции желчи (холестатический гепатит).

3. Внепеченочная обструкция (лекарственно индуцированный склерозирующий холангит).

В ряде случаев, говоря о механизмах развития лекарственно индуцированного холестаза, выделяют также [43] воспалительный (аллопуринол, амитриптилин, азатиоприн, каптоприл, карбамазепин) и застойный холестаз (анаболические стероиды, андрогены, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин).

В качестве клинических вариантов описаны «фенотиазинный» и «стероидный» лекарственно индуцированный холестаз [44]. Холестаз «фенотиазинный» встречается у пациентов, получающих эритромицин и трициклические антидепрессанты. В его основе лежит сочетание реакций идиосинкразии и гиперчувствительности замедленного типа. Характеризуется острым началом с лихорадкой, значительным повышением уровня трансаминаз и ЩФ. При отмене ЛС обычно наступает полное разрешение, но в редких случаях возможно прогрессирование в билиарный цирроз печени.

Холестаз «стероидного» типа не сопровождается выраженным гепатоцеллюлярным воспалением. Для него характерно постепенное развитие с повышением уровня ЩФ, но активность аминотрансфераз обычно не изменяется. После отмены препарата наступает полное излечение. Этот тип холестаза вызывают пероральные контрацептивы и метилтестостерон. Он развивается в среднем у 2% женщин, принимающих пероральные контрацептивы. Прослеживается связь с внутрипеченочным холестазом беременных: в случаях, когда холестаз наблюдался при беременности, он может потом возникать при приеме контрацептивов, и, напротив, когда холестаз развивался при приеме пероральных контрацептивов, он часто впоследствии встречается в период беременности.

Лекарственно индуцированный билиарный сладж обычно развивается на фоне применения цефалоспоринов (цефтриаксон, цефтазидим) и НПВП. Протекает бессимптомно, но у некоторых больных может развиваться типичный приступ желчной колики. Цефтриаксон индуцирует обратимый сладж желчи у 25–45% пациентов. У 2% больных, получающих цефтриаксон, развивается холелитиаз, нередко требующий хирургического вмешательства [45]. Есть сообщения о способности циклоспорина, антикоагулянтов, наркотических и антихолинэргических средств вызывать желчнокаменную болезнь через стадию билиарного сладжа [46].

Возможность лекарственно индуцированного онкогенеза оценивается неоднозначно. В качестве наиболее вероятных триггеров лекарственного онкогенеза в печени (развития аденомы печени, гепатоцеллюлярного рака или ангиосаркомы) рассматриваются эстрогены, андрогены, гестагены, а также антигормональные препараты (даназол, ципротерона ацетат). Считается, что после 5 лет использования пероральных контрацептивов риск возникновения аденомы печени возрастает в 116 раз. Описаны случаи, когда прекращение приема эстрогенсодержащих препаратов приводило к обратному развитию аденомы, а беременность – к рецидивированию заболевания [10, 42].

Диагностика ЛПП

Специфические методы диагностики ЛПП отсутствуют. Клинические симптомы обычно представлены отсутствием аппетита, тошнотой и рвотой, субфебрилитетом, диареей, слабостью, слезотечением, кожным зудом, реже – болью в животе, артралгиями, миалгиями, конъюнктивитом, экзантемой, лимфаденопатией.

Для диагностики ЛПП имеют значение данные анамнеза: перенесенные заболевания, перечень всех принимаемых ЛС, изучение их состава, фармакокинетики, совместимости, длительности приема и дозы, реакции на прием этого и других ЛС в прошлом, наличие факторов риска ЛПП. Тщательно изучается хронология возникновения ЛПП, регресс клинической симптоматики после отмены лечения, рецидив после повторного применения препарата.

Лекарственную этиологию при отсутствии другой возможной причины всегда следует иметь в виду у пациентов старше 50 лет, у беременных, при применении потенциально гепатотоксичных препаратов, особенно если поражение печени возникает в течение 3 месяцев после начала лечения.

К биохимическим критериям диагностики ЛПП с уровнем доказательности 2b (описательные/ретроспективные когортные исследования) относятся следующие [13, 24]:

– АЛТ: пятикратное и более превышение верхней границы нормы;

– АЛТ: трехкратное и более превышение верхней границы нормы при одновременном двукратном и более повышении концентрации билирубина;

– ЩФ: двукратное и более превышение верхней границы нормы (особенно значимо при сопутствующем повышении уровня ГГТП и отсутствии костной патологии, способствующей повышению ЩФ).

При наличии фоновой патологии печени, сопровождающейся изменением биохимических показателей, верхняя граница нормы заменяется средним значением показателя, определенным до начала лечения препаратом, вызвавшим ЛПП (исключение составляют хронические поражения печени, связанные с метотрексатом, фиброз печени и узловая регенераторная гиперплазия). От него и осуществляется расчет прироста (пятикратный для изолированного повышения АЛТ, двукратный – для ЩФ и двукратный для прироста билирубина при его сочетании с трехкратным приростом АЛТ).

Для определения связи ЛС или БАДа с ЛПП используются также валидированные критерии Roussel – Uclaf (RUCAM) [47] (табл. 1).

Лечение ЛПП

Лечение ЛПП у всех категорий пациентов, в том числе у беременных, включает отмену ЛС, вызвавшего ЛПП, рекомендации по лечебному питанию с содержанием белка не менее 60–100 г/сут и назначение ЛС, позволяющих ограничить ЛПП.

Медикаментозная терапия ЛПП должна проводиться с большой осторожностью, под контролем общего состояния больного и лабораторных показателей (общий анализ крови с определением тромбоцитов и ретикулоцитов, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубина и его фракций, протеинограммы, протромбина и др.).

При бессимптомном повышении активности трансаминаз в пределах 3N необходимое лечение можно продолжить «под прикрытием» в следующих случаях [23]:

– если это жизненно необходимо;

– если при регулярном измерении активность печеночных ферментов превышает верхнюю границу нормы не более чем втрое и не растет;

– если у больного отсутствуют клинические симптомы гепатотоксического действия препарата.

Когда эти условия не выполняются, прием препарата следует немедленно прекратить.

Данные критерии не приемлемы для беременных, у которых любое повышение активности печеночных ферментов на фоне проводимой лекарственной терапии требует немедленной отмены ЛС.

К сожалению, в настоящее время отсутствуют данные рандомизированных исследований, позволяющие разработать алгоритмы лечения отдельных видов лекарственных гепатопатий и корректно оценить эффективность гепатопротекторов. Поэтому традиционно используется патогенетический подход, принятый при поражениях печени [10, 48]. Он включает в себя использование гепатопротекторов, к которым относятся эссенциальные фосфолипиды, препараты урсodeоxисхолевой кислоты (УДХК), производные аминокислот (S-аденозил-L-метионин, метаболиты цикла синтеза мочевины) и растительные препараты, содержащие биофлавоноиды.

К патогенетическим средствам, применяемым для лечения ЛПП, также относятся препараты дезинтоксикационной терапии, глюкокортикоиды, тиопозитины, пентоксифиллин и витамины.

При выраженной желтухе, подозрении на иммунологическое повреждение печени показаны энтеросорбция и плазмаферез. Проводится дезинтоксикация – внутривенные инфузии 5% раствора глюкозы (при отсутствии отека головного мозга), полиионных растворов Рингера, Рингер-лактата, квартасоли, препаратов на основе гидролизатов крахмала, янтарной кислоты. В ряде случаев показано введение L-орнитина, 5–10% раствора альбумина с дезинтоксикационной целью, поскольку альбумин обладает высокой связывающей способностью [10].

Медикаментозная терапия ЛПП у беременных не имеет каких-либо особенностей и представлена глюкокортикоидами (по показаниям преднизолон в дозе до 30 мг/сут или метилпреднизолон до 24 мг/сут) и гепатопротекторами, не оказывающими холестатического и провоспалительного эффекта. К таким ЛС относятся препараты УДХК, силибининсодержащие гепатопротекторы (препараты расторопши пятнистой, солянки холмовой), S-аденозил-L-метионин и ограниченно – эссенциальные фосфолипиды, назначаемые с ограничениями по срокам беременности, согласно инструкции производителя, при обязательном условии отсутствия выраженного холестаза и активного воспаления в печени.

Глюкокортикоиды показаны всем категориям пациентов при среднетяжелых и тяжелых ЛПП, в том числе развитии энцефалопатии, но при отсутствии сопутствующей инфекции, сахарного диабета, желудочно-кишечного кровотечения. При высокой активности процесса, когда уровень трансаминаз превышает норму в 5–10 раз и более, отмечается выраженная гипербилирубинемия, лечение начинается с внутривенного введения глюкокортикоидов, которое продолжается 3–5 дней. В последующем переходят на пероральный прием глюкокортикоидов.

Предполагаемый эффект S-аденозил-L-метионина заключается в повышении синтеза и запасов глутатиона в печени. Глутатион является одной из ферментных систем печеночного метаболизма ЛС, при достаточном количестве которого гепатоциты наименее подвержены токсическому действию метаболитов ЛС. Поэтому прием S-аденозил-L-метионина для лечения ЛПП, на наш взгляд, может быть целесообразен лишь в трех случаях: при ЛПП, связанных с токсическим действием метаболитов ЛС, при первичном или вторичном дефиците глутатиона в организме и, возможно, профилактически при необходимости продолжения приема «патогенного» ЛС.

Рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, подтверждающих эффективность S-аденозил-L-метионина при заболеваниях печени, до настоящего времени не проведено [49]. Клинические исследования со степенью доказательности С продемонстрировали его эффективность лишь при алкогольном поражении печени, особенно сочетающемся с симптомами депрессии. В США S-аденозил-L-метионин продается как пищевая добавка под торговыми марками SAM-e, гептрал, адомет, гумбарал и др.

Отмечаемая на практике в ряде случаев недостаточная эффективность S-аденозил-L-метионина может быть обусловлена его низкой биодоступностью при пероральном приеме, поэтому на «гепатотропный» эффект можно рассчитывать только при парентеральном использовании в насыщающей дозе не менее 800 мг/сут в течение 10–14 дней с последующим переходом на пероральный прием 1600 мг/сут на 4 недели. При назначении адеметионина следует учитывать возможность смертельного серотонинового синдрома при взаимодействии с некоторыми другими ЛС [49].

Предполагаемый механизм эссенциальных фосфолипидов связан с восполнением их дефицита в клеточной стенке гепатоцитов, стабилизацией их мембран и опосредованным уменьшением цитолиза. Вместе с тем, на сегодняшний день научные исследования, подтверждающие эффективность эссенциальных фосфолипидов выше степени доказательности D (мнение экспертов), отсутствуют [49]. Рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования (Veterans Affairs cooperative study, 2003 и др.) не выявили никаких положительных воздействий эссенциальных фосфолипидов на функции печени по сравнению с плацебо. Более того, установлено, что они могут способствовать усилению холестатического синдрома и цитолиза. В связи с этим эссенциальные фосфолипиды противопоказаны при остром и хроническом вирусном гепатите и не целесообразны при аутоиммунных заболеваниях печени.

Эссенциальные фосфолипиды могут применяться для лечения лишь неактивных форм ЛПП (неактивного стеатогепатита и стеатоза) и при отсутствии признаков холестаза. Следует также иметь в виду, что повреждение мембран гепатоцитов происходит при любом печеночном повреждении, в том числе при различных формах ЛПП, но реализуется через многогранные сложные механизмы. Поэтому часто не удается достичь стабилизации печеночного повреждения, лишь укрепляя мембраны гепатоцита путем доставки фосфолипидов извне [49].

Для лечения ЛПП предпочтение следует отдавать парентеральным формам эссенциальных фосфолипидов, так как при приеме внутрь они обладают низкой биодоступностью. Фосфолипиды в составе хиломикрон из кишечника поступают не в печень, а в лимфатическую систему, по которой транспортируются в жировую ткань организма, где накапливаются и метаболизируются. При парентеральном введении эссенциальные фосфолипиды распространяются по кровеносному руслу, могут накапливаться в других органах и системах, не достигая места предполагаемого действия – печени [49].

Наиболее распространенной группой ЛС, применяемых для лечения больных с ЛПП, являются препараты УДХК, обладающие цитопротективным, антиапоптотическим и иммуномодулирующим эффектами. Препараты УДХК положительно влияют на показатели цитолиза и холестаза, а также уменьшают выраженность стеатоза печени. Благодаря многообразию позитивных механизмов действия, препараты УДХК могут ускорить процесс разрешения ЛПП любого типа (табл. 2). Они применяются при всех клинических формах ЛПП и особенно эффективны при наличии холестаза. Назначение препаратов УДХК оправдано в качестве гепатопротекторов «прикрытия» при продолжающемся приеме ЛС [50]. Эффективность УДХК подтверждена обширной доказательной базой со степенью доказательности А–В. Препараты УДХК могут комбинироваться с любыми другими гепатопротекторами и глюкокортикоидами. При ЛПП препараты УДХК применяются в дозе 13–15 мг/кг массы тела в сутки в 1–3 приема длительно (3–6 месяцев и более). К недостаткам препаратов УДХК могут быть отнесены лишь отсутствие парентеральной формы и возможность преходящего послабления стула при больших суточных дозах [49].

Таблица 1. Критерий Roussel – Uclaf (RUCAM)*

Показатель	Балл
Время начала ЛПП (момент клинической или лабораторной манифестации)	0–2
Длительность ЛПП	2–3
Факторы риска	0–2
Ответ на повторное назначение ЛС	2–3
Исключение не связанного с ЛС ЛПП	3–2
Вероятность связи ЛПП с ЛС	0–2
Применение других препаратов	0–3

* Связь ЛС с поражением печени оценивается как высоко вероятная при сумме баллов более 8, как вероятная – при сумме баллов 6–8, как возможная – 3–5, маловероятная – 1–2 балла.

При адекватном лечении больных с ЛПП нормализация печеночных проб и гистологических изменений наступает, как правило, в течение нескольких недель или месяцев. В редких случаях, например, при применении изониазида, нитрофурантоина, амиодарона, метотрексата, диклофенака или рамиприла отмечается персистенция повышенного уровня печеночных ферментов спустя годы, что трактуется как хронический лекарственный гепатит. Это требует пролонгированной гепатопротекции, для которой используются сменяющие друг друга индивидуально подобранные курсы лечения гепатопротекторами (УДХК, S-аденозил-L-метионин, эссенциальные фосфолипиды, препараты силибинина и др.).

Прогноз при ЛПП

Неблагоприятный прогноз при ЛПП ассоциирован с острым гепатоцеллюлярным поражением и выраженной желтухой, при которых летальность составляет до 12%. Острая печеночная недостаточность при ЛПП чаще развивается у женщин, при выраженной гипербилирубинемии и цитолитическом варианте ЛПП. При развитии фульминантной печеночной недостаточности летальность составляет 30–50% [24].

В общей популяции лиц, принимавших любые ЛС, летальность или потребность в трансплантации печени при тяжелом ЛПП, при котором концентрация билирубина при отсутствии обструкции, а также уровень активности АЛТ превышают верхнюю границу нормы в 2 раза и более, составляет от 2,4 до 14,3% в зависимости от вида ЛС [51, 52].

В доступной литературе нам не удалось обнаружить работ, посвященных оценке прогноза ЛПП у беременных. Собствен-

ные клинические наблюдения за беременными с ЛПП свидетельствуют об отсутствии строгой корреляции между выраженностью изменений биохимических показателей поражения печени и клинической симптоматикой. В частности, у беременных отмечается значительно большая выраженность изменений результатов лабораторных тестов при менее выраженной клинической симптоматике. Клиника, которая у беременных чаще всего манифестирует желтухой, появляется уже при значительных изменениях функциональных проб печени, когда складываются условия для развития тяжелых осложнений беременности, таких как острая жировая печень беременных и др.

Безусловно, проблема ЛПП и других проявлений нежелательных реакций медикаментозной терапии должна широко обсуждаться на разных уровнях, в том числе с позиций оптимизации взаимодействия врача, пациента, фармацевтического работника, фармацевтических компаний и их представителей, заинтересованных министерств и ведомств. В рамках же данной статьи в качестве заключения хотелось бы отметить, что при назначении медикаментозной терапии, особенно длительной, при применении нескольких ЛС, препаратов, потенциально способных вызвать ЛПП, для обеспечения безопасности пациентов и собственной безопасности врача следует периодически оценивать состояние печеночных функций, уделяя особое внимание биохимическим критериям ЛПП. Срок наблюдения должен охватывать все время приема препарата и латентный период его возможного отсроченного эффекта. При этом кратность исследования активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубина и его фракций устанавливается индивидуально.

Таблица 2. Дифференцированная терапия ЛПП в зависимости от преобладающего механизма развития

Преобладающий механизм ЛПП	ГКС	УДХК	Силибинин	Адеметионин	Фосфолипиды	Пентоксифиллин
Прямой цитолитический	+	+	+/-	-	+/-	+
Прямой холестатический	-	+	-	+/-	-	-
Прямой смешанный	+/-	+	+/-	+/-	+/-	+/-
Токсическое действие метаболитов ЛС	-	+	+/-	+	+	-
Идиосинкразия	+	+	+/-	-	-	+/-
Иммуноаллергическое ЛПП	+	+	-	-	-	+

ЛИТЕРАТУРА

1. *Andrade R., Lucena M., Fernandes M.C. et al.* Drug-induced liver injuries analysis of 461 residences submitted to the Spanish registry a 10-years period // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 129. – P. 512–521.
2. *Chang C.Y., Schiano T.D.* Review article: drug hepatotoxicity // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2007. – Vol. 25, No. 10. – P. 1135–1151.
3. *Thiim M., Friedman L.S.* Hepatotoxicity of antibiotics and antifungals // *Clin. Liver Dis.* – 2003. – Vol. 7, No. 2. – P. 381–399.
4. *Бусееров А.О.* Лекарственные поражения печени // *РМЖ*. – 2001. – № 9. – С. 13–15.
5. *Larrey D.* Drug-induced liver disease // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 32 (suppl. 1). – P. 77–88.
6. *Buratti S., Lavine J.E.* Drugs and the liver: advances in metabolism, toxicity, and therapeutics // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2002. – Vol. 14. – P. 601–607.
7. *Teschke R., Schmidt-Taenzer W., Wolff A.* Spontaneous reports of assumed herbal hepatotoxicity by black cohosh: is the liver–unspecific Naranjo scale precise enough to ascertain causality? // *Pharmacoepidemiology and drug safety*. – 2011. – Vol. 20, No. 6. – P. 567–582.
8. *Хазанов А.И., Румянцев О.Н., Калинин А.В. и др.* Особенности лекарственных и вирусно-лекарственных поражений печени // *Кремлевская медицина*. – 2000. – № 1. – С. 44–47.
9. *Lewis J.H.* Drug-induced liver disease // *Med. Clin. North Am.* – 2000. – Vol. 84. – P. 1275–1311.
10. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевания печени и желчных путей. – М., 1999.
11. *Lee W.M., Senior J.R.* // *Toxicol. Pathol.* – 2005. – Vol. 33, No. 1. – P. 155–164.
12. *Dossing M., Sonne J.* Drug-induced hepatic disorders. Incidence, management and avoidance // *Drug Saf.* – 1993. – Vol. 9. – P. 441–449.
13. *International Consensus Meeting Criteria of drug-induced liver disorders* // *J. Hepatol.* 1990. – Vol. 11. – P. 272–276.
14. *Larrey D., Pageaux G.P.* Genetic predisposition to drug-induced hepatotoxicity // *J. Hepatol.* – 1997. – Vol. 26 (suppl. 2). – P. 12–21.
15. *Zhang W., Parentau H., Greenly R.L. et al.* Effect of protein-calorie malnutrition on cytochromes P450 and glutathione S-transferase // *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* – 1999. – Vol. 24. – P. 141–147.
16. *Teschke R.* [Drug-induced liver diseases]. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. – 2002. – Bd 40, Nr 5. – 305–326.
17. *Lucena M.I., Andrade R.J., Martinez C. et al.* Glutathione S-transferase m1 and t1 null genotypes increase susceptibility to idiosyncratic drug-induced liver injury // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 48, No. 2. – P. 588–596.
18. *Lucena M.I., Andrade R.J., Kaplowitz N. et al.* Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 49, No. 6. – P. 2001–2009.
19. *Andrade R.J., Lucena M.I., Alonso A. et al.* HLA class II genotype influences the type of liver injury in drug-induced idiosyncratic liver disease // *Hepatology*. – 2004. – Vol. 39, No. 6. – P. 1603–1612.
20. *Day C.P.* NASH-related liver failure: one hit too many? // *Am. Journ. of gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97, No. 8. – P. 1872–1874.
21. *Adukauskiene D., Dockiene I., Naginiene R. et al.* Acute liver failure in Lithuania // *Medicina*. – 2008. – Vol. 44, No. 7. – P. 536–540.
22. *Marschall H.U., Wagner M., Zollner G. et al.* Clinical hepatotoxicity. Regulation and treatment with inducers of transport and cofactors // *Molecular pharmacology*. – 2007. – Vol. 4, No. 6. – P. 895–910.
23. *Zimmerman H.J.* Drug-induced liver disease // *Clin. Liver Dis.* – 2000. – Vol. 4, No. 1. – P. 73–96.
24. *Beninchoi C.* Criteria of drug-induced liver disorder. Report of an international consensus meeting // *J. Hepatol.* – 1990. – Vol. 9. – P. 272–276.
25. *Andrade R., Lucena M., Kaplowitz N. et al.* Outcome of acute idiosyncratic drug induced liver injury // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 44. – P. 1581–1588.
26. *Andrade R.J., Agundez J.A., Lucena M.I. et al.* Pharmacogenomics in drug induced liver injury // *Curr. Drug Metab.* – 2009. – Vol. 10, No. 9. – P. 956–970.
27. *Lucena M.I., Garcia-Martin E., Andrade R.J. et al.* Mitochondrial superoxide dismutase and glutathione peroxidase in idiosyncratic drug-induced liver injury // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 52, No. 1. – P. 303–312.
28. *Bjornsson E., Jerlstad P., Bergqvist A. et al.* Fulminant drug-induced hepatic failure leading to death or liver transplantation in Sweden // *Scand. Journ. of gastroenterol.* – 2005. – Vol. 40, No. 9. – P. 1095–1101.
29. *Ostapowicz G., Fontana R.J., Schiodt F.V. et al.* Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States // *Ann. of internal medicine*. – 2002. – Vol. 137, No. 12. – P. 947–954.
30. *Wu S.S., Chao C.S., Vargas J.H. et al.* Isoniazid-related hepatic failure in children: a survey of liver transplantation centers // *Transplantation*. – 2007. – Vol. 84, No. 2. – P. 173–179.
31. *Lucena M.I., Kaplowitz N., Hallal H. et al.* Recurrent Drug-Induced Liver Injury (DILI) with different drugs in the Spanish Registry: The dilemma of the relationship to autoimmune hepatitis // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 55, No. 4. – P. 820–827.
32. *Liu Z.X., Kaplowitz N.* Immune-mediated drug-induced liver disease // *Clin. Liver Dis.* – 2002. – Vol. 6. – P. 467–486.
33. *Farrell G.C.* Drugs and steatohepatitis // *Semin. Liver Dis.* – 2002. – Vol. 22. – P. 185–194.
34. *Grieco A., Forgione A., Miele L. et al.* // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2005. – Vol. 9, No. 5. – P. 261–263.
35. *Navarro V.J., Senior J.R.* // *New Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 731–739.
36. *Mart A.L., Del Olmo J.A., Tosca J. et al.* // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2005. – Vol. 97, No. 4. – P. 258–265.
37. *Kaplowitz N.* Drug induced hepatitis // *Chronic hepatitis: metabolic, cholestatic, viral and autoimmune*. Eds. M. Diel, N. Hayashi, M.P. Manns, T. Samerbruth. Dordrecht. Springer, 2007. – P. 32–42.
38. *Хазанов А.И.* Острый лекарственный гепатит. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение // Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. – М., 2007. – С. 416–420.
39. *Васильев А.П., Ивлев А.С., Румянцев О.Н. и др.* Клиническая симптоматика острых лекарственных гепатитов // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 1993. – Т. 3, № 2. – С. 56–62.
40. *Aithal P.G., Day C.P.* The natural history of histologically proved drug induced liver disease // *Gut*. – 1999. – Vol. 44, No. 5. – P. 731–735.
41. *Andreo P.H., Retoldini T., Nagio F. et al.* Drug-induced hepatitis: diagnosis, clinical syndromes and treatment // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1999. – Vol. 329. – P. 862–872.
42. *Andrade R.J., Lucena M.I., Fernandez M.C. et al.* Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the panish registry over a 10-year period // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 129, No. 2. – P. 512–521.
43. *Zimmerman H., Yeviqah J.H.* Drug induced cholestasis // *Baillieres Clin. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 2. – P. 423–452.
44. *Chitturi S., Farrell G.C.* Drug-induced cholestasis // *Semin. Gastrointest. Dis.* – 2001. – Vol. 122. – P. 113–124.
45. *Genesse C., Finelli L., Parkin W. et al.* Ceftriaxone-associated biliary complications of treatment of suspected disseminated Lyme disease // *JAMA*. – 1993. – Vol. 269. – P. 979–983.
46. *Michielsen P.P., Fierens H., Van Maercke Y.M.* Drug-induced gallbladder disease. Incidence, aetiology and management // *Drug Saf.* – 1992. – Vol. 7. – P. 32–45.
47. *Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J. et al.* Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury // *Clinical pharmacology and therapeutics*. – 2011. – Vol. 89, No. 6. – P. 806–815.
48. *Новиков В.Е., Климкина Е.И.* Фармакология гепатопротекторов // *Обзор клин. фармакол. лекарственной терапии*. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 2–20.
49. *Морозов С.В., Кучерявый Ю.А.* Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования: Пособие для врачей. – М., 2011. – 28 с.
50. *Садовникова И.В., Садовникова В.В.* Клинико-экспериментальное обоснование урсанотерапии при токсическом медикаментозном гепатите // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2007. – Т. 1, № 17. – С. 69.
51. *Bjornsson E., Olsson R.* Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 42, No. 2. – P. 481–489.
52. *Chalasani N., Fontana R.J., Bonkovsky H.L. et al.* Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 135, No. 6. – P. 1924–1934.