

А.Г. Мусин, Е.Е. Константинова, Ф.С. Мусина, Э.Г. Муталова,
В.З. Галимзянов, И.М. Насибуллин, Ф.Б. Гибадуллина

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

В обзоре освещаются побочные эффекты лекарственной терапии. Описаны виды медикаментозных поражений печени при лечении заболеваний с использованием различных групп лекарственных препаратов. Объясняется их токсическое действие на клетки печени. Показаны биохимические процессы, происходящие при этом в печени, и различные осложнения лекарственной терапии.

Ключевые слова: печень, гепатотоксичность, биотрансформация ксенобиотиков.

A.G. Musin, E.E. Konstantinova, F.S. Musina, E.G. Mutalova,
V.Z. Galimzyanov, I.M. Nasibullin, F.B. Gibadullina

DRUG-INDUCED LIVER LESIONS

Side effects of medicinal therapy are covered in this review. Types of drug-induced liver damages at treatment of diseases with the use of various groups of medicines are described. Their toxic effect on cells of a liver is explained. The biochemical processes occurring in a liver and various complications of medicinal therapy are shown.

Key words: liver, liver toxicity, biotransformation of xenobiotics.

В последнее время во всех странах отмечается увеличение количества побочных эффектов лекарственной терапии и осложнений, среди которых значительную часть составляют медикаментозные поражения печени (МПП) [9]. В большей степени это связано с доступностью лекарств населению, усиленной рекламной деятельностью производителей лекарственных препаратов (ЛП). В результате этого отмечается увеличение количества МПП. Наиболее часто МПП наблюдаются при применении гормональных контрацептивов, анаболических стероидов, антибактериальных препаратов, таких как амоксициллин/клавуланат, цефтриаксон, кларитромицин, азитромицин, тетрациклины, аминосалицилаты и фторхинолоны, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (парацетамол и диклофенак), системных противогрибковых и противотуберкулезных препаратов [13,14,20,29,30]. Имеются примеры развития МПП при применении растительных препаратов, таких как солодка, мята болотная, шлемник, китайских, индийских и тайских растительных препаратов, применяемых для снижения веса и «очищения» организма [29]. Предполагается, что частота выявления МПП как минимум 1 случай на 1000 пролеченных пациентов и доходит до 10% всех побочных реакций лекарственных препаратов [9, 21]. Но, возможно, истинная частота МПП значительно выше. Известно, что до 40% всех случаев выявленного гепатита обусловлены лекарственными препаратами, а у больных в возрасте старше 40 лет около 50% всех случаев гепатита оказываются ле-

карственно-индуцированными [4]. Большая часть не уточненных по этиологии гепатитов и циррозов печени вызвана применением медикаментов.

Факторы, приводящие к развитию МПП, достаточно разнообразны [8,15,18,23, 24]. Среди них можно назвать: потенциальную гепатотоксичность ЛП, применяемую дозу ЛП, полипрагмазию (установлено, что при приеме более 6 ЛП вероятность развития МПП достигает 80%), нерациональное сочетание ЛП, являющееся причиной МПП у 35% больных, генетическая предрасположенность к МПП, связанная с активностью ферментов печени, метаболизирующих ЛП, пол и возраст больных. Доказано, что чаще МПП развиваются у женщин, особенно в период беременности, у лиц старше 50 лет в связи с замедлением у них скорости выведения ЛП по причине снижения кровотока в печени и активности инактивирующих ЛП ферментов. Выявляются некоторые особенности течения МПП у разных групп больных. Например, у молодых пациентов печень более чувствительна к парацетамолу и аспирину, а у женщин более старшей группы – к НПВП, у лиц пожилого возраста – к антибиотикам, уросептикам и противотуберкулезным препаратам. Большое значение для развития МПП имеют патология печени [6]: стеатоз, наследственные гепатозы, поражение печени гепатотропными вирусами (вирусами гепатитов В, С, цитомегаловирусом, вирусами Эпштейна – Барра, простого герпеса и т.д.), наличие печеночной недостаточности или холестаза, способствующих накоплению ЛП и их метаболитов в печени,

тяжелые заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем и почек, сопровождающиеся выраженным нарушением функций пораженных органов. Не меньшее значение имеют перенесенная кардиохирургическая операция с искусственным кровообращением, способствующая ишемизации ткани печени, употребление алкоголя, недостаточное поступление с питанием животных белков, особенно сочетающееся с гипоальбуминемией, при которой меняется кинетика ЛП, что имеет особое значение для людей, злоупотребляющих алкоголем, придерживающихся различных диет ограничительного характера или строго соблюдающих религиозные посты.

По результатам опубликованных работ [26,33] можно выделить 4 основных механизма повреждающего действия ЛП на печень: прямое токсическое действие ЛП на гепатоциты, токсическое действие метаболитов ЛП, иммуноаллергическое поражение печени и идиосинкразия. Прямой гепатотоксический эффект ЛП связан с их дозой, поэтому их негативное воздействие чаще предсказуемо. Патогенетически прямые гепатотоксические реакции развиваются по цитолитическому, холестатическому или смешанному вариантам с соответствующими клиническими проявлениями. Например, цитолитическим эффектом обладают статины, цитостатики, антибактериальные препараты (особенно противотуберкулезные), НПВП, антиаритмические средства I класса. Холестатический эффект наиболее часто выявляется при приеме фибратов, антидепрессантов, пероральных контрацептивов, цефалоспоринов, анаболических стероидов, противосудорожных препаратов. Смешанные формы прямых гепатотоксических реакций отмечены при применении НПВП, аспирина, никотиновой кислоты, сульфаниламидов, хинидина, аллопуринола, противоопухолевых препаратов. Предложены следующие варианты прямых гепатотоксических эффектов ЛП на основании стандартных биохимических критериев [18]:

- Цитолитический вариант, для которого характерны показатели $АЛТ \geq 5N$, $АЛТ/ЩФ \geq 5$; 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 – $АЛТ \geq 2N$, $ЩФ \geq 2N$, $5 \leq АЛТ/ЩФ \leq 2$; повышение ГГТП, холестерина, билирубина (преимущественно прямой фракции), а также признаки мезенхимально-воспалительного синдрома (повышение СОЭ, СРБ, γ -глобулинов).

В развитии поражений печени, связанных с токсическим действием метаболитов ЛП, играет роль снижение активности ферментных систем гепатоцита (глутатионовой системы, активности цитохрома Р450, оксидантной активности микросомальной фракции и др.). При этом нарушаются детоксикационная и белоксинтетическая функции печени, повреждаются клеточные и субклеточные мембраны в связи со снижением их резистентности.

При идиосинкразии имеется генетически детерминированная непереносимость ЛП, обусловленная развитием иммуноопосредованных воспалительных реакций печени на ЛП или образованием высокотоксичных метаболитов ЛП в процессе биотрансформации [10,11,25]. В исследованиях авторов [12,27] показано, что 13-17% случаев острой печеночной недостаточности, развившейся в общей популяции, связаны с идиосинкразией на ЛП. В случае тяжелой идиосинкразии уровень летальности может достигать 80% [32].

Имуноаллергические МПП проявляются поражением печени за счет аллергических реакций на ЛП по типу гиперчувствительности замедленного типа. При этом выявляется гранулематозное поражение печени в сочетании с системными проявлениями, которое обычно развивается через 2-4 недели после лечения НПВП и противосудорожными препаратами. Клинические проявления иммуноаллергических МПП могут быть представлены от умеренно активных до высокоактивных форм острого гепатита, с выраженной желтухой, артритом, васкулитом, эозинофилией и гемолизом. Процесс может приобрести аутоиммунный характер с образованием антиядерных и антимицросомальных антител, т.е. аутоиммунный вариант лекарственного гепатита, при котором после отмены воспалительный процесс в печени постепенно исчезает ЛП [22].

Значительное количество механизмов МПП обуславливает разнообразие их клинических вариантов (гепатопатий) [4]. Лекарственный стеатоз печени развивается при приеме амiodарона, синтетических эстрогенов, антагонистов кальция, противомалярийных препаратов, тетрациклинов, НПВП, глюкокортикоидов, противоопухолевых антибио-

тиков. Лекарственный стеатоз печени может проявляться как бессимптомным повышением трансаминаз, так и острой жировой дистрофией печени, которая развивается в 2-6% случаев.

Лекарственный стеатогепатит встречается реже, обычно он развивается на фоне длительной (более 6 месяцев) фармакотерапии (глюкокортикостероиды, амиодарон, эстрогены, ацетилсалициловая кислота, триметоприм/сульфаметоксазол, антагонисты кальция, аминохинолоны) у предрасположенных к нему лиц (больных диабетом, ожирением или гипертриглицеридемией) и связан с кумуляцией ЛС. Именно этот эффект обуславливает возможность прогрессирования лекарственно-стеатогепатита даже после отмены ЛП [16]. Исходом лекарственного стеатогепатита может быть цирроз печени, в редких случаях, преимущественно на фоне мелкокапельной жировой дистрофии, развивается фульминантный гепатит.

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 особенностями являются, во-первых, развитие фульминантной печеночной недостаточности (описана при применении более 40 ЛС, включая парацетамол, кетопрофен, нимесулид и кларитромицин), 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) и могут 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.

К ЛС, вызывающим развитие фиброза печени, в первую очередь относятся цитостатики (метотрексат). Фиброзная ткань откладывается преимущественно в перисинусоидальных пространствах, вызывая нарушение

кровотока в синусоидах и в значительно меньшей степени нарушение функции гепатоцитов. Клиническим проявлением такого типа МПП является так называемая нецирротическая портальная гипертензия, все чаще встречающаяся в клинической практике.

Наиболее распространенным (или, скорее, чаще диагностируемым) вариантом МПП является лекарственный гепатит. Описаны следующие клинические формы лекарственно-индуцированного гепатита [19]:

- Лекарственный гепатит, характеризующийся изолированным повышением уровня сывороточных трансаминаз (противотуберкулезные препараты, допегит, амиодарон, статины и др.).

- Острый гепатит с желтухой.

- Псевдохирургическая форма острого гепатита (боли в животе, лихорадка, желтуха, увеличенный желчный пузырь с утолщенными отечными стенками), чаще встречающаяся при применении цитостатиков, антидепрессантов, антиаритмических препаратов.

- Тяжелые формы острого гепатита с печеночной недостаточностью.

- Хронический лекарственный гепатит.

Острый лекарственный гепатит составляет до 28% всех побочных эффектов ЛС [3]. Он может сформироваться при использовании любых ЛС – противотуберкулезных препаратов, аминогликозидов, андрогенов, 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 (отсроченная манифестация). Он не зависит от дозы ЛС, а его клиника неотличима от острого вирусного гепатита. Безжелтушный период неспецифичен, характеризуется астенией, анорексией, тошнотой, адинамией, зудом кожи, артралгиями, повышением температуры. Позже могут возникнуть желтуха, потемнение мочи, увеличение печени в размерах и ее болезненность. При отмене препарата, вызвавшего гепатит, симптомы постепенно исчезают. Однако при тяжелых реакциях клиника и даже летальные исходы могут наблюдаться после отмены ЛС.

Хронический лекарственный гепатит развивается при длительном приеме ЛС, особенно на фоне уже имеющейся печеночной дисфункции. Он напоминает аутоиммунный гепатит, в некоторых случаях возможно обнаружение аутоантител, что создает необходимость дифференциального диагноза с аутоиммунным вариантом МПП и аутоиммунным

гепатитом. Отмена ЛС, предположительно вызвавшего хронический лекарственный гепатит, как правило, сопровождается улучшением состояния больного. К препаратам, способным вызвать данный тип МПП, относятся длительно принимаемые статины, фибраты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и ангиотензина II, а также ацетилсалициловая кислота, антибиотики, сульфаниламиды, нитрофураны, транквилизаторы, антидепрессанты и туберкулостатики [9].

Лекарственно-индуцированный холестаз обычно ассоциируется с эстрогенами, анаболическими стероидами, антибиотиками (цефтриаксон, макролиды, пенициллины, фторхинолоны, амоксициллин/клавуланат), НПВП (диклофенак, нимесулид, ибупрофен и др.), сартанами, статинами, глюкокортикостероидами, каптоприлом, сульфаниламидами, антисекреторными препаратами, 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».

Выделяют три основных механизма развития лекарственно-индуцированного холестаза:

- Холестаз, обусловленный обструкцией мелких (холангиолит) или междолевых (холангит) протоков, может протекать остро и саморазрешаться после отмены ЛС или же принимает затяжное течение, которое приводит к вторичному билиарному циррозу.

- Холестаз, связанный с нарушением гепатоцеллюлярной секреции желчи (холестатический гепатит).

- Холестаз, вызванный внепеченочной обструкцией (лекарственно-индуцированный склерозирующий холангит).

В ряде случаев, говоря о механизмах развития лекарственно-индуцированного холестаза, выделяют также воспалительный (аллопуринол, амитриптилин, азатиоприн, каптоприл, карбамазепин) и застойный холестазы (анаболические стероиды, андрогены, эстрогены, пероральные контрацептивы, фенитоин). Лекарственно-индуцированный билиарный сладж обычно развивается на фоне применения цефалоспоринов (цефтриаксон, цефтазидим) и НПВП. Он 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. Есть сообщения о способности циклоспорина, антикоагулянтов, наркотических и антихолинергических средств вызывать желчно-каменную болезнь через стадию билиарного сладжа.

К сожалению, специфичные методы диагностики МПП на сегодняшний день 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 МПП особенно большое значение имеют детально изученные данные анамнеза: перенесенные заболевания, перечень всех принимаемых ЛС, изучение их состава, особенностей фармакокинетики, совместимости, длительности приема и дозы, реакции на прием этого и других ЛС в прошлом, наличие факторов риска МЛПП. Тщательно изучаются хронология возникновения МПП, регресс клинической симптоматики после отмены лечения, рецидив после повторного применения препарата.

Лекарственную этиологию при отсутствии другой возможной причины 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 МПП с уровнем доказательности 2b (описательные/ретроспективные когортные исследования) могут быть отнесены (при исключении иных причин) следующие [18]:

- 5-кратное и более превышение верхней границы нормы АЛТ.

- 3-кратное и более превышение верхней границы нормы АЛТ при одновременном двукратном и более повышении концентрации билирубина.

- 2-кратное и более превышение верхней границы нормы ЩФ (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 МПП (исключение составляют

хронические поражения печени, связанные с метотрексатом, фиброз печени и узловатая регенераторная гиперплазия). От среднего значения и осуществляется расчет прироста (5-кратный для изолированного повышения АЛТ, 2-кратные – для ЩФ и для прироста билирубина при его сочетании с 3-кратным приростом АЛТ). Для определения связи ЛС или БАДа с МПП используются также валидированные критерии Roussel — Uclaf (RUCAM) [7], при которых связь ЛС с поражением печени оценивается как высоковероятная при сумме баллов > 8, как вероятная при сумме баллов 6-8, как возможная при сумме 3-5, маловероятная – при сумме 1-2 балла (см. таблицу).

Таблица

Критерии Roussel-Uclaf (RUCAM)	
Показатель	Баллы
Время начала МПП (момент клинической или лабораторной манифестаций)	0-2
Длительность МПП	2-3
Факторы риска	0-2
Ответ на повторное назначение ЛС	2-3
Исключение МПП, не связанного с ЛС	3-2
Вероятность связи МПП с ЛП	0-2
Применение других препаратов	0-3

Данные многочисленных исследований позволяют утверждать, что одним из основных биохимических процессов, определяющих индивидуальный ответ организма на воздействие ксенобиотиков, в том числе и лекарственных веществ, является биотрансформация с преимущественным участием многочисленного семейства цитохромов P450, ферментов конъюгации и транспортных белков. Всю последовательность реакций по детоксикации ксенобиотиков можно разделить на 2 основные фазы:

- I фаза биотрансформации ксенобиотиков- химическая модификация, связанная с приданием токсическим соединениям гидрофильных свойств, которые облегчают их растворение. К ферментам I фазы биотрансформации относят цитохромы P450, флавинодержащие монооксигеназы, эстеразы, амидазы, альдегиддегидрогеназы и др., которые участвуют в реакциях окисления и восстановления, а также гидролиза молекул ксенобиотика [17].

- II фаза биотрансформации ксенобиотиков- ковалентная конъюгация, ведущая к образованию транспортных форм ксенобиотиков и способствующая их выведению из организма. Ко II фазе метаболизма принадлежат ферменты конъюгации: глутатион S-трансферазы (GST), конъюгирующие главным образом электрофильные соединения с глутатионом, УДФ-глюкуронозилтрансферазы (UDPGT), катализирующие реакции конъюгации молекул ксенобиотика или его метаболита с глюкуроновой кислотой, N-ацетил-(NAT) и сульфо-(ST)-трансферазы, эпоксидгидролазы (EPHX), гидролизующие эпоксиды и др. [28].

Функционирование системы биотрансформации ксенобиотиков осуществляется за счет работы более чем 200 различных ферментов. Конкретному индивидууму свойственна уникальная конфигурация разновидностей каждого из генов, ответственных за синтез ферментов биотрансформации, и, соответственно, имеет место уникальная реакция каждого человека на повреждающие химические факторы внешней среды [2].

Равновесие в работе ферментов I и II фаз метаболизма ксенобиотиков является необходимым условием для обеспечения эффективности детоксикации и элиминации ксенобиотиков. Риск развития заболеваний от воздействия веществ токсического и аллергенного действия связан с высокой активностью множественных форм цитохромов P450 в сочетании с низкой активностью ферментов II фазы биотрансформации и приводит к увеличению риска развития интоксикаций, иммунопатологических процессов и формированию профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний. Исследования, посвященные изучению роли генетико-биохимической полиморфной цитохром P450-зависимой монооксигеназной системы в механизмах развития токсических гепатитов, носят ограниченный характер и требуют продолжения для разработки патогенетически обоснованной системы лечебно-профилактических мероприятий [1,5].

Сведения об авторах статьи:

Мусин Артур Гумарович – аспирант кафедры госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, ул. Ленина, 3.

Константинова Елена Евгеньевна – участковый терапевт поликлиники №1 ГКБ № 13. Адрес: 450113, г. Уфа, ул. Сельско-Богородская, 47/1.

Мусина Флариса Сабирьяновна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, ул. Ленина, 3.

Муталова Эльвира Газизовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, ул. Ленина, 3.

Галимзянов Виталий Захитович – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347) 272-73-50.

Насибуллин Ильдар Марсович – к.м.н., докторант кафедры урологии с курсом ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347) 272-73-50.
Гибадуллина Фирюза Булатовна – к.м.н., доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузьмина, Л.П. Российская энциклопедия по медицине труда/ под ред. Н.Ф. Измерова.-М.:ОАО "Изд-во Медицина", 2006. – 376 с.
2. Кулес, В.Г., Грачев С.В. [и др.]. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: рук-во для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 304 с.
3. 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.
4. Шерлок, Ш., Дули, Дж. Заболевания печени и желчных путей. – М., 1999.
5. Измеров, Н.Ф., Кузьмина, Л.П., Коляскина, М.М., Безрукавникова Л.М. [и др.]. Полиморфизм генов системы биотрансформации ксенобиотиков у больных профессиональными аллергическими дерматозами //Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – №7. – С.40-45.
6. Adukauskienė D., Dockienė I., Naginiene R. et al. Acute liver failure in Lithuania // *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. – 2008. – Vol. 44, № 7. – P. 536-40.
7. 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 Jun. – Vol. 89, № 6. – P. 806-15.
8. 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 (Baltimore, Md)*. – 2004 Jun. – Vol. 39, № 6. – P. 1603-12.
9. Andrade R., Lucena M., Fernandes M.C. et al. Drug-induced liver injury analysis of 461 residences submitted to the Spanish registry a 10-years period // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 129. – P. 512-521.
10. Andrade R., Lucena M., Kaplowitz N., Pachkova K. Outcome of acute idiosyncratic drug induced liver injury // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 44. – P. 1581-1588.
11. Andrade R.J., Agundez J.A., Lucena M.I. et al. Pharmacogenomics in drug induced liver injury // *Curr Drug Metab.* – 2009 Nov. – Vol. 10, № 9. – P. 956-70.
12. Bjornsson E., Jerlstad P., Bergqvist A., Olsson R. Fulminant drug-induced hepatic failure leading to death or liver transplantation in Sweden // *Scandinavian journal of gastroenterology*. – 2005 Sep. – Vol. 40, № 9. – P. 1095-101.
13. Buratti S., Lavine J.E. Drugs and the liver: advances in metabolism, toxicity, and therapeutics // *Curr Opin Pediatr.* – 2002. – Vol. 14. – P. 601-7.
14. Chang C.Y., Schiano T.D. Review article: drug hepatotoxicity // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2007 May 15. – Vol. 25, № 10. – P. 1135-51.
15. Day C.P. NASH-related liver failure: one hit too many? // *The American journal of gastroenterology*. – 2002. – Vol. 97, № 8. – P. 1872-4.
16. Farrell G.C. Drugs and steatohepatitis // *Semin Liver Dis.* – 2002. – 22. – P. 185-94.
17. Gonzalez D.H., Bonnard G., Grienenberger J.-M. A gene involved in the biogenesis of c-type cytochromes is co-transcribed with a ribosomal protein gene in wheat mitochondria // *Curr. Genet.* – 1993; 21: 248-255.
18. International Consensus Meeting Criteria of drug-induced liver disorders // *J. Hepatol.* – 1990. – Vol. 11. – P. 272-276.
19. 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.
20. Larrey D. Drug-induced liver disease // *J.Hepatol.* – 2000. – Vol. 32 (suppl.1). – P. 77-88.
21. Lewis J.H. Drug-induced liver disease // *Med Clin North Am.* – 2000. – Vol. 84. – P. 1275-311.
22. Liu Z.X., Kaplowitz N. Immune-mediated drug-induced liver disease // *Clin Liver Dis.* – 2002. – Vol. 6. – P. 467-86.
23. 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 (Baltimore, Md)*. – 2008 Aug. – Vol. 48, № 2. – P. 588-96.
24. 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 (Baltimore, Md)*. – 2009 Jun. – Vol. 49, № 6. – P. 2001-9.
25. Lucena M.I., Garcia-Martin E., Andrade R.J. et al. Mitochondrial superoxide dismutase and glutathione peroxidase in idiosyncratic drug-induced liver injury // *Hepatology (Baltimore, Md)*. – 2010 Jul. – Vol. 52, № 1. – P. 303-12.
26. Marschall H.U., Wagner M., Zollner G., Trauner M. Clinical hepatotoxicity. Regulation and treatment with inducers of transport and cofactors // *Molecular pharmaceutics*. – 2007 Nov-Dec. – Vol. 4, № 6. – P. 895-910.
27. 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 // *Annals of internal medicine*. – 2002 Dec 17. – Vol. 137, № 12. – P. 947-54.
28. Sipes I.G., Gandolfi A.J. Biotransformation of toxicants. Casarett and Doull's toxicology. N.-Y.: Macmillan Publishing Company. – 1986. – P. 99-173.
29. 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 Jun. – Vol. 20, № 6. – P. 567-82.
30. Thiim M., Friedman L.S. Hepatotoxicity of antibiotics and antifungals // *Clin Liver Dis.* – 2003 May. – Vol. 7, № 2. – P. 381-99.
31. Westphal G.A., Reich K., Schulz T.G. et al. N-acetyltransferase 1 and 2 polymorphisms in para-substituted arylamine-induced contact allergy // *Br. J. Dermatol.* – 2000; 142: 1121-1127.
32. 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 Jul 27. – Vol. 84, № 2. – P. 173-9.
33. Zimmerman H.J. Drug-induced liver disease // *Clin Liver Dis.* – 2000 Feb. – Vol. 4, № 1. – P. 73-96.