

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ГЕПАТИТА У ДЕТЕЙ, ВЫЗВАННОГО ПРИЕМОМ ДЕПАКИНА

Подымова С.Д.¹, Садовникова И.В.²

¹ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

²ГОУ ВПО НижГМА Росздрава

Подымова Светлана Дмитриевна
119992, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1
Тел.: 8 (495) 248 3777

РЕЗЮМЕ

У 42 детей, больных эпилепсией, получавших лечение противосудорожным препаратом депакин определяли показатели функции печени и их взаимосвязи между собой и с изменениями в иммунном статусе. Результаты исследований свидетельствуют о формировании лекарственного гепатита с холестатическим синдромом на фоне длительного приема депакина. Метаболическая дезадаптация обусловлена активацией гликолиза в условиях дефицита кислорода в тканях.

Ключевые слова: лекарственный гепатит; педиатрия; патогенез.

SUMMARY

42 children with epilepsy received treatment by depakin drug. We defined the factors of lipid exchange processes of liver and their correlation between itself and with changes in immune status. The results of the studies indicated shaping the medical hepatitis with cholestatic syndrome on background of the long acceptance of depakin. Metabolic desadaptation was conditioned by glycolis activation in the condition of the oxygen deficit in tissue.

Keywords: medical hepatitis, pediatrics, pathogenesis.

ВВЕДЕНИЕ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В последние годы значение лекарственных гепатитов [ЛГ] значительно возросло. Спектр гепатотоксического действия лекарств характеризуется значительной широтой: от субклинических форм до фульминантного гепатита. Отмечается, что лекарственные поражения печени могут вызвать примерно 1000 препаратов, более 200 из которых потенциально гепатотоксичны. К хроническому лекарственному гепатиту могут приводить такие препараты, как метилдофа, изониазид, метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид, амиодарон, дилтиазем, инфедипин, анаболические и андрогенные стероиды, аминазин, галоперидол и другие [1; 2]. Большинство лекарств подвергается биотрансформации в печени, в связи с чем она становится одним из главных органов-мишеней, подверженных токсическому воздействию многочисленных эндо- и экзогенных веществ [1; 4]. В связи с этим

особую значимость приобретают лекарственные гепатиты, клиника и патогенез которых остаются недостаточно изученными в настоящее время, особенно в детском возрасте [3; 5].

Цель исследования — изучение особенностей нарушений липидного обмена, перекисных процессов, детоксицирующей функции печени и их взаимосвязей между собой и с изменениями в иммунном статусе для совершенствования патогенетической терапии лекарственных гепатитов у детей.

Функциональное состояние печени оценивали по ряду биохимических показателей: определение общего белка и белковых фракций методом электрофореза на бумаге, аланин- и аспартатаминотрансфераз, тимоловой пробы, уровня билирубина и его фракций по Иендрашику, активности щелочной фосфатазы (ЩФ); состояние липидного обмена — по содержанию общего холестерина, уровню

липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП), триглицеридов (ТГ), в сыворотке крови. Выраженность эндогенной интоксикации оценивали с помощью комплекса показателей, характеризующих среднемолекулярный пул веществ. В эритроцитах, плазме и моче определяли вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) методом М. Я. Малаховой и олигопептиды (ОП) по методу Лоури с последующим вычислением соответствующих индексов токсемии. Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по содержанию диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МД). Потенциальную способность к ПОЛ регистрировали путем измерения уровня хемилуминесценции (ХЛ) по методу Е. И. Кузьминой (1985). Степень биохимической детоксикации определяли по активности ферментов I и II фаз биотрансформации по данным активности монооксигеназной (исследование антипиринового теста) и глутатионовой редокс-систем. В том числе для характеристики второй фазы биотрансформации и антиоксидантной ферментативной активности исследовали уровень глутатион-S-трансферазы (Г-S-T) эритроцитов и плазмы, глутатионпероксидазы (ГП) и глутатионредуктазы (ГР) эритроцитов. Состояние иммунной системы оценивали по количественному содержанию Т- и В-лимфоцитов в периферической крови методом розеткообразования, иммуноглобулинов G, A, M — методом простой радиальной иммунодиффузии в геле, циркулирующих иммунных комплексов, нейтрофильных фагоцитов с определением их функциональной способности в НСТ-тесте по реакции спонтанного восстановления нитросинего тетразола.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведены клинические обследования детей, больных эпилепсией, получавших лечение противосудорожным препаратом депакин, наиболее часто используемым в настоящее время в практике детской неврологии.

Среди больных преобладали дети в возрасте 7–14 лет (58%), в дошкольном возрасте чаще наблюдалось поражение печени у детей до 3 лет в 28% случаев против 20% — у детей от 3 до 7 лет.

Из 42 обследованных детей минимальная активность процесса в печени выявлена у 38, у 2 зарегистрирована высокая активность заболевания и у 2 — неактивная фаза. Для большинства больных характерно неблагоприятное течение заболевания (95%), а именно: рецидивирующее — 55%, непрерывно-рецидивирующее — у 30%, прогрессирующее — у 10% больных. У 5% обследованных детей наблюдали стабильное течение патологического процесса с минимальной активностью.

Эпилепсия с давностью заболевания до 1 года выявлена у 10 больных (24±10%), до 2 лет — у 12 детей (29±10%), до 5 лет (24±10%), до 10 лет — у 10 (24±10%).

Среди сопутствующих хронических заболеваний пищеварительной системы преобладала патология гастродуоденальной зоны (гастрит, гастродуоденит). В 29% случаев отмечены изменения поджелудочной железы в виде реактивного панкреатита, у 10% больных выявлен также дисбиocenоз кишечника, обусловленный дефицитом бифидобактерий.

В клинической картине лекарственно-го гепатита (ЛГ) преобладали проявления диспептического и болевого синдромов. Внепеченочные знаки в виде сосудистых «звездочек» обнаружены в 29% наблюдений, пальмарной эритемы — в 19% случаев. Ведущим клиническим симптомом была гепатомегалия у всех больных. Увеличение вертикальных размеров печени по Курлову до 13,0–10,0–8,0 см с выступанием из-под края реберной дуги по правой средней ключичной линии до 3,5 см отмечали более, чем у ¼ детей. Значительная гепатомегалия с увеличением размеров печени по Курлову до 16,0–12,0–10,0 см и пальпацией ее края на 4–6 см ниже реберной дуги встречались в 10% наблюдений, что значительно превышало возрастные нормативы. Нами выявлены уплотнение печени, ее чувствительность при пальпации, иногда ограничение подвижности края. Спленомегалию наблюдали в 24% случаев.

Показатели функционального состояния печени приведены в таблице. Мезенхимально-воспалительный синдром представлен в виде повышения уровня тимоловой пробы до 4,40±0,60 ед. и содержания γ-глобулинов до 17,97±3,87% соответственно в 33% и 18% случаев. Достоверные функциональные связи между уровнем тимоловой пробы и содержанием связанного билирубина ($r=+0,99$), сахара крови ($r=-0,73$), а также между показателями γ-глобулинов и уровнем амилазы ($r=+0,84$), γ — ГГТ ($r=+0,75$), щелочной фосфатазы ($r=+0,75$) характеризуют зависимость воспалительных проявлений от изменений пигментного обмена в пределах целостного организма, что указывает на масштабность проявлений мезенхимально-воспалительного синдрома. Увеличение активности АсАт наблюдалось чаще, чем АлАт соответственно в 48±11% и 33±11% случаев, достигая 0,769±0,062 мккат/л. Менее отчетливы изменения активности 1-фруктозомонофосфатальдозазы (1-ФМФ) и гамма-глутатионтрансферазы (γ-ГГТ). Показатели активности АлАТ имели устойчивые связи с содержанием холестерина ($r=-0,90$) и альбумина ($r=-0,98$), что характеризует взаимосвязи между воспалительными проявлениями и показателями пигментного обмена на уровне организма, подтверждая масштабность изменений.

ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ
У БОЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ГЕПАТИТОМ

Показатели	Возрастные нормы	$M \pm m$	Частота встречаемости (абс. число)	Отклонения (%)
АсАт, мккат/л	0,67±0,07	0,769 ± 0,062	20	48±11
АлАт, мккат/л	0,67±0,07	0,597±0,074	14	33±11
ЛДГ, мккат/л	7,5±0,9	13,76±1,07	38	95±5
γ -ГГТ, мккат/л	0,5± 0,02	0,83±0,18	10	25±10
1 ФМФ, ед.	1,0±0,01	1,32±0,35	4	50±29
Тимоловая проба, ед.	0–4	4,44±0,60	14	33±11
γ -глобулины, %	22±2,5	17,97±3,87	4	18±12
Билируб. связ., мкмоль	5,1±0,7	6,45±1,16	16	44±12
Холестерин, мм/л	4,8±2,1	4,74±0,17	10	26±10
β -липопротеиды, ед.	23±3,7	38,62±4,15	12	38±12
Общий белок, г/л	74±5,1	76,33±1,34	6	16±9
Альбумины, %	65±4,8	58,78±1,39	6	18±10
Церулоплазмин, ед.	35± 5,3	37,07±1,92	2	11±11
Щелочн. фосфатаза, мккат/л	9,7±3,7	13,43±2,47	8	22±10
Креатинин, мм/л	79,1±8,9	64,25±2,90	2	11±7
Амилаза, г/ч/л	22,1±4,7	20,79±1,42	8	21±10
Глюкоза, мм/л	4,44±1,2	5,09±0,40	6	16±9

Выявленные отклонения от нормативов активности ЛДГ достигали 95±5% случаев и составили 13,76±1,07 мккат/л. Имело место значительное ослабление активности ЛДГ в прямой реакции до 7,52±1,38 нмоль/НАД-Н/мин·мг белка (при норме 15,81±1,07 нмоль НАД-Н мин·мг белка) и усиление активности в обратной реакции до 36,79±13,81 нмоль/НАД-Н/мин·мг белка (норма 16,71±1,53 нмоль НАД-Н/мин·мг белка). Это свидетельствует об активации гликолиза в условиях дефицита кислорода в тканях, ограничивающих их адаптивные ресурсы.

Повышение уровня β -липопротеидов в крови до 38,12±4,15 ед. (при норме 12–35 ед.) с частотой отклонений от нормы в 33% случаев указывает на компенсаторную мобилизацию липидного обмена. Наличие устойчивых взаимоотношений содержания общего белка и активности АлАт ($r=+0,78$), γ -ГГТ ($r=+0,93$), креатинина сыворотки ($r=+0,88$), БП ($r=-0,86$), глюкозы крови ($r=+0,86$), γ -глобулинов ($r=+0,73$) характеризует мобилизацию механизмов гомеостаза белкового обмена.

Повышение уровня липопротеидов очень низкой плотности достигает 1,19±0,16 ммоль/л, содержание общего холестерина — на верхней границе

нормы с отклонением от нормативных данных в 26% случаев.

Наличие достаточно сильных системных связей между уровнем среднемолекулярных пептидов (СМП) мочи и общего холестерина ($r=+0,74$), содержанием альбумина крови ($r=+0,84$), триглицеридов (ТГ) — ($r=+0,99$) отражает влияние компонентов белкового обмена на развитие эндогенной интоксикации (ЭИ) на уровне организма.

Анализ состояния пигментного обмена у больных лекарственным гепатитом выявил повышение содержания связанного билирубина до 6,45 ± 1,16 мкмоль. При анализе также установлены устойчивые взаимосвязи данного параметра с показателями тимоловой пробы ($r=+0,99$), мочевины ($r=+0,74$) и азота мочевины ($r=+0,74$), и глюкозы крови ($r=-0,70$), свидетельствующие о влиянии на состояние пигментного обмена воспалительного процесса и инициированного им продуктов азотистого обмена.

Повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови до 13,43±2,47 мккат/л с отклонениями от нормативных показателей в 23±10% наблюдений характеризует блок кишечно-печеночной циркуляции, т.е. развитие внутripеченочного

холестаза с задержкой выделения фермента в желчь. Прочные связи между изучаемым параметром и содержанием креатинина ($r=+0,80$), β -липопротеидов ($r=+0,87$), глюкозы крови ($r=+0,71$) и γ -глобулинов ($r=+0,75$) характеризуют компенсаторную мобилизацию механизмов гомеостаза белкового, липидного, углеводного обменов в пределах организма, отражая масштабность преобразований метаболизма при ЛГ.

Об изменении состояния перекисного гомеостаза свидетельствует снижение содержания первичных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов (ДК) до $0,072 \pm 0,017$ оптической плотности (ОЛ) при норме $0,10 \pm 0,004$ в сыворотке крови. Соотношение показателей хемилюминисценции $I_{\max}/\text{SXЛ}$ составило $0,12 \pm 0,3$, что свидетельствовало о компенсаторном нарастании содержания антиоксидантов в плазме и указывало на подавление избыточной продукции свободных радикалов.

Установлены сильные функциональные связи между максимальной интенсивностью хемилюминисценции, определяющей потенциальную способность к ПОЛ, и содержанием антиоксидантов в плазме, которая отражается светосуммой ($r=+0,85$), что характеризует мобилизацию компенсаторных возможностей системы антиоксидантной активности.

По нашим данным, развитие лекарственного гепатита сопровождается нарушением метаболического гомеостаза вследствие увеличения содержания веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ), характеризующее усиление эндогенной интоксикации. Происходит это в результате нарушения перекисного гомеостаза, вызванного интенсификацией ПОЛ. Нами установлено, что содержание ВНСММ в эритроцитах значительно увеличено до $34,86 \pm 1,96$ у. е. по сравнению с нормой ($p < 0,05$). Отмечено стойкое повышение ВНСММ в плазме до $14,23 \pm 1,31$ у. е. ($p < 0,001$ с нормативными данными) и в моче до $44,63 \pm 5,81$ у. е. ($p < 0,01$ в сравнении с показателями нормы). Это диагностирует фазу неполной компенсации эндогенной интоксикации на уровне организма. Содержание наиболее активных компонентов «эндогенного субстрата» — олигопептидов — повышено в эритроцитах до $0,339 \pm 0,034$ у. е. и в плазме до $0,339 \pm 0,032$ у. е., а также до $2,01 \pm 0,28$ у. е., достоверно отличаясь соответственно от уровня нормы — $p < 0,01$, $p < 0,001$ и $p < 0,05$. В итоге значительно повышен индекс интоксикации до $13,96 \pm 1,74$ (при норме $4,94 \pm 0,08$, $p < 0,01$).

Таким образом, для больных ЛГ характерно нарастание признаков эндогенной интоксикации, возникающей вследствие неполной ее компенсации. Высокую степень ее выраженности необходимо учитывать при проведении терапевтических мероприятий в стационаре и противорецидивных курсов в условиях диспансерного наблюдения.

При проведении анализа системных регуляторных связей между показателями эндогенной интоксикации (ВНСММ в эритроцитах и в моче ($r=+0,89$)) и липидного обмена (содержание ЛПОНП) установлен устойчивый уровень связей ($r=-0,89$), а также между уровнем ВНСММ в плазме и ЛПВП ($r=-0,73$), ВНСММ в моче и содержанием общего холестерина в сыворотке крови ($r=+0,74$), что указывает на мобилизацию защитных механизмов по устранению эндогенной интоксикации в организме детей.

Сильные корреляционные связи у показателя содержания олигопептидов (ОП) эритроцитов с уровнем общего холестерина ($r=-0,97$), ТГ ($r=-0,94$), а также у показателя ОП плазмы с содержанием ЛПОП в сыворотке крови ($r=+0,78$) и у уровня ОП в моче — с показателями общего холестерина ($r=-0,84$) и ТГ в сыворотке крови ($r=-0,85$) подтверждают наше предположение об устойчивости защитных механизмов, связанных с усвоением организмом липидов.

Таким образом, формируется патогенетическая зависимость проявлений эндогенной интоксикации от дезадаптивных изменений липидного обмена. Особенно проявляется она в отношении содержания ЛПОНП, а также компенсаторных возможностей системы детоксикации на организменном уровне. Адаптивный потенциал антитоксической функции печени характеризуется следующим образом. Исходный уровень периода полувыведения ($T_{1/2}$) антипирина был замедлен и составлял $20,85 \pm 1,63$ час ($p < 0,001$ с показателями нормы) (рис. 1). Активность глутатион-S-трансферазы ($\Gamma-S-T$) в эритроцитах достоверно увеличена по сравнению с нормой и составляла $2,32 \pm 0,27$ мкмоль (мин. г) $p < 0,01$ (при норме $1,32 \pm 0,12$ мкмоль) мин. г. Усиление активности $\Gamma-S-T$ в плазме по отношению к нормативным данным до $3,02 \pm 0,25$ мкмоль/мин. г (при норме $2,42 \pm 0,33$ мкмоль/мин. г ($p > 0,05$)) указывает на мобилизацию компенсаторных возможностей функциональных систем детоксикации (ФСД) и свидетельствует о зависимости эффективности функции $\Gamma-S-T$, использующей восстановленный глутатион в реакциях конъюгации для связывания с токсинами, от количества субстрата восстановленного глутатиона, который, в свою очередь, регенерируется ГР из его окисленной формы. Преобладание реакций, использующих восстановленный глутатион над реакциями его синтеза (по повышению активности $\Gamma-S-T$), говорило о напряженности детоксицирующих процессов в редокс-системе глутатиона у детей с лекарственным гепатитом.

Особую значимость в оценке устойчивости антитоксической функции представляет сбалансированность фаз детоксикации. С этой целью использован

коэффициент сбалансированности I и II фаз биотрансформации, равный соотношению $T_{1/2}$ Г-S-T, рассчитанному в % от нормы. Мы рассматривали уровень этого показателя как характеризующий снижение компенсаторных возможностей обеих фаз биотрансформации ксенобиотиков и как возможность накопления в организме эндо- и экзогенных токсинов.

Повышение данного показателя наблюдалось на клеточном уровне — до $1,44 \pm 0,23$ при норме $1,07 \pm 0,10$ и в большей степени на организменном — до $2,01 \pm 0,27$ при норме $1,07 \pm 0,10$, $p < 0,05$ /, свидетельствует о дисбалансе первой и второй фаз детоксикации ксенобиотиков, более выраженном на уровне организма. Сопряжено это с нарушением перекисного гомеостаза гепатоцитов вследствие интенсификации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Прочные функциональные взаимосвязи активности Г-S-T в эритроцитах и содержания ВНСММ в плазме ($r = +0,76$), а также ЛПВП в сыворотке ($r = +0,81$) и активности изучаемого фермента в плазме, содержания ЛПВП в сыворотке ($r = +0,89$) характеризуют влияние компонентов конъюгационной фазы биотрансформации ксенобиотиков на проявления эндогенной интоксикации и состояние липидного обмена.

Анализ преобразований системы гемостаза выявил изменения в свертывающей системе крови (ССК) по типу гипокоагуляции в виде удлинения активированного времени рекальцификации (АВР) до $74,0 \pm 5,6$ сек (при норме 50–70 сек) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) до $59,92 \pm 5,69$ сек (при норме 35–45 сек). Связано это, вероятно, с наличием в крови у больных ингибиторов свертывания крови. Остальные исследуемые показатели коагулограмм были в пределах нормативных величин.

Состояние клеточного иммунитета характеризовалось у детей угнетением Т-системы в результате снижения содержания Т-лимфоцитов до $64,3 \pm 1,9\%$ по сравнению с уровнем у здоровых детей ($69,20 \pm 1,48\%$). Отмечено повышение содержания Т-хелперов до $57,8 \pm 2,1\%$ (при норме $46,1 \pm 49,5\%$), протекающее со снижением супрессорной активности до $11,33 \pm 2,09\%$ (норма 15–17%), повышением коэффициента отношения количества хелперов к супрессорам до $16,32 \pm 3,39$ (при норме 1,8–3–2). Следовательно, при длительном приеме депакина возникает гипосупрессорный эффект. Содержание В-лимфоцитов компенсаторно повышено и составляло $28,4 \pm 0,3\%$ (норма $17,30 \pm 1,20\%$). Выявлены разнонаправленные изменения гуморального звена иммунитета вследствие повышения содержания IgA, M, G и снижения уровня ЦИК. В периферической крови регистрируются лимфоцитоз (до $51,0 \pm 3,6\%$) с незначительной эозинофилией ($3,3 \pm 0,4\%$) и снижением содержания эритроцитов

до $4,27 \pm 0,09 \times 10^9$ /л и лейкоцитов $6,95 \pm 0,46 \times 10^9$ /л, что стимулирует развитие воспалительной реакции в организме.

У Т-хелперов возникает довольно сильный уровень регуляторных взаимосвязей с Т-лимфоцитами, с содержанием IgA ($r = +0,86$), у Т-супрессоров — с показателями IgA ($r = +0,73$), IgG ($r = +0,78$) и уровнем сегментоядерных нейтрофилов в периферической крови ($r = +0,77$). Сильные связи между уровнем IgA и содержанием Т-лимфоцитов ($r = +0,89$), Т-хелперов ($r = +0,86$), Т-супрессоров ($r = +0,73$) и палочкоядерных нейтрофилов ($r = -0,81$), а также уровнем IgG и количеством Т-супрессоров ($r = +0,78$), сегментоядерных нейтрофилов ($r = +0,78$) и лимфоцитов ($r = -0,78$) отражают мобилизацию компенсаторных возможностей гуморального иммунитета.

Группу сравнения составили 23 ребенка с дискинезиями желчевыводящих путей по гипомоторному типу с явлениями дискринии, близкими по активности патологического процесса в печени. Изменения липидного обмена детоксицирующей функции печени, биохимических параметров эндогенной интоксикации у них не носили выраженного характера и были близки к нормативами/ $p > 0,05$ /. Это свидетельствует о разных механизмах формирования патологических изменений в печени при лекарственных и холестатических процессах у детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для лекарственного гепатита, индуцированного приемом депакина, характерна минимальная активность воспалительного процесса в печени с рецидивирующим течением. Внепеченочные знаки выражены в виде пальмарной эритемы, телеангиоэктазий. В большей степени выражены проявления болевого и диспептического синдромов, увеличение печени у большинства исследуемых больных в пределах не более 2,5 см из-под реберной дуги.

Нарастание цитолитического и мезенхиально-воспалительного синдромов у трети больных ЛГ связано с нарушением целостности клеточных мембран гепатоцитов и эритроцитов, а также проницаемости стенок микроциркуляторного сосудистого русла. Это подтверждается динамикой трансфераз, щелочной фосфатазы и повышением уровня билирубина в крови.

Нарушения в липидном обмене обусловлены активацией гликолиза в условиях нарастания дефицита кислорода в тканях, ограничивающих их адаптивные ресурсы, о чем свидетельствовало значительное ослабление активности ЛДГ в прямой реакции. В результате снижения ферментативной активности обеих фаз биотрансформации ксенобиотиков происходит ослабление детоксицирующей функции печени с формированием дисбаланса между ними.



Выраженность эндогенной интоксикации возрастает по мере прогрессирования заболевания.

Устойчивые регуляторные взаимоотношения ферментативных систем с параметрами белкового, пигментного, липидного обменов и синдромом мезенхимального воспаления характеризуют системный характер адаптивных изменений метаболизма. Изменение АОО организма в виде ее

компенсаторного усиления сопряжено со снижением активности ПОЛ по уровню первичных молекулярных продуктов. О мобилизации защитных сил организма свидетельствовало наличие прочных взаимосвязей клеточного и гуморального звеньев иммунной защиты с форменными элементами крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гольдфарб Ю. С., Лужников Е. А., Ельков А. Н. и др. Современные подходы к изучению патогенеза эндогенной интоксикации при острых экзогенных отравлениях // Анест. и реан., 2005. — № 6. — С. 19–25.
2. Моисеев С. В. Лекарственная гепатотоксичность // Клини. фармакол. тер., 2005. — С. 1–4.
3. Никитин И. Г., Сторожаков Г. И., Буевров А. О. Лекарственные поражения печени // Болезни печени и желчевыводящих путей; под ред. В. Т. Ивашкина. — М.: М-Вести, 2005. — С. 217–223.
4. Подымова С. Д. Болезни печени. — М.: Медицина, 2005. — 767 с.
5. Ушкалова Е. А. Лекарственные поражения печени // Фарматека, 2003. — № 10. — С. 94–103.

