

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ МЕДИКАМЕНТОЗНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ

**Е.Ю. Бибик, Б.С. Кривоколыско, М.В. Золотаревская, О.А. Чурилин,
Ю.С. Вендиктова, Н.Г. Заболотная, Н.Г. Самокиш**

*ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»
Министерства здравоохранения ЛНР,
кафедра фундаментальной и клинической фармакологии*

В обзоре приведены современные литературные данные о частоте развития медикаментозных поражений печени среди различных категорий пациентов, указаны лекарственные средства с наиболее гепатотоксичными свойствами, изложена краткая характеристика морфологических форм гепатопатий, видов токсичности препаратов, а также алгоритм диагностики, тактики ведения и прогноз для пациентов с указанной патологией.

Ключевые слова: медикаментозное поражение печени, гепатотоксичность, диагностика лекарственных повреждений печени.

DOI 10.19163/1994-9480-2020-4(76)-24-29

MODERN VIEW ON THE PROBLEM OF MEDICINAL LIVER LESIONS

**E. Yu. Bibik, B.S. Krivokolyisko, M.V. Zolotarevskaya, O.A. Churilin,
Yu.S. Venidiktova, N.G. Zabolotnaya, N.G. Samokish**

*SI LPR «Lugansk State Medical University named after St. Luke»
Public Health Ministry of the LPR,
Department of fundamental and clinical pharmacology*

The review provides up-to-date literature data on the incidence of drug liver damage among various categories of patients, indicates drugs with the most hepatotoxic properties, provides a brief description of the morphological forms of hepatopathies, types of toxicity of drugs, as well as an algorithm of diagnostic, management tactics and prognosis for patients with this pathology.

Key words: drug liver lesion, liver toxicity, diagnosis of liver drug damages.

Печень – основной орган, необходимый для поддержания постоянства внутренней среды организма, который принимает участие в углеводном, белковом и липидном обмене, детоксикации вредных веществ и секреции желчи. В современном мире среди токсических поражений печени наибольшее значение имеют медикаментозные гепатиты. Лекарственные вещества могут оказывать негативное влияние на печень при передозировке, а иногда и при применении терапевтических доз [42]. Установлено, что смертность от медикаментозных поражений печени составляет 5–10 % от всех случаев лекарственных гепатитов. Проблема лекарственного поражения печени остается актуальной проблемой здоровья человека отчасти потому, что еще недостаточно ясны механизмы, лежащие в основе протекающих при них неблагоприятных реакций [37].

При оценке частоты развития токсического гепатита результаты составляют от 14 до 19 случаев на 100000 человек, а токсический гепатит, который сопровождается желтухой, встречается в 30 % случаев. Медикаментозные повреждения печени является частой причиной развития острой печеночной недостаточности и последующей трансплантации печени [24]. Кроме того, развитие

лекарственных поражений печени приводит к прекращению разработки новых препаратов, отзыву уже действующих лекарств с фармацевтического рынка или введению ограничения на их использование [33].

В настоящее время существуют предположения, что лекарственные поражения печени чаще встречаются у женщин, пожилых людей, лиц с хронической патологией печени, ВИЧ-инфицированных и у пациентов с ожирением [45].

Что касается возрастных рамок, то было установлено, что пожилой возраст является группой риска для развития медикаментозного гепатита после приема изониазида, а молодой – после вальпроата и аспирина [29].

Многие научные работы доказали преобладание женщин в заболеваниях, связанных с лекарственным поражением печени. Исследования, проведенные во Франции, показали годовую заболеваемость 17 на 100000 женщин против 10 на 100000 мужчин, что свидетельствует о том, что женщины подвержены риску развития медикаментозного гепатита сильнее, чем мужчины. Особенно высокий риск развития лекарственного поражения печени у женщин наблюдается после приема нестероидных противовоспалительных средств, нитрофурантоина,

эритромицина, флуклоксациллина, миноциклина и изониазида [12, 19].

Медикаментозное поражение печени выражено проявляется у лиц с ожирением после галотанового наркоза, а также во время голодания и при приеме парацетамола и изониазида [8, 12, 25, 47].

При рассмотрении лекарственных гепатитов важно указать полипрагмазию [9, 12, 29]. К примеру, при приеме 6 лекарственных средств вероятность развития поражений печени увеличивается на 80 %. Также важной проблемой является нерациональное сочетание препаратов, что является причиной медикаментозных гепатитов в 35 % случаев [19, 40].

Считается, что лекарственные препараты могут оказывать токсическое действие на печень двумя способами: первый – это прямая токсическая реакция (предсказуемая), а второй – это непредсказуемая реакция. Первый способ имеет последовательное течение, тогда как второй имеет своеобразное и более осложненное течение [2, 15].

Предсказуемая токсичность характеризуется дозозависимым образованием токсических метаболитов и повреждением гепатоцитов [43]. Токсичность возникает при приеме вещества в дозе, превышающей емкость систем биотрансформации (передозировка, дефицит субстратов конъюгации и коферментов, ферментов, необходимых для детоксикации), а также под влиянием индукторов и ингибиторов ферментов [29, 77]. Многим лекарственным препаратам свойственно токсическое действие на печень, а увеличение дозы этих препаратов приводит к повышению риска оказания данного повреждения [10].

Национальный институт здоровья описывает более 1200 агентов, которые вызывают поражение печени. В них входят лекарственные препараты, которые выпускаются по рецепту и без него [41]. Наиболее выраженной гепатотоксичностью обладают противотуберкулезные, нестероидные противовоспалительные, антигиперлипидемические средства, анестетики, противоревматические и противоэпилептические препараты [3, 30]. Дозозависимый токсический эффект характерен в основном для прямых гепатотоксинов – парацетамола. Токсическое действие препаратов иногда определяется спустя много лет после приема препаратов. Например, гепатотоксичность аспирина установили через 100 лет, а папаверина – через 40 лет [29].

Токсический эффект большинства лекарств непредсказуем. Поражение печени возникает лишь у чувствительных лиц и независимо от дозы [2, 4]. Типичной причиной «непредсказуемой» токсичности является образование гаптен (неоантигенов), вызывающих иммунное поражение печени. Этот тип реакций сопровождается системными проявлениями гиперчувствительности: высыпаниями, лихорадкой, эозинофилией и отличается быстрой регрессией симптомов при отмене препарата [12, 31].

Молекулярной основой идиосинкразической гепатотоксичности могут быть различия в активности метаболизирующих ферментов, дефекты иммунной системы и т. д. [10].

Не все лекарственные препараты, которые вызывают изменения в печени, приводят к повреждению гепатоцитов. Иногда происходит адаптация и нормализация уровня ферментов. Впервые возможность такой адаптации была зарегистрирована в наблюдениях, когда было обнаружено, что у 30 % пациентов, получавших изониазид, отмечалось повышение уровня трансаминаз, которое в дальнейшем нормализовалось, несмотря на то, что пациенты продолжали принимать данный препарат [22].

Известно, что при пероральном приеме препаратов они всасываются из кишечника в кровь и по воротной вене поступают в печень, где происходит их биотрансформация. При этом метаболиты чаще более гепатотоксичны, чем само лекарственное средство, поэтому существуют рекомендации по парентеральному или сублингвальному их приему в обход воротной вены [34, 44].

Механизм повреждения печени лекарственными препаратами может быть холестатическим, гепатоцеллюлярным или смешанным [35].

Клинические проявления медикаментозного поражения печени весьма многообразны, сходны с вирусным гепатитом [18] и могут быть острыми и хроническими.

Токсический гепатит развивается в результате идиосинкразической реакции на введение лекарственных препаратов и сопровождается проявлениями гиперчувствительности [2, 4, 10, 12]. Его гистологической основой является диффузный некроз гепатоцитов с воспалительными инфильтратами [5, 46]. Изониазид считается классическим примером препарата, вызывающего идиосинкразический гепатит. У 15–20 % получающих данный препарат пациентов отмечается повышение активности сывороточных трансаминаз, но лишь у 1 % развивается тяжелый гепатит [4, 11]. Токсический гепатит вызывает также парацетамол [13], ранитидин [39], ципротерон, метформин, фенитоин [17, 32]. У 2 % больных, принимающих гипогликемический препарат троглитазон, развивается токсический гепатит [28].

Образование стеатоза печени происходит вследствие аномального накопления триглицеридов внутри гепатоцитов при продолжительном приеме аспирина, тетрациклинов, изониазида, тиклопидина, гидразина, аминептина, тианептина, амиодарона, пергекселина, желчных кислот, оротовой кислоты, синтетических эстрогенов, зидовудина и ламивудина [5, 7, 12, 14].

В результате лекарственных поражений печени в большинстве случаев развивается ее фиброз, что приводит к формированию портальной гипертензии [12, 24, 30]. По некоторым данным, фиброз

развивается у 23 % пациентов с ревматоидным артритом, лечившихся метотрексатом [11], а также после применения метилдофы, изониазида, витамина А [46].

Лекарственный холестаз формируется в результате нарушения продукции желчи и ее выведения. Холестаз без сопутствующего гепатита индуцируется, в основном, пероральными контрацептивами и анаболическими стероидами, а в остальных случаях холестаз чаще сопровождается воспалительной реакцией со стороны клеток печени [5, 7, 10, 11]. Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, амиодарона, пропafenона, диклофенака, ранитидина, симвастатина, противоопухолевых препаратов может осложниться холестатическим гепатитом [12, 2, 11, 39].

Лекарственное поражение сосудов печени характеризуется избирательным поражением синусоидальных эндотелиоцитов печени и тромбозами печеночных венул, что приводит к развитию цирроза и печеночной недостаточности [10, 11]. Веноокклюзионные поражения печени являются серьезной проблемой при пересадке костного мозга с использованием таких иммуносупрессивных средств, как циклофосфамид, азатиоприн, тиотеф, этопозид и встречаются с частотой 27–28 % [2, 5].

Длительное употребление оральных контрацептивов и даназола может привести к развитию аденомы печени у женщин детородного возраста [11, 46], а анаболиков и половых гормонов – к гепатоцеллюлярной карциноме [5, 20].

На современном этапе достигли большого прогресса в понимании этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики вирусных и аутоиммунных поражений печени, однако эти знания скудны, когда речь идет о лекарственных поражениях печени. Особенно ярко это проявляется, когда устанавливается диагноз лекарственного гепатита, который, в основном, базируется на исключении других причин, поскольку специфические маркеры для данной патологии полностью отсутствуют [10, 16].

Американский колледж гастроэнтерологии рекомендует поэтапное обследование пациентов, у которых есть риск развития медикаментозного повреждения печени [6, 23]. Первым этапом является сбор анамнеза появления симптоматики и информации об использовании гепатотоксичных препаратов, их дозировки и длительности использования. После необходимо проверить историю пациента на наличие других заболеваний печени и провести лабораторные исследования функций органа. Также был разработан алгоритм, как распознать и предотвратить лекарственное поражение печени:

1) не игнорировать появление даже самых незначительных симптомов, таких как: тошнота, анорексия, утомляемость, дискомфорт в правом подреберье;

2) тщательно изучать анамнез с учетом применяемых препаратов;

3) отменить препарат.

Врач может определить, какое лекарство является причиной развития медикаментозного гепатита по улучшению лабораторных показателей после прекращения приема препарата [26].

Для снижения симптомов лекарственного поражения печени необходимо сразу отменить предполагаемые гепатотоксические препараты, особенно это касается больных со значительным повышением уровня печеночных ферментов крови [14]. Для того чтобы предотвратить необоснованное прекращение лечения необходимыми лекарственными средствами, необходимо отличать медикаментозные поражения печени от так называемого «феномена толерантности», что обозначает умеренное увеличение ферментной активности печени без повреждения самого органа [1]. С этой целью был предложен лабораторный мониторинг, в результате которого должен быть сделан вывод о необходимости прекращения приема препарата, когда АЛТ или АСТ больше 8xULN в течение двух недель [27].

Прогноз для пациентов с лекарственным гепатитом всегда благоприятный. Около 70 % больных не нуждаются в госпитализации и около 90 % выздоравливают [36, 38]. Такое проявление медикаментозного поражения печени, как желтуха требует срочной госпитализации [21]. Тем лицам, у которых уже развилась острая печеночная недостаточность, в 40 % случаев необходима трансплантация печени [36]. Смертность при токсических гепатопатиях достигает 5 %, а при отравлениях парацетамолом даже в невысоких дозах (4–2 г) – 19 % [5, 26, 38].

Несмотря на все исследования, которые проводились по поводу проблемы медикаментозного гепатита, в современном мире этот вопрос занимает важную ступень в медицине. Поэтому необходимо продолжать поиск новых методов, благодаря которым станет возможным снизить риск возникновения или даже полностью устранить развившееся лекарственное поражение печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дворецкий Л.И., Ковалевская А.Н., Колендо С.Е. Поражение легких и печени при лечении парацетамолом // *Archive of Internal Medicine*. – 2016. – № 4. – С. 58–64.
2. Денисова Е.Н. Поражения печени и острая печеночная недостаточность у больных с заболеваниями системы крови // *Гематология и трансфузиология*. – 2013. – Т. 58, № 2. – С. 40–46.
3. Ильченко Л.Ю., Корович Т.И. Лекарственная болезнь печени. Роль гепатопротекторов в ее лечении // *Медицинский совет*. – 2013. – № 10. – С. 32–37.
4. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 2 // *Архивъ внутренней медицины*. – 2016. – № 3 (29). – С. 8–18.

5. Казюлин А.Н., Переяслова Е.В. Лекарственная гепатотоксичность в клинической практике // Медицинский совет. – 2012. – № 9. – С. 37–44.
6. Курмуков И.А. Лекарственное поражение печени при лечении онкогематологических заболеваний // Клиническая онкогематология. – 2010. – Т. 3, № 1. – С. 60–67.
7. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Хомерики С.Г. и др. Лекарственный (статинный) гепатит // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 3. – С. 110–116.
8. Макаров И.О., Боровкова Е.И., Казаков Р.Д. Клинический случай лекарственного гепатита у беременной с ожирением // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2013. – Т. 7, № 1. – С. 54–56.
9. Мехтиев С.Н., Зиновьева Е.Н., Мехтиева О.А. Лекарственные поражения печени при многокомпонентной терапии коморбидных состояний // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 116 (4). – С. 71–77.
10. Молочкова О.В., Ковалев О.Б., Учайкин В.Ф. и др. Лекарственный гепатит у детей // Детские инфекции. – 2017. – № 1. – С. 42–50.
11. Пентюк А.А., Мороз Л.В., Паламарчук О.В. Поражения печени ксенобиотиками // Современные проблемы токсикологии. – 2001. – № 2. – С. 8–16.
12. Полухова Ш.М., Мусаева Э.М., Гусейнова Г.А. и др. Лекарственные гепатопатии // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 17, № 4. – С. 29–36.
13. Савьюк Ф., Данель В., Зобнин Ю.В. Острое отравление парацетамолом: неотложная помощь // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 6. – С. 107–112.
14. Торопова А.А., Николаев С.М., Разуваева Я.Г. и др. Влияние экстракта *Nuresoum egestum* на морфофункциональное состояние печени крыс при тетрациклиновом гепатите // Антибиотики и химиотерапия. – 2014. – Т. 59, № 9–10. – С. 25–28.
15. Anusha R., Chand S., Lal V., et al. Isoniazid induced liver injury; a case series and review // Journal of Pharmacy Practice and Community Medicine. – 2018. – Vol. 4, No. 2. – P. 128–130.
16. Au J.S., Navarro V.J., Rossi S. Review article: drug-induced liver injury – its pathophysiology and evolving diagnostic tools // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2011. – No. 34. – P. 11–20.
17. Babich M.M., Pike I., Shiffman M.L. Metformin-induced acute hepatitis // Am. J. Med. 1998. – Vol. 104, no. 5. – P. 490–492.
18. Cano-Paniagua A., Amariles P., Angulob N., Restrepo-Garaya M. Epidemiology of drug-induced liver injury in a University Hospital from Colombia: updated Rucam being used for prospective causality assessment // Annals of Hepatology. – 2019. – No. 18. – P. 501–507.
19. Chen S., William B., Melchior J., et al. Autophagy in drug-induced liver toxicity // Journal of food and drug analysis. – 2014. – No. 22. – P. 161–168.
20. Dourakis S.P., Tolis G. Sex hormonal preparations and the liver // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. – 1998. – Vol. 3, no. 1. – P. 7–16.
21. Gluud C. Acute, serious drug-induced liver injury // Journal of Hepatology. – 2002. – No. 37. – P. 675–677.
22. Grattagliano I., Portincasa P., Palmieri V.O., Palasciano G. Overview on the mechanisms of drug-induced liver cell death // Annals of Hepatology. – 2002. – Vol. 1, no. 4. – P. 162–168.
23. Hamilton L.A., Collins-Yoder A., Collins R.E. Drug-induced liver injury // Advanced Critical Care. – 2016. – Vol. 27, no. 4. – P. 430–440.
24. Hoofnagle J.H., Bjornsson E.S. Drug-induced liver injury – types and phenotypes // N. Engl. J. Med. – 2019. – No. 381. – P. 264–273.
25. Ibrahim T., Agnihotri S., Agnihotri A.K. Paracetamol toxicity – an overview // Emergency Medicine. – 2013. – Vol. 3, no. 158. – P. 1–3.
26. Irfan M.A., Ahmed M.F., Bakhtyari S.A., Ibrahim M. Hepatoprotective activity of *Leucasaspera Spreng* against simvastatin induced hepatotoxicity in rats // Annals of Phytomedicine. – 2012. – Vol. 1, no. 2. – P. 88–92.
27. Ju H.Y., Jang J.Y., Jeong S.W., Woo S.A., et al. The clinical features of drug-induced liver injury observed through liver biopsy: focus on relevancy to autoimmune hepatitis // Clinical and Molecular Hepatology. – 2012. – No. 18. – P. 213–218.
28. Kohloser J., Mathai J., Reichheld J., et al. Hepatotoxicity due to troglitazone: report of two cases and review of adverse events reported to the United States Food and Drug Administration // Am. J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95, no. 1. – P. 272–276.
29. Kullak-Ublick G.A., Andrade R.J., Merz M., et al. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment // Gut. – 2017. – V. 66, No. 6. – P. 1154–1164.
30. Leise M.D., Poterucha J.J., Talwalkar J.A. Drug-induced liver injury // Mayo Clin. Proc. – 2014. – Vol. 89, no. 1. – P. 95–106.
31. Lewis J.H. Drug-induced liver injury, dosage, and drug disposition: is idiosyncrasy really unpredictable? // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2014. – Vol. 12, no. 9. – P. 1556–1561.
32. Lombardi A., Ferrazza P., Castaldi F., et al. Acute hepatic necrosis in a patient treated with cyproterone acetate // G. Chir. – 1998. – Vol. 19, no. 4. – P. 161–163.
33. Marrone G., Vaccaro F.G., Biolato M., et al. Drug-induced liver injury 2017: the diagnosis is not easy but always to keep in mind // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2017. – No. 21. – P. 122–134.
34. McGill M.R., Jaeschke H. Biomarkers for drug-induced liver injury // Future Medicine Ltd Therapy. – 2010. – Vol. 7, no. 4. – P. 367–375.
35. Meunier L., Larrey D. Recent advances in hepatotoxicity of non steroidal anti-inflammatory drugs // Annals of Hepatology. – 2018. – Vol. 17, no. 2. – P. 187–191.
36. Mohankumar N., Ranjan P., Kumari A. Drug-induced liver injury: Diagnosing (and treating) it early // The Journal of Family Practice. – 2015. – Vol. 64, no. 10. – P. 634–637, 642–644.
37. Pandit A., Sachdeva T., Bafna P. Drug-induced hepatotoxicity: a review // Journal of Applied Pharmaceutical Science. – 2012. – Vol. 2, no. 5. – P. 233–243.
38. Pitchumoni C.S. Drugs (and environmental agents) induced liver injury // CME. – 2004. – P. 278–285.
39. Ramrakhiani S., Brunt E., Bacon B.R. Possible cholestatic injury from ranitidine with a review of the literature // Am. J. Gastroenterol. – 1998. – Vol. 93, no. 5. – P. 822–826.
40. Reflection paper on non-clinical evaluation of drug induced liver injury // Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) European Medicines Agency. – 2010. – 12 p.
41. Regev A., Bjornsson E.S. Drug-induced liver injury: morbidity, mortality, and Hy's law // AGA Institute Gastroenterology. – 2014. – Vol. 147, no. 1. – P. 20–24.

42. Roth R.A., Maiuri A.R., Ganey P.E. Idiosyncratic drug-induced liver injury: is drug-cytokine interaction the Linchpin? // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2017. – No. 360 (2). – P. 461–470.

43. Schadt H.S., Wolf A., Pognan F., et al. Bile acids in drug induced liver injury: Key players and surrogate markers // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 40, no. 3. – P. 257–266.

44. Shaw P.J., Ganey P.E., Roth R.A. Idiosyncratic drug-induced liver injury and the role of inflammatory. Stress with an emphasis on an animal model of trovafloxacin hepatotoxicity // *Toxicol. Sci.* – 2010. – Vol. 118, no. 1. – P. 7–18.

45. Song J.H., Yoon S.Y., Park T.Y., et al. The clinical impact of drug-induced hepatotoxicity on anti-tuberculosis therapy: a case control study // *Respiratory Research.* – 2019. – Vol. 20, no. 283. – P. 1–8.

46. Sturgill M.G., Lambert G.H. Xenobiotic-induced hepatotoxicity: mechanisms of liver injury and methods of monitoring hepatic function // *Clin. Chem.* – 1997. – Vol. 43, no. 8. – P. 1512–1526.

47. Zuberi S.J. Drug induced liver disease // *US gastroenterology & hepatology review.* – 2010. – Vol. 1, no. 6. – P. 73–80.

REFERENCES

1. Dvoreckij L.I., Kovalevskaja A.N., Kolendo S.E. Porazhenie legkih i pecheni pri lechenii paracetamolom [Damage to the lungs and liver during treatment with paracetamol]. *Arhiv vnutrennej mediciny* [Archive of Internal Medicine], 2016, no. 4, pp. 58–64. (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. Denisova E.N. Porazhenija pecheni i ostraja pechenochnaja nedostatochnost' u bol'nyh s zabolevanijami sistemy krovi [Liver damage and acute liver failure in patients with diseases of the blood system]. *Gematologija i transfuziologija* [Hematology and transfusiology], 2013, vol. 58, no. 2, pp. 40–46. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Il'chenko L.Ju., Korovich T.I. Lekarstvennaja bolezni pecheni. Rol' gepatoprotektorov v ee lechenii [Drug liver disease. The role of hepatoprotectors in its treatment]. *Medicinskij sovet* [Medical advice], 2013, no. 10, pp. 32–37 (In Russ.; abstr. in Engl.).

4. Il'chenko L.Ju., Okovityj S.V. Remaksol: mehanizmy dejstvija i primenenie v klinicheskoj praktike. Chast' 2 [Remaxol: mechanisms of action and use in clinical practice. Part 2]. *Arhiv vnutrennej mediciny* [Archive of Internal Medicine], 2016, no. 3 (29), pp. 8–18. (In Russ.; abstr. in Engl.).

5. Kazjuln A.N., Perejaslova E.V. Lekarstvennaja gepatotokjasichnost' v klinicheskoj praktike [Hepatotoxicity in clinical practice]. *Medicinskij sovet* [Medical advice], 2012, no. 9, pp. 37–44. (In Russ.; abstr. in Engl.).

6. Kurmukov I.A. Lekarstvennoe porazhenie pecheni pri lechenii onkogematologicheskikh zabolevanij [Medicinal liver damage in the treatment of hematologic diseases]. *Klinicheskaja onkogematologija* [Clinical Oncohematology], 2010, vol. 3, no. 1, pp. 60–67. (In Russ.; abstr. in Engl.).

7. Lazebnik L.B., Zvenigorodskaja L.A., Homeriki S.G. Lekarstvennyj (statinovyj) gepatit [Medicinal (statins') hepatitis]. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija* [Experimental and clinical gastroenterology], 2009, no. 3, pp. 110–116. (In Russ.; abstr. in Engl.).

8. Makarov I.O., Borovkova E.I., Kazakov R.D. Klinicheskij sluchaj lekarstvennogo gepatita u beremennoj s ozhireniem [Clinical case of obese pregnant hepatitis]. *Akusherstvo, ginekologija, reprodukcija*. [Obstetrics,

gynecology, reproduction], 2013, vol. 7, no. 1, pp. 54–56. (In Russ.; abstr. in Engl.).

9. Mehtiev S.N., Zinov'eva E.N., Mehtieva O.A. Lekarstvennye porazhenija pecheni pri mnogokomponentnoj terapii komorbidnyh sostojanij [Medicinal lesions of the liver in multicomponent therapy of comorbid conditions]. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija* [Experimental and clinical gastroenterology], 2015, no. 116 (4), pp. 71–77. (In Russ.; abstr. in Engl.).

10. Molochkova O.V., Kovalev O.B., Uchajkin V.F. Lekarstvennyj gepatit u detej [Medicinal hepatitis in children]. *Detskie infekcii* [Childhood infections], 2017, no. 1, pp. 42–50. (In Russ.; abstr. in Engl.).

11. Pentjuk A.A., Moroz L.V., Palamarchuk O.V. Porazhenija pecheni ksenobiotikami [Xenobiotic liver disease]. *Sovremennye problemy toksikologii* [Current problems of toxicology], 2001, no. 2, pp. 8–16. (In Russ.; abstr. in Engl.).

12. Poluhova Sh.M., Musaeva Je.M., Gusejnova G.A. Lekarstvennye gepatopatii [Medicinal Hepatopathy]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Bulletin of Vitebsk State Medical University], 2018, vol. 17, no. 4, pp. 29–36. (In Russ.; abstr. in Engl.).

13. Sav'juk F., Danel' V., Zobnin Ju.V. Ostroe otravlenie paracetamolom: neotlozhnaja pomoshh' [Acute paracetamol poisoning: emergency care]. *Sibirskij medicinskij zhurnal* [Siberian Medical Journal], 2008, no. 6, pp. 107–112. (In Russ.; abstr. in Engl.).

14. Toropova A.A., Nikolaev S.M., Razuvaeva Ja.G., et al. Vlijanie jekstrakta Hypecoum erectum na morfofunkcional'noe sostojanie pecheni krys pri tetraciklinovom gepatite [Effect of Hypecoum erectum extract on the morpho-functional state of rat liver in tetracycline hepatitis]. *Antibiotiki i himioterapija* [Antibiotics and chemotherapy], 2014, vol. 59, no. 9–10, pp. 25–28. (In Russ.; abstr. in Engl.).

15. Anusha R., Chand S., Lal V. Isoniazid induced liver injury; a case series and review. *Journal of Pharmacy Practice and Community Medicine*, 2018, vol. 4, no. 2, pp. 128–130.

16. Au J.S., Navarro V.J., Rossi S. Review article: drug-induced liver injury – its pathophysiology and evolving diagnostic tools. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2011, no. 34, pp. 11–20.

17. Babich M.M., Pike I., Shiffman M.L. Metformin-induced acute hepatitis. *Am. J. Med.*, 1998, vol. 104, no. 5, pp. 490–492.

18. Cano-Paniaguaa A., Amarilesa P., Angulob N., Restrepo-Garaya M. Epidemiology of drug-induced liver injury in a University Hospital from Colombia: updated Rucam being used for prospective causality assessment. *Annals of Hepatology*, 2019, no. 18, pp. 501–507.

19. Chen S., William B., Melchior J. Autophagy in drug-induced liver toxicity. *Journal of food and drug analysis*, 2014, no. 22, pp. 161–168.

20. Dourakis S.P., Tolis G. Sex hormonal preparations and the liver. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*, 1998, vol. 3, no. 1, pp. 7–16.

21. Gluud C. Acute, serious drug-induced liver injury. *Journal of Hepatology*, 2002, no. 37, pp. 675–677.

22. Grattagliano I., Portincasa P., Palmieri V.O., Palasciano G. Overview on the mechanisms of drug-induced liver cell death. *Annals of Hepatology*, 2002, vol. 1, no. 4, pp. 162–168.

23. Hamilton L.A., Collins-Yoder A., Collins R.E. Drug-induced liver injury. *Advanced Critical Care*, 2016, vol. 27, no. 4, pp. 430–440.

24. Hoofnagle J.H., Bjornsson E.S. Drug-induced liver injury – types and phenotypes. *N. Engl. J. Med.*, 2019, no. 381, pp. 264–273.
25. Ibrahim T., Agnihotri S., Agnihotri A.K. Paracetamol toxicity – an overview. *Emergency Medicine*, 2013, vol. 3, no. 158, pp. 1–3.
26. Irfan M.A., Ahmed M.F., Bakhtiyar S.A., Ibrahim M. Hepatoprotective activity of *Leucasaspera Spreng* against simvastatin induced hepatotoxicity in rats. *Annals of Phytomedicine*, 2012, vol. 1, no. 2, pp. 88–92.
27. Ju H.Y., Jang J.Y., Jeong S.W., Woo S.A. The clinical features of drug-induced liver injury observed through liver biopsy: focus on relevancy to autoimmune hepatitis. *Clinical and Molecular Hepatology*, 2012, no. 18, pp. 213–218.
28. Kohlroser J., Mathai J., Reichheld J. Hepatotoxicity due to troglitazone: report of two cases and review of adverse events reported to the United States Food and Drug Administration. *Am. J. Gastroenterol.*, 2000, vol. 95, no. 1, pp. 272–276.
29. Kullak-Ublick G.A., Andrade R.J., Merz M. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment. *Gut*, 2017, vol. 66, no. 6, pp. 1154–1164.
30. Leise M.D., Poterucha J.J., Talwalkar J.A. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin. Proc.*, 2014, vol. 89, no. 1, pp. 95–106.
31. Lewis J.H. Drug-induced liver injury, dosage, and drug disposition: is idiosyncrasy really unpredictable? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2014, vol. 12, no. 9, pp. 1556–1561.
32. Lombardi A., Ferrazza P., Castaldi F. Acute hepatic necrosis in a patient treated with cyproterone acetate. *G. Chir.*, 1998, vol. 19, no. 4, pp. 161–163.
33. Marrone G., Vaccaro F.G., Biolato M. Drug-induced liver injury 2017: the diagnosis is not easy but always to keep in mind. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2017, no. 21, pp. 122–134.
34. McGill M.R., Jaeschke H. Biomarkers for drug-induced liver injury. *Future Medicine Ltd Therapy*, 2010, vol. 7, no. 4, pp. 367–375.
35. Meunier L., Larrey D. Recent advances in hepatotoxicity of non steroidal anti-inflammatory drugs. *Annals of Hepatology*, 2018, vol. 17, no. 2, pp. 187–191.
36. Mohankumar N., Ranjan P., Kumari A. Drug-induced liver injury: Diagnosing (and treating) it early. *The Journal of Family Practice*, 2015, vol. 64, no. 10, pp. 634–637, 642–644.
37. Pandit A., Sachdeva T., Bafna P. Drug-induced hepatotoxicity: a review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2012, vol. 2, no. 5, pp. 233–243.
38. Pitchumoni C.S. Drugs (and environmental agents) induced liver injury. *CME*, 2004, pp. 278–285.
39. Ramrakhiani S., Brunt E., Bacon B.R. Possible cholestatic injury from ranitidine with a review of the literature. *Am. J. Gastroenterol.*, 1998, vol. 93, no. 5, pp. 822–826.
40. Reflection paper on non-clinical evaluation of drug induced liver injury. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) European Medicines Agency, 2010. 12 p.
41. Regev A., Bjornsson E.S. Drug-induced liver injury: morbidity, mortality, and Hy's law. *AGA Institute Gastroenterology*, 2014, vol. 147, no. 1, pp. 20–24.
42. Roth R.A., Maiuri A.R., Ganey P.E. Idiosyncratic drug-induced liver injury: is drug-cytokine interaction the Linchpin? *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2017, no. 360 (2), pp. 461–470.
43. Schadt H.S., Wolf A., Pognan F. Bile acids in drug induced liver injury: Key players and surrogate markers. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, 2016, vol. 40, no. 3, pp. 257–266.
44. Shaw P.J., Ganey P.E., Roth R.A. Idiosyncratic drug-induced liver injury and the role of inflammatory. Stress with an emphasis on an animal model of trovafloxacin hepatotoxicity. *Toxicol. Sci.*, 2010, vol. 118, no. 1, pp. 7–18.
45. Song J.H., Yoon S.Y., Park T.Y. The clinical impact of drug-induced hepatotoxicity on anti-tuberculosis therapy: a case control study. *Respiratory Research*, 2019, vol. 20, no. 283, pp. 1–8.
46. Sturgill M.G., Lambert G.H. Xenobiotic-induced hepatotoxicity: mechanisms of liver injury and methods of monitoring hepatic function. *Clin. Chem.*, 1997, vol. 43, no. 8, pp. 1512–1526.
47. Zuberi S.J. Drug induced liver disease. *US gastroenterology & hepatology review*, 2010, vol. 1, no. 6, pp. 73–80.

Контактная информация

Бибик Елена Юрьевна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, e-mail: helen_bibik@mail.ru