

© Коллектив авторов, 2012

С.С. Постников, А.Н. Грацианская, М.Н. Костылева, П.А. Татаринов

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Кафедра клинической фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ФГУ Российская детская клиническая больница Минздравсоцразвития РФ, Москва

В статье обзорного характера привлекается внимание педиатров к далеко не редкой патологии печени – ее лекарственному поражению (ЛПП). Приводятся данные о частоте ЛПП, разбираются факторы риска, типы ЛПП, клинические проявления, возможности лечения и профилактики.

Ключевые слова: дети, лекарство и патология печени, факторы риска, диагностика, профилактика.

Article-review attracts attention of pediatricians to common pathology – drug-induced liver damage (DILD). Data about DILD incidence are presented, its risk factors, DILD types, clinical presentations, possibilities of treatment and prophylaxis are discussed.

Key words: children, drug-induced liver pathology, risk factors, diagnosis, prophylaxis.

Лекарственная патология печени (ЛПП) – разнородная группа клинико-морфологических вариантов повреждения печени, причиной которых стало применение лекарственных средств (ЛС).

ЛПП занимает 3-е место после вирусных и алкогольных поражений печени. Ежегодная частота гепатотоксичности колеблется от 1,27 до 40,6 случаев на 100 000 пациентов. Причем их количество выросло в 30 раз за последние 10–15 лет в основном, по-видимому, за счет введения в клиническую практику новых ЛС и роста агрессивности лечения. Гепатотоксичность является и главной причиной постмаркетингового отзыва ЛС. Среди госпитальных больных частота ЛПП составляет 0,7–1,4%, но среди больных, поступивших с желтухой – около 5% [1].

В настоящее время известно около 1200 ЛС практически всех фармакологических классов, способных вызвать ЛПП, при этом частота поражения печени для каждого из препаратов варьирует от 1:1000 до 1:100 000.

Частота госпитализаций по поводу тех или иных проявлений гепатотоксичности составляет 1,9–6,2% (до 20% по данным некоторых центров),

а частота фатальных исходов при ЛПП достигает 7,4–11,9% [2–5].

Вместе с тем истинное количество больных ЛПП остается неуточненным по разным причинам: 1) высокий процент безрецептурных продаж в РФ; 2) естественные колебания в приеме ЛС – большая частота применения жаропонижающих средств и антибиотиков (АБ) в осенне-зимнее время; 3) отсутствие в отдельных случаях клинически явных признаков ЛПП; 4) недосообщения («хотя знаю, но молчу»); 5) отсутствие подобных сообщений в литературе; 6) возникающее поражение печени не совпадает с химическими и фармакологическими характеристиками препарата; 7) нераспознанность или неверное толкование причин поражения печени, в том числе в связи с недооценкой возможности лекарственной патологии вообще.

Факторы риска ЛПП

Вероятность развития гепатотоксичности зависит от целого ряда взаимодействующих факторов, которые условно можно разделить на две группы:

Контактная информация:

Постников Сергей Сергеевич – д.м.н., проф. каф. клинической фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ им.Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития РФ

Адрес: 117997 г. Москва, Ленинский проспект, 117, к. 4

Тел.: (495) 936-90-28, E-mail: clinpharm@rambler.ru

Статья поступила 12.01.12, принята к печати 25.01.12.

1) обусловленные особенностями больного (генетическая предрасположенность – исходная ферментативная активность печени, отвечающая за метаболизм, детоксикацию и транспорт ЛС; нутритивный статус, возраст, пол, фоновые болезни печени, например, реактивация гепатита В на фоне химиотерапии, полиморбидность и связанная с этим полифармация);

2) обусловленные самим лекарством (химические свойства препарата, длительность применения, доза, комбинация двух и более гепатотоксичных ЛС).

Факторы риска гепатотоксичности, обусловленные особенностями больного

Риск лекарственного гепатита при лечении противотуберкулезными препаратами в значительной степени определяется генным полиморфизмом изофермента CYP2E1.

Медленное ацетилирование, обусловленное дефицитом N-ацетилтрансферазы 2, способствует развитию гепатита при использовании сульфаниламидов.

Токсический депакиновый гепатит обусловлен нарушением биотрансформации депакина (окисление и конъюгация) с образованием токсического IV метаболита (эпоксида). Возникает в основном у детей до 2 лет через несколько недель или месяцев после начала лечения с частотой 1:10 000, а при комбинации с другими антиконвульсантами – в 1,5 раза чаще.

Генетически обусловленный дефицит глутатионсинтетазы повышает риск гепатотоксического действия препаратов, включая парацетамол.

Усиление гепатотоксичности парацетамола имеет место при ожирении или дефиците белка в диете (например, у жестких вегетарианцев). При этом происходит повышение активности изофермента CYP2E1 и увеличение образования токсического метаболита парацетамола (NAPQJ) с одновременным нарушением его инактивации. Нарушение инактивации NAPQJ может наблюдаться также у больных с гипотрофией II–III степени в связи с истощением у них запаса глутатиона [5].

Курение (социально допустимое явление) является независимым фактором риска смерти от печеночной недостаточности на фоне применения парацетамола. А социально отвергаемые наркотические препараты, такие как кокаин и экстази, вызывают фульминантную печеночную недостаточность.

Факторы риска гепатотоксичности, обусловленные особенностями ЛС

Наибольшим гепатотоксическим потенциалом обладают ЛС, интенсивно (>60%) метаболизирующиеся в печени, т.е. вещества с высоким печеночным клиренсом: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), антиконвульсанты,

пероральные контрацептивы, парацетамол, анаболические стероиды.

Дозозависимой гепатотоксичностью обладает витамин А.

Фармакокинетическое взаимодействие ЛС при вынужденной полифармации, обусловленной полиморбидностью пациента: например, усиление гепатотоксичности парацетамола у пациентов, принимающих барбитураты, а также у онкологических больных на фоне полихимиотерапии, истощающей запасы глутатиона.

Феномен перекрестной чувствительности ЛС в пределах одного фармакологического класса: если один какой-то препарат уже вызвал гепатотоксичность, то с 80% вероятностью можно утверждать, что другой препарат этого же класса усилит гепатотоксичность до острой печеночной недостаточности.

Механизмы ЛПП

ЛПП по механизму развития могут быть токсическими, аллергическими, идиосинкратическими [5, 6].

Токсическое повреждение печени – непосредственное поражение клеточных структур самим лекарством или его метаболитом (метаболический тип). Является, как правило, дозозависимым (а значит предсказуемым) и обусловлено превышением возможностей печени в детоксикации ксенобиотиков.

Например, предполагается, что гепатотоксичность антимикотиков, в частности, кетоконазола и итраконазола, как наиболее токсичных, обусловлена нарушением синтеза стеридов мембран клеток печени и (или) дегградацией ферментов печени – каталазы и пероксидазы.

А в развитии гепатотоксического действия НПВС играют роль повреждение митохондрий и угнетение циклооксигеназы реактивными метаболитами [3].

При этом имеет значение как величина одной дозы (например, передозировка парацетамола), так и кумулятивная доза – как в случае с амиодароном, метотрексатом, преднизолоном.

Следующие два механизма являются дозозависимыми и потому непредсказуемыми.

Идиосинкратическая реакция (фармакогенетический механизм) обусловлена отсутствием или снижением активности печеночных ферментов, участвующих в реакциях I и II типа биотрансформации лекарств (окисление и конъюгация). Образовавшиеся токсические метаболиты (например, NAPQJ у парацетамола и IV метаболит у депакина), не будучи инактивированными, оказывают гепатотоксическое действие.

Аллергические реакции с вовлечением печени обычно развиваются при повторном введении препарата после 1–5-недельного перерыва. При этом отмечаются также лихорадка, сыпь, эозинофилия.

Такие реакции вызывают, в частности, сульфаниламиды, нитрофураны, ацетилсалициловая кислота, фенитоин, кордарон, НПВС, галотан.

При этом механизме поражения печени само лекарство или его метаболит, соединяясь с белками печени, выступают в роли гаптена, который, присоединяясь к клеткам Купфера, провоцирует иммунный ответ через главные комплексы гистосовместимости I и II типов. Гуморальный или клеточный ответ (врожденный или адаптивный) вызывает воспаление, опосредуемое провоспалительными цитокинами, такими как ИЛ1, ФНО α , ИФН γ . В ряде случаев механизм повреждения можно рассматривать как комбинированный.

Типы ЛПП

При всем многообразии типов ЛПП [7] они наилучшим образом подразделяются на гепатоцеллюлярный (цитотоксический), холестатический, смешанный, васкулярный, неопластический [2], а также стеатогепатит.

Существует некоторая зависимость между определенными классами ЛС и особенностями поражения печени. Так, препараты железа и общей анестезии (галотан), НПВС, гидралазин, антиоксиданты и большинство антиконвульсантов вызывают цитотоксичность, иногда фатальную.

Нейролептики, большинство антигиперлипидных средств (за исключением пропилтиоурацила) и некоторые антидиабетические ЛС вызывают преимущественно *холестатические нарушения*.

Повреждение печени холестатического типа может быть обусловлено: 1) селективным вмешательством в экскрецию веществ в желчные каналцы; 2) прямым повреждением желчных ходов ксенобиотиками или их метаболитами; 3) некоторые ЛС повреждают АТФ-зависимые белки, транспортирующие желчные кислоты, разрушающие актиновые нити и вызывая холестаза.

Смешанное гепатохолестатическое повреждение является обычно результатом иммуноопосредованной реакции с поражением паренхимы и портальным воспалением или недостаточностью каналикулярных помп, что позволяет токсичным желчным кислотам накапливаться, вызывая вторичное повреждение гепатоцитов. По данным [8], у значительной части больных с идиосинкратическим механизмом поражения печени была отмечена связь между II классом HLA и холестатическим (смешанным) типом ЛПП, что предполагает его генетические основы.

Лекарственные сосудистые повреждения печени. Оральные контрацептивы, азатиоприн, вызывают гепатотоксичность за счет блокирования исходящего кровотока – тромбоза печеночных вен или окклюзии печеночных венул с развитием застойной гепатопатии, а также за счет дилатации печеночных синусов с образованием наполненных кровью полостей (пелиозный гепатит).

Некоторые ЛС (половые и анаболические гормоны) могут повреждать ДНК, вызывая развитие доброкачественных (аденома, нодулярная гиперплазия) или злокачественных (гепатокарцинома) *новообразований* печени.

Возникновение *стеатогепатита* (скопление жирных кислот в гепатоцитах) связывается с применением амиодарона (дозозависимый эффект) и длительным использованием преднизолона при аутоиммунном гепатите (время-зависимый эффект).

Диагностика ЛПП

Определенный, несомненный диагноз ЛПП редко когда ставится по разным причинам и прежде всего из-за недооценки лекарственной патологии вообще, а также потому, что одни и те же типы поражения печени могут вызываться различными причинами.

Смутить врача и увести в сторону от правильного диагноза также могут и внепеченочные проявления (сыпь, лихорадка, артралгии), наблюдаемые при иммуноопосредованном ЛПП (гиперсенситивный синдром). В результате, по данным [8], около 60% больных с ЛПП того или иного типа продолжают получать ЛС после проявления симптомов поражения печени.

Предположительный диагноз ЛПП строится на исключении других возможных причин (например, тирозинемии при злокачественных опухолях печени у детей), лекарственном анамнезе, временном соотношении начала фармакотерапии и появления той или иной печеночной симптоматики, аналогии с другими подобными случаями, лабораторных и морфологических данных, факторах риска [9, 10].

Однако наиболее убедительным аргументом в пользу ЛПП является обратное развитие симптоматики после отмены «виновного» препарата и ее возобновление после повторного назначения этого же ЛС (по крайней мере превышение двух норм трансaminaз).

Динамика гепатотоксичности весьма вероятно связана с ЛС, если происходит снижение активности печеночных ферментов по крайней мере на 50% от исходных значений в течение 8 дней или предположительно, если снижение значений печеночных ферментов по крайней мере на 50% происходит в течение 30 дней для гепатоцеллюлярного типа и в течение 180 дней для холестатического типа ЛПП [11]. Как видно из этих данных, холестатические изменения склонны к более длительному (чем гепатоцеллюлярный тип) обратному развитию, по-видимому в силу того, что холангициты восстанавливаются и регенерируют более медленно, чем гепатоциты. По этой причине больные с холестатическим или смешанным типом поражения более склонны к хронизации, чем больные с гепатоцеллюлярным типом ЛПП.

Лекарственный анамнез должен включать сведения о приеме ЛС, как прописанных, так и особенно купленных без рецепта (в РФ их значительная часть), фитопрепаратах, БАДах, запрещенных препаратах, фоновых заболеваниях печени.

Латентный период – временной промежуток от начала применения ЛС до наступления клинико-лабораторных проявлений гепатотоксичности может быть самым разным – от нескольких часов до года.

Например, гепатотоксичность таких антибиотиков, как амоксициллин/клавулановая кислота, эритромицин может наступить в пределах 7 дней уже при первом применении. При этом допускается [11], что холестатический эффект наряду с эритромицином присущ и новым макролидам, то есть является, по-видимому, их классовым эффектом с частотой 1–2 на 50 000. Существенно больший латентный период оказывается у трициклических антидепрессантов, антиконвульсантов, хлорпромазина, метоклопрамида, сульфосалазина (>30 дней) и диклофенака (около 3 месяцев).

В отдельных случаях (эритромицин, амоксициллин/клавулановая кислота) может иметь место отсроченная реакция–развитие гепатотоксичности уже после отмены препарата – 20 и более дней спустя. Этот феномен может быть связан с медленным развитием иммунологической реакции или длительной задержкой препарата в организме (медленные метаболиты). Подчеркивается при этом [12], что сам по себе амоксициллин не повреждает печень и что именно добавление клавулановой кислоты (в дозе 750 мг/сут) делает это соединение гепатотоксичным.

Клинические и лабораторные признаки ЛПП

Симптоматика ЛПП имеет общий для всех типов характер и проявляется тошнотой (рвотой), болью в правом верхнем квадранте живота, гриппоподобными жалобами, увеличением размеров печени, иногда желтухой и зудом. Среди ранних симптомов предиктором (биомаркером) гепатотоксичности называется увеличение селезенки.

Однако ведущими клиническими проявлениями ЛПП является **острый гепатит** (гепатоцеллюлярный тип) с 10% летальностью, при этом АЛТ>2 норм (иногда>10 норм) или R≥5 (R=АЛТ/ЩФ).

Главными симптомами ЛПП типа **острого холестаза**, иногда называемого холестатическим гепатитом и не представляющим обычно угрозу жизни, являются желтуха и зуд с резким повышением ЩФ, холестерина и преимущественно прямого билирубина. При этом R>2.

В отдельных случаях в процессе наблюдения за больным ЛПП гепатоцеллюлярный тип имел тенденцию конвертироваться в холестатический тип [8].

Смешанный гепатохолестатический тип

напоминает картину атипичного гепатита с невысоким уровнем трансаминаз и ЩФ, а $2 < R < 5$ [9, 13, 14].

Повреждение печени типа **стеатоза** обычно сочетается со стеатореей и, в отдельных случаях, с панкреатитом.

Сосудистые реакции (вено-окклюзивная болезнь) проявляется сильной болью в правом подреберье, асцитом, симптомами портальной гипертензии, умеренной гиперферментемией.

Возникновение **опухолей печени** (прежде всего злокачественных) связано с лекарственным поражением ДНК и обычно проявляется умеренными болями в правом подреберье, увеличением размеров печени, снижением аппетита, положительными опухолевыми маркерами.

ЛПП считаются **легкими**, если сопровождаются изменениями только лабораторных показателей, и **серьезными**, если требовало госпитализации или ее продления, изменения терапии или было жизнеугрожающим.

По течению ЛПП подразделяются на **острые** (включая фульминантную печеночную недостаточность) и **хронические** – изменение лабораторных показателей более 3 мес для гепатоцеллюлярного типа и более 6 мес для холестатического или смешанного типов [8].

Характерными ультразвуковыми маркерами при хронических заболеваниях печени независимо от этиологии являются следующие:

- 1) увеличение левой доли печени;
- 2) увеличение площади селезенки;
- 3) дилатация селезеночной вены [14].

Кроме того, у детей с хроническими болезнями печени вирусного и неинфекционного генеза имеет место усиление синтеза коллагена и замедление процессов его деградации по данным сыровоточных показателей (уровень коллагена IV, С-концевые телопептиды).

Возможные морфологические признаки ЛПП (основные типы)

Гепатоцеллюлярный тип – цирроз и хронический гепатит: воспалительные инфильтраты в портальных трактах с участками некроза, пролиферация желчных ходов, выраженный портальный фиброз, окаймляющий небольшие зоны регенерации с нарушением дольковой структуры.

Холестатический и смешанный (гепатоцеллюлярно-холестатический) типы: участки некроза, фиброз, повреждение канальцев – пролиферация, дуктопения, синдром исчезающих канальцев.

Ведение больных с ЛПП

Говоря о терапии ЛПП, следует признать, что средств и методов, принципиально влияющих на эту патологию, до настоящего времени нет.

Лечение проводится по стандартной схеме и

заключается в отмене подозреваемого препарата с желательной предварительной оценкой уровня его концентрации в сыворотке крови. В легких случаях доза ЛС просто понижается. При выраженной гепатотоксичности отменяются также все препараты, выводимые печенью, с их возможной заменой на ЛС, выводимые почками.

Некоторые авторы [16] предлагают пытаться сохранить проводимое лечение, если цифры АЛТ не превышают 5 норм и отсутствуют такие симптомы, как тошнота, рвота, боли в правом подреберье, увеличение печени, внепеченочные проявления [17, 18]. У половины таких больных (с идиосинкратическим гепатоцеллюлярным типом ЛПП) уровень АЛТ спонтанно нормализуется (феномен «адаптации»). Однако, в соответствии с Ну's law, прогноз гепатотоксичности в случае гепатоцеллюлярного типа поражения, при уровне АЛТ и общего билирубина более 3 норм – пессимальный: смертность достигает более 10%.

Больному создается охранительный режим с соблюдением диеты и ограничением физической нагрузки, назначаются гепатопротекторы (иногда это делается заранее), антиоксиданты и витамины, проводится наблюдение за динамикой печеночных функциональных тестов.

Среди гепатопротекторов называются эссенциальные фосфолипиды, которые оказывают также желчегонное и антифибротическое действие – Лив-52, силимарин и гептрал.

Перечисленные препараты обладают универсальным механизмом действия.

Антидотов всего три: фолиевая кислота защищает печень от метотрексата, L-карнитин – от депакина, а АЦЦ – от парацетамола.

Вместе с тем в некоторых сообщениях указывается на успех лечения АЦЦ при острой печеночной недостаточности, вызванной сульфасалазином.

Теоретически АЦЦ может оказаться полезным и при других случаях лекарственной гепатотоксичности (проведении химиотерапии), так как является донатором глутатиона (истощаемого при проведении химиотерапии), действует как антиоксидант (образование активных форм кислорода – один из механизмов гепатотоксичности), уменьшает воспаление через редукцию хемотаксиса лейкоцитов, а также увеличивает синтез оксида азота [5, 7].

Повышает уровень глутатиона и гептрал, назначение которого должно предшествовать или сопровождать прием потенциально гепатотоксичных ЛС у больных из группы высокого риска, а лечение должно проводиться достаточно долго (как правило, более 30 дней) – до нормализации печеночных показателей. Кроме того, у гептрала есть и еще одно важное качество – антидепрессивное действие (депрессия – частый спутник тяжелых заболеваний).

Глюкокортикостероиды (ГКС) могут быть полезны при аллергической природе гепатотоксичности за счет редукции воспалительной реакции. Однако это не влияет на выживаемость таких больных. Считается также, что их применение оправдано при микровезикулярном стеатозе, вызванном метотрексатом, варфарином или внутривенным введением жировых эмульсий, а также при хроническом гепатите с медленным улучшением. Кроме того, примерно $1/3$ больных с острой печеночной недостаточностью имеют сопутствующую надпочечниковую недостаточность, что естественно требует назначения ГКС [2, 3, 6].

При тяжелом холестазах может оказать эффект урсодезоксихолевая кислота в комбинации с дюфалаком, а при сильном зуде – холестирамин, дозу которого следует титровать до облегчения зуда или появления диареи. К сожалению, помимо желчных кислот (источник зуда) холестирамин может связывать другие ЛС. Поэтому прием этих ЛС должен быть скорректирован – за 1 ч до или через 6 ч после приема холестирамина.

В случае неэффективности или плохой переносимости холестирамина можно использовать рифампицин 600 мг/сут. Облегчение зуда обычно происходит через 1–3 недели и обусловлено, вероятно, индукцией ферментов и увеличением клиренса желчных кислот.

Применяемые с этой же целью антигистаминные препараты и фенобарбитал хотя и облегчают зуд, но одновременно вызывают седацию.

Однократное внутривенное введение 8 мг ондасетрона смягчает зуд в пределах 24 ч, возможно, за счет блокирования серотониновых рецепторов (5-НТЗ) на окончаниях сенсорных нервов.

Практически все зарубежные авторы возникновение острой печеночной недостаточности вследствие приема ЛС считают прямым показанием к неотложной трансплантации печени как единственному средству сохранить больному жизнь, поскольку при развитии фульминантного гепатита и гепаторенального синдрома смертность может достигать 80%.

Профилактика ЛПП

Больные из группы высокого риска не должны принимать гепатотоксичные препараты или им назначаются ЛС с меньшим гепатотоксическим потенциалом, например, для НПВС – это целекоксиб и напроксен.

Больные должны быть предупреждены о том, чтобы не принимать самостоятельно никаких лекарств, кроме прописанных, строго следовать режиму дозирования и сообщать врачу о любых проявлениях дискомфорта.

Избегать полифармации, в т.ч. назначения так называемых безопасных фитопрепаратов и БАДов.

Необходим контроль сопутствующих заболе-

ваний – ожирение, сахарный диабет, низкий нутритивный статус.

Обязательно рутинное мониторирование активности трансаминаз и ЩФ. Это тем более важно, что, по данным [3], у 5–27% больных ЛПП, обусловленной НПВС, протекает бессимптомно и может быть выявлено лишь лабораторно.

Больным из группы риска, вынужденно принимающим гепатотоксичные препараты, следует назначать гепатопротекторы в качестве сопроводительного лечения.

Таким образом, гепатотоксичность, производимая ЛС, является серьезным вызовом фармацевтической индустрии и врачам. Введение в практику новых технологий, например, таких как фармакогеномика (выявление генетического полиморфизма ферментов, отвечающих за метаболизм ЛС) и метабономика (выявление аномальных метаболитов в крови и моче), существенно повысит возможности идентификации факторов риска и раскрытия патогенеза идиосинкратических реакций гепатотоксичности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Aithal PG, Day CP.* The natural history of histologically proved drug induced liver disease. *Gut.* 1999; 44: 731–735.
2. *MacLaren.* Hepatic and cholestatic disease. Drug-induced disease. Prevention. Detection and management. American Society of Health System, Pharmacist, Bethesda. 2010; Chapter 40: 771–800.
3. *Евсеев М.А.* Гепато- и гастротоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов, возможные точки пересечения. http://rmj.ru/articles_5705.htm. 20/06/11
4. *Шульпекова Ю.О.* Лекарственные поражения печени. http://dd.consilium-medicum.com/medialgastro107_01/16.shtm от 20.06.11
5. *Ушкалова Е.А.* Лекарственные поражения печени. М.: Трансатлантик интернейшнл, 2003: 10–25.
6. *Karlovitz N.* Drug induced liver injury. *Drug safety.* 2007; 30 (4): 277–294.
7. *Полянский В.М.* Применение препарата Лив-52 при токсических, алкогольных и лекарственных поражениях печени. *Фарматека.* 2005; 7 (102): 23–28.
8. *Andrade RJ, Lucena NJ, Kaplowitz, et al.* Outcome of idiosyncratic drug-induced liver injury: long-term follow up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology.* 2006; 44 (issue 6): 1581–1588.
9. *Bagneri H, Michel F, Lapeyre-Mestre M, et al.* Detection and incidence of drug induced liver injuries in hospital: a prospective analysis from laboratory signals. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2000; 50 (issue 5): 479–484.
10. *Maria VA, Victorino RM.* Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology.* 1997; 26 (3): 664–669.
11. *Abajo FJ, Montero D, Madurga M, et al.* Acute and clinically relevant drug induced liver injury: a population based case-control study. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2004; 58 (1): 71–80.
12. *Rodriguez LG, Gutthann SP, Wolker AM, et al.* The role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in acute liver injury. *BMJ.* 1992; 305: 865–868.
13. *Rodriguez LG, Dugue A, Castersague J, et al.* A cogort study on the risk of acute liver injury among users of ketoconazole and other antifungal drugs. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999; 48: 847–852.
14. *Камалова А.А., Шакирова А.Р., Скворцова И.В., Бикмуллина Г.М.* Возможности ультразвуковой доплерографии в диагностике и оценке эффективности терапии при хронических заболеваниях печени у детей. XVIII Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». М., 2011: 234–235.
15. *Романова С.В., Жукова Е.А., Каплина Н.А. и др.* Изменение сывороточных показателей фиброза печени при хронических заболеваниях печени у детей. Там же: 240–241.
16. *Watkins PB, Duba LM, Walton-Bowen K, et al.* Clinical pattern of zilenton associated liver injury. *Drug safety.* 2007; 30 (9): 805–815.
17. *Пыков М.И., Захарова И.Н., Калоева З.В. и др.* Ультразвуковая диагностика гепатомегалий у детей. XVIII Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». М., 2011: 231–232.
18. *Захарова И.Н., Пыков М.И., Мумладзе Э.Б. и др.* Функциональное состояние печени у больных, получающих гепатопротекторы. Там же: 232–233.