

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ У 30-ЛЕТНЕЙ БОЛЬНОЙ

Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А., Педь В. И., Арапханова М. М.
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ (г. Санкт-Петербург, Россия)

SEVERE DRUG-INDUCED CHRONIC LIVER DISEASE IN 30-YEAR-OLD PATIENT

Grinevich V. B., Kravchuk Yu. A., Ped V. I., Arapkhanova M. M.
S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry (Saint Petersburg, Russia)

Для цитирования: Гриневич В. Б., Кравчук Ю. А., Педь В. И., Арапханова М. М. Лекарственное поражение печени тяжелого течения у 30-летней больной. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;150(2): 177–182.

For citation: Grinevich V. B., Kravchuk Yu. A., Ped V. I., Arapkhanova M. M. Severe drug-induced chronic liver disease in 30-year-old patient. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;150(2): 177–182.

Гриневич Владимир Борисович — д.м.н., профессор, заведующий 2-й кафедрой (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ

Кравчук Юрий Алексеевич — д.м.н., профессор 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ

Педь Владимир Иванович — д.м.н., профессор 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ

Арапханова Марина Магомедовна — клинический ординатор 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» МО РФ

Grinevich Vladimir B. — M. D., D. Sc. (Medicine), Professor, the Head Therapy of Advanced medical Department 2, S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry

Kravchuk Yuri A. — M. D., D. Sc. (Medicine), Professor Therapy of Advanced medical Department 2, S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry

Ped Vladimir I. — M. D., D. Sc. (Medicine), Professor Therapy of Advanced medical Department 2, S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry

Arapkhanova Marina M. — clinical Intern Therapy of Advanced medical Department 2, S. M. Kirov Military Medical Academy the Russian Defense Ministry

**Арапханова
Марина Магомедовна**
Arapkhanova Marina M.
AMM06@list.ru

Резюме

Представленное клиническое наблюдение отражает ключевые вопросы лекарственных повреждений печени (ЛПП): сложность интерпретации причинно-следственных взаимоотношений лекарственное средство (ЛС) — печень, тяжесть течения, диагностическую концепцию, как метод исключения, отсутствие стандартов лечения и трудности поиска успешной терапии.

Ключевые слова: Лекарственное поражение печени, идиосинкразия, левофлоксацин, урсодезоксихолевая кислота

Summary

The presented clinical observation reflects the key issues of the drug-induced chronic liver disease (DCLD): the complexity of the interpretation of the cause-and-effect relationship. The drug-liver, the severity of the flow, the diagnostic concept, as an exclusion method, the lack of treatment standards and the difficulty of finding an effective therapy.

Keywords: Drug-induced chronic liver disease, Idiosyncrasy, Levofloxacin, Ursodeoxycholic acid

ЛПП – важная проблема повседневной клинической деятельности: гепатотоксические реакции на лекарственные средства часто встречаются, непредсказуемы в возникновении и течении, имеют

многообразные клинико-морфологические варианты, диагностируются методом исключения, отсутствуют стандартные подходы в лечении [1, 2, 3, 4, 10, 14].

Распространенность

Истинная распространенность ЛПП неизвестна. Зарегистрированная частота ЛПП во Франции

(С. Sgro с соавт., 2002) –13,9 на 100 тыс. жителей. По данным ряда исследователей гепатотоксич-

ность ЛС является причиной: а) желтухи – у 2–5% госпитализированных больных; б) острого гепатита в возрасте старше 40 лет – у 40% больных; в) фульминантной печеночной недостаточности – у 15–30% пациентов; г) у половины больных, госпитализированных по поводу острой печеночной

Патогенез

ЛПП подразделяют на два типа: дозозависимые (обусловлены присущей лекарственному препарату гепатотоксичностью) и идиосинкразические [10,14]. Прямым гепатотоксичным действием обладает парацетамол при превышении токсической дозы препарата (в среднем 10–15 г/сутки) [16]. Идиосинкразия – реакции организма, возникающие у людей, имеющих наследственно обусловленную повышенную чувствительность к ЛС. Современные представления о механизмах развития ЛПП предполагают соотношение механизмов: а) воздействие лекарственного средства и/или его метаболитов; б) адаптивных реакций и прежде всего ответа иммунной системы человека.

Для абсолютного большинства лекарственных препаратов гепатотоксичность определяется особенностями функционирования системы цитохрома Р-450, имеющей решающее значение в их метаболизме. Всосавшиеся в кишечнике лекарства по системе воротной вены попадают в печень, где биотрансформация препаратов осуществляется в два

Факторы риска

К наиболее значимым факторам, усугубляющим ЛПП, относятся хронические заболевания печени, возраст, пол пациента, злоупотребление

Генетический фактор

Генетически детерминированный полиморфизм многочисленных изоферментов Р-450, осуществляющих метаболизм ЛС, может лежать в основе

Хронические заболевания печени

Наличие заболеваний печени сопровождается нарушением метаболизма и элиминации лекарств. Риск гепатотоксического действия лекарства зависит от степени тяжести заболевания (вирусного, алкогольного, аутоиммунного) и выраженности нарушения

Алкоголь

Злоупотребление алкоголем может сопровождаться формированием алкогольной болезни (жирового гепатоза, гепатита, цирроза) печени, что снижает возможности печени по метаболизму ЛС и повышает вероятность токсического поражения органа. Длительность и интенсивность злоупотребления

Клинико-лабораторные типы ЛПП

Современные представления о ЛПП отражены в клинических рекомендациях для врачей «Лекарственные поражения печени» [4]. Клинические проявления ЛПП варьируют в широких пределах: от бессимптомного течения до острой тяжелой фульминантной печеночной недостаточности. Для пациентов с желтухой очень важным является определение показателя R – соотношение активности АЛТ, выраженной в кратности к верхнему

недостаточности в США [2, 4]. Особую проблему представляют поражения печени парацетамолом, так острые отравления этим ЛС, требующие госпитализации регистрируются: в США с частотой 29, в Израиле – 57, в Великобритании – 200 случаев на 100 тыс. жителей [2, 16].

этапа: 1) в гепатоците при участии системы изоферментов цитохрома Р-450 происходит окисление и гидроксилирование препаратов с образованием их промежуточных метаболитов (которые также могут обладать гепатотоксичным влиянием); 2) образовавшиеся метаболиты (а также часть лекарств, метаболизирующихся, минуя первую, через 2 фазу) связываются с молекулами глутатиона, сульфата, глюкуронида, затем образовавшиеся гидрофильные нетоксичные соединения выводятся из организма с мочой и/или с желчью [2, 4, 9, 11]. Таким образом, риск, фенотип и клинический исход ЛПП определяется соотношением и взаимодействием свойств лекарственных препаратов (пороговая доза, липофильность, образование реактивных метаболитов, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция и др.) и факторов организма, влияющих на метаболизм ЛС, способностью противостоять токсическому действию, возможностью коррекции воспалительной реакции и иммунного ответа [10, 14].

алкоголем, доза препарата, генетические нарушения, взаимодействие лекарств, трофологический статус [2].

нарушения процессов окисления и гидроксилирования лекарств, что сопровождается образованием токсических метаболитов [1, 4, 14].

функций печени (с признаками печеночной недостаточности, печеночной энцефалопатии, асцитом, холестазом ит.д.). Самостоятельное заболевание печени «скрывает», существенно затрудняет верификацию лекарственного поражения [2, 6, 11].

способствует возникновению ЛПП при более низких дозах лекарственного препарата [1, 7, 15].

Сочетанный прием нескольких ЛС повышает вероятность развития ЛПП, как в связи с возможной суммацией токсических эффектов лекарств, так и конкурентным характером метаболизма препаратов [1, 4, 8, 9, 11].

пределу нормы (ВПН), и ЩФ (кратность к ВПН), а также его контроль при динамическом наблюдении за пациентом.

Согласно рекомендациям CIOMS (1999), усовершенствованным Международной рабочей группой экспертов (2011) определены [4]:

- диагностические критерии типов ЛПП (гепатоцеллюлярный: повышение только АЛТ > 2х ВПН или R > 5; холестатический: увеличение

- активности ЩФ > 2хВПН или R< 2, смешанный: повышение активности как АЛТ, так и ЩФ > 2хВПН или 2 <R> 5), понятий «биохимические изменения» (изолированное увеличение активности АЛТ, ЩФ, общего билирубина > 2хВПН) и «изменения печеночных тестов» (при повышении активности АЛТ, АСТ, ЩФ или уровня общего билирубина < 2хВПН;
- рекомендации по дефиниции понятий «острое повреждение печени» (менее 3 месяцев), хроническое ЛПП (более 12 месяцев), персистирующее

ЛПП (более 3 месяцев для гепатоцеллюлярного, более 6 месяцев для холестатического типа ЛПП);

- степени тяжести ЛПП (легкая, умеренная, тяжелая, фатальная или трансплантация [G. P. Aithal с соавт., 2011]; легкая, умеренная, умеренно-тяжелая, тяжелая, фатальная или трансплантация [проспективное исследование DILIN];
- предложены ряд классификаций клинико-морфологических фенотипов ЛПП и шкалы для оценки причинно-следственных связей ЛС – ЛПП.

Клиническое наблюдение

Больная П., 30 лет, поступила в клинику Второй кафедры (терапии усовершенствования врачей) ВМедА им. С. М. Кирова 03.10.2017с жалобами на постоянную горечь во рту, тошноту, рвоту съеденной пищей до 3–4 раз в сутки (не приносящую облегчения), появление желтушности склер и кожных покровов, кожный зуд, снижение массы тела на 8 кг за 10 дней, обесцвеченный кал, потемнение мочи, выраженную общую слабость. В начале августа 2017 года перенесла острое респираторное заболевание (гипертермия до 38,3 С, катаральные явления). В течение 7 дней самостоятельно принимала парацетамол 500мг + хлорфенамин 10мг + аскорбиновая кислота 200мг с положительным эффектом. В середине августа находилась на отдыхе в Германии, где употребляла в течение 10 дней слабоалкогольные напитки (пиво, вино – в количествах, эквивалентных 3–4 алкогольным единицам (АЕ) в сутки, при допустимых значениях <2 АЕ в сутки). В последние дни августа 2017 года появилась боль в горле, отметила увеличение и болезненность правого подчелюстного лимфатического узла. Ввиду отсутствия эффекта от самолечения смесью лизатов бактерий 2,7 мг и Грамицидином 1,5 мг и усиления болевого синдрома, пациентка обратилась в поликлинику. Была назначена терапия Левофлоксацином 500 мг/сут и Азоксимера бромид 12 мг/сут. На фоне проводимой антибактериальной терапии (с 03.09.2017 по 06.09.2017) болевой синдром купировался, лимфатический узел уменьшился. Однако, уже в первый день терапии отметила появление признаков желудочной диспепсии, в виде тошноты, рвоты, нарастания общей слабости, тем не менее пациентка продолжала прием препаратов.

07.09.2017 с учетом данных лабораторных исследований (от 05.09.2017: активность АЛТ> 9 ВПН, АСТ> 4 ВПН, уровень общего билирубина– 1,2 ВПН) пациентка была госпитализирована в клиническую инфекционную больницу им. С. П. Боткина с подозрением на инфекционный мононуклеоз. С первого дня госпитализации проводилась антибактериальная терапия Цефтриаксомом 2,0 в/в, один раз в сутки, курсом 8 дней и Метронидазолом 0,5 внутрь, три раза в сутки, курсом 5 дней. На следующий день после начала лечения больная П. отметила ухудшение состояния в виде появления выраженной общей слабости, пожелтения кожных покровов и слизистых оболочек, потемнения мочи, обесцвечивания кала, сохранялись явления

цитоллиза и холестаза (биохимический анализ крови от 08.09.2017: активность АЛТ – 6 ВПН, АСТ – 2,5 ВПН, ГГТП – 7 ВПН, ЩФ – 2 ВПН, уровень общего билирубина– 6 ВПН. За время госпитализации в инфекционной больнице были исключены вирусные гепатиты, герпес-вирусные инфекции, а также инфекционный мононуклеоз. Данная клиническая ситуация была рассмотрена в рамках лекарственного гепатита.

Выписана из стационара 16.09.2017. В дальнейшем на фоне отмены антибактериальных препаратов, начала приема урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) 750 мг в сутки, с 17.09.2017 отметила улучшение общего самочувствия, постепенное уменьшение желтушности (биохимический анализ крови от 22.09.2017 – активность АЛТ – 2 ВПН, уровень общего билирубина – 8 ВПН). Амбулаторно консультирована гастроэнтерологом (27.09.2017), перорально назначены Адеметионин 400 мг 3 раза в сутки, Орнитин 3,0 1 раз в сутки, минимикросферический панкреатин 25000 ЕД 3 раза в сутки. В первый день приема назначенных препаратов появилась многократная рвота, тошнота, усиление желтушности, нарастание слабости, в связи с чем ЛС были самостоятельно отменены.

3 октября 2017 года поступила в клинику 2й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ВМедА им.С.М.Кирова с целью верификации диагноза и проведения лечения. Объективно: отмечена желтушность кожи и слизистых оболочек, размеры печени по Курлову 9 х 8 х 6 см. Клинический анализ крови от 04.10.2017: нормохромная, нормоцитарная анемия легкой степени тяжести (эритроциты $3,45 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 102 г/л, СОЭ 23 мм/час), эозинофилия (эозинофилы 11%; $0,69 \times 10^9$). Биохимический анализ крови от 04.10.2017: цитоллиз (активность АЛТ, АСТ – 1,5 ВПН, коэффициент де Ритиса 0,8), холестаз (уровень общего билирубина– 14 ВПН, активность ГГТП – 1,5 ВПН). Протеинограмма, коагулограмма: без изменений. Антитела (АТ) к вирусу Эпштейна-Барр Ig M, G – отрицательны. АТ к цитомегаловирусу Ig M – отрицательны, Ig G в титре 1/3200. Анализ крови на онкомаркеры от 19.10.2017: СА125, АФП, РЭА, СА19–9 – норма. АТ к антигенам токсокары, трихинеллы, эхинококка, кошачьей двуустки, лямблий – не выявлены. Развернутая серология аутоиммунных заболеваний печени: в пределах референтных значений. Также были исключены болезни Вильсона-Коновалова, Жильбера и гемохроматоз. УЗИ ОБП: билиарный

слабж; ФГДС: клинически значимых изменений нет; МРТ брюшной полости: МР-картина хронического некалькулезного холецистита в фазе обострения с признаками умеренной регионарной лимфоаденопатии по ходу печеночно-двенадцатиперстной связки и парааортально.

Резюмируя данные анамнеза заболевания, лабораторно-инструментальных исследований (четкая связь дебюта заболевания с приемом антибактериальных препаратов, особенности клинической картины, наличие синдромов цитолиза и холестаза, исключение иной патологии гепато-билиарного тракта), нами был подтвержден диагноз лекарственно индуцированного поражения печени, смешанного варианта, тяжелой степени тяжести) (активность АЛТ > 9 ВПН, ЩФ > 1,5 ВПН, ГГТП > 7 ВПН, уровень общего билирубина > 15 ВПН, $2 < R < 3$). При оценке причинно-следственной связи по шкале RUCAM: > 9 баллов, что соответствует высокой степени вероятности.

С первого дня начата активная терапия: парентально – Меглюмина натрия сукцинат 400 мл, Адеметионин 800 мг, Орнитин 5,0, витамины группы В (Пиридоксин 100,0 мг + Тиамин 100,0 мг + Цианокобаламин 1,0 мг), раствор глюкозы 5% 200 мл + Калия и магния аспарагинат 5 мл; внутрь: Алгелдрат+Магния гидроксид 5 мл 3 раза в сутки, минимикросферический панкреатин 25000 ЕД 3 раза в сутки, Активированный уголь 2250 мг в сутки, Хлоропирамин 25 мг в сутки, Лактулоза 90 мл в сутки, УДХК 750 мг в сутки, Мебеверин 200 мг 2 раза в сутки. В связи с ухудшением клинической картины, повышением уровня билирубина до 15 ВПН, сохранением активности АЛТ – 2,5 ВПН, АСТ – 1,5 ВПН, по решению консилиума лечение было дополнено гормональной терапией (с 6.10.2017 по 15.10.2017) по схеме 120–90–60 мг внутривенно со снижением дозировки по 30 мг каждые три дня. Несмотря на проводимую терапию, отмечалось усиление выраженности диспепсических явлений, дальнейшее нарастание цитолиза: активность АЛТ – 3,5 ВПН, АСТ – 3 ВПН; сохранение холестаза: ГГТП – 3 ВПН, общий билирубин – 14 ВПН (от 18.10.2017). Все препараты были отменены, за

исключением внутривенного введения Орнитина 5,0, раствора 5% глюкозы и физиологического раствора 0,9% и приема внутрь Лактулозы 90 мл в сутки. Учитывая стремительное нарастание общего билирубина – 20 ВПН (от 20.10.2017), при этом активность АЛТ, АСТ составляла 3 ВПН, было принято решение о проведении экстракорпоральной гемокоррекции. С 21 по 25.10.2017 пациентке суммарно ввели 7200 мл СЗП и 400 мл 5% альбумина. В результате плазмообмена достигли значимого снижения уровня билирубина (от 20 ВПН до 14 ВПН), при этом активность АЛТ и АСТ составляла 3 ВПН, ГГТП – 2 ВПН.

В дальнейшем продолжалась только инфузионная терапия, с отменой гепатопротективных препаратов, исходя из логично предполагаемой индивидуальной переносимости больной. Состояние пациентки по-прежнему не изменялось, биохимические показатели крови составляли (31.10.2017): активность АЛТ – 2 ВПН, АСТ – 1,5 ВПН, ГГТП – 7 ВПН, уровень общего билирубина – 14 ВПН. Для уточнения характера ЛПП была выполнена биопсия печени. По данным морфологического заключения от 31.10.2017 – дольковое и балочное строение сохранено, портальные тракты не расширены, очаговая гидропическая дистрофия гепатоцитов, признаки выраженного внутриклеточного и внеклеточного холестаза, морфологическая картина изменений в билиарной системе. 03.11.2017 пациентка была переведена на амбулаторный режим лечения с рекомендациями: соблюдение диеты (стол № 5), исключение алкогольных напитков, прием препаратов УДХК в суточной дозе 750 мг. В течение 3 недель после окончания стационарного лечения, отметила улучшение общего самочувствия в виде купирования синдрома диспепсии, появления аппетита, уменьшения астенизации, появилась профузная ночная потливость с окрашиванием постельного белья в зеленый цвет. Нормализация лабораторных показателей установлена 05.12.2017, через три месяца от начала заболевания. По данным УЗИ ОБП от 21.12.2017 диффузные изменения печени; по данным фиброэластометрии 7,1 кПа, что соответствует фиброзу 1 стадии по Metavir.

Обсуждение

Таким образом, мы не можем исключать возможность развития бессимптомных лабораторных изменений со стороны печени у пациентки П. после начала приема антигриппина, содержащего парацетамол. Однако, рассуждая ретроспективно об атипичном ответе даже на безопасные в плане гепатотоксичности препараты, логично предполагать фоновое неблагоприятное воздействие парацетамола. Нет сомнений в наличии токсичности левофлоксацина для данной пациентки, которая потенцировалась неблагоприятными эффектами цефтриаксона и/или метронидазола. Принимаемые больной дозы алкоголя сами по себе были недостаточны для установления этанола, как самостоятельного этиологического фактора поражения печени, однако сформировали неблагоприятный фон за счет индукции микросомальных ферментов. Неадекватный ответ

на гепатопротекторы, вероятнее всего, свидетельствует об идиосинкратическом процессе и позволяет нам предполагать нарушение лекарственной чувствительности на генетическом уровне.

Клинико-лабораторными особенностями течения данного случая явились: выраженные клинические проявления (тошнота, рвота, снижение аппетита вплоть до анорексии, похудание на 8 кг за 10 дней (27.09.2017–3.10.2017), лабораторные изменения по типу смешанного ЛПП (максимально активность АЛТ > 9 ВПН, ЩФ > 1,5 ВПН, ГГТП > 7 ВПН, уровень общего билирубина > 20 ВПН, $2 < R < 3$) с превалированием цитолиза в первые 10–14 дней манифестации ЛПП и холестаза в дальнейшем.

Исходя из предлагаемых вариантов классификаций клинико-морфологических типов (фенотипов) ЛПП и сопоставляя их с результатами

клинико-лабораторно-морфологического обследования пациентки, мы склоняемся к преимущественно холестатическому типу ЛПП. Морфологические изменения не всегда коррелируют с биохимическими, что может быть объяснено очаговым характером морфологических изменений, динамичностью лабораторных изменений [5].

В настоящее время отсутствуют четкие схемы ведения пациентов с ЛПП, с указанием тактики действий при неэффективности на предлагаемую терапию. В нашем наблюдении попытки лечения ЛПП с помощью как гепатопротективной, так и гормональной терапии не увенчались успехом и сопровождалась клиническим и лабораторным

ухудшением. На наш взгляд, на основании тщательного ретроспективного анализа всех этапов лечения пациентки наиболее оптимальным вариантом терапии в данном случае была монотерапия препаратами УДХК [12,16], что подтверждают анамнестические данные, где прослеживался «светлый промежуток» с положительной клинической, лабораторной динамикой и полученными нами результатами. Ведение больных с ЛПП подразумевает максимальную отмену и строгий контроль индивидуальной переносимости лекарственных препаратов, с оценкой клинико-лабораторных изменений, возникающих на тот или иной препарат при коррекции терапии.

Заключение

Холестатические ЛПП – одни из наиболее частых, обусловлены генетически детерминированной индивидуальной чувствительностью организма [8]. Ведение больных с холестатическими ЛПП с учетом медленного разрешения холестаза, высокого

риска хронизации процесса в печени требует от клинициста более тщательного клинико-лабораторного контроля и долгосрочного наблюдения за пациентом.

Литература

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей/ Под ред. В. Т. Ивашкина. – М.: ООО «Издат. дом «М-Вести», 2002. – 416 с.
2. Внутренние болезни. Печень, желчевыводящие пути, поджелудочная железа: учебное пособие /Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 632 с.
3. Галимова С. Ф. Лекарственные поражения печени // РЖГГК. – 2014. – Т. 24. – № 1. – С. 21–28.
4. Лекарственные поражения печени. Клинические рекомендации для врачей / Санкт-Петербургское общество гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов. Райхельсон К. Л., Пальгова Л. К., Кондрашина Э. А., Марченко Н. В., Барановский А. Ю. – СПб., 2017. – 116 с.
5. Хомерики С. Г. Холестаз: учебное пособие для врачей/ С. Г. Хомерики, Н. М. Хомерики. – М.: Прима Принт, 2014. – 52 с.
6. Циммерман Я. С. Синдром холестаза (вопросы этиологии, патогенеза, классификации, диагностики и лечения): учебно-методическое пособие для врачей. – Пермь, 2005. – 38 с.
7. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени желчных путей: Пер. с англ. / Под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. – М.: Гэотар-Медицина, 1999. – 864 с.
8. Björnsson E. S. Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents // Int J Mol Sci. – 2016. – Vol. 6; 17(2). – P. E224.
9. Tajiri K., Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. // World J Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14(44). – P. 6774–6785.
10. Chen M., Suzuki A., Borlak J. et al. Лекарственные повреждения печени: взаимодействие лекарственных средств и факторов организма. //Journal of Hepatology. – 2015. – Vol.63. – P. 503–514.
11. Chalasani N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L et al. ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury // The American Journal of Gastroenterology. – 2014. – Vol. 109. – P. 950–966.
12. Rajesh K.G., Suzuki R., Maeda H. et al. Hydrophilic bile salt ursodeoxycholic acid protects myocardium against reperfusion injury in a PI3K. Akt dependent pathway// J. Mol. Cell. Cardiol. – 2005. – Vol. 39 (5). – P. 766–776.
13. Stine J.G., Lewis J. H. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review // Expert Rev GastroenterolHepatol. – 2016. – Vol. 10(4). – P. 517–536.
14. Karlsen T.H., Lammert F., Thompson R. J. Генетика заболеваний печени: от патофизиологии к клинической практике //Journal of Hepatology. – 2015. – Vol.62. –S.6-S.14
15. Zimmerman H. J. Hepatotoxicity: The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals On the Liver. – New York, 1978. – P. 349–369.
16. <http://livertox.nlm.nih.gov>

Reference

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей/ Под ред. В. Т. Ивашкина. – М.: ООО «Издат. дом «М-Вести», 2002. – 416 с.
2. Внутренние болезни. Печень, желчевыводящие пути, поджелудочная железа: учебное пособие /Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 632 с.
3. S. F. Galimova. Drug-induced liver injuries (Part 2). RJGHC. 2014. Vol.24. No1. P.21–28.
4. Лекарственные поражения печени. Клинические рекомендации для врачей / Санкт-Петербургское общество гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов. Райхельсон К. Л., Пальгова Л. К., Кондрашина Э. А., Марченко Н. В., Барановский А. Ю. – СПб., 2017. – 116 с.
5. Хомерики С. Г. Холестаз: учебное пособие для врачей/ С. Г. Хомерики, Н. М. Хомерики. – М.: Прима Принт, 2014. – 52 с.

6. Циммерман Я. С. Синдром холестаза (вопросы этиологии, патогенеза, классификации, диагностики и лечения): учебно-методическое пособие для врачей. – Пермь, 2005. – 38 с.
7. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени желчных путей: Пер. с англ. / Под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. – М.: Гэотар-Медицина, 1999. – 864 с.
8. Björnsson E. S. Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents // *Int J Mol Sci.* – 2016. – Vol. 6; 17(2). – P. E224.
9. Tajiri K., Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. // *World J Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14(44). – P. 6774–6785.
10. Chen M., Suzuki A., Borlak J. et al. Drug-induced liver injury: Interactions between drug properties and host factors. // *Journal of Hepatology.* – 2015 – Vol. 63. – P. 503–514.
11. Chalasani N.P., Hayashi P.H, Bonkovsky H.L et al. ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury // *The American Journal of Gastroenterology.* – 2014. – Vol. 109. – P. 950–966.
12. Rajesh K.G., Suzuki R., Maeda H. et al. Hydrophilic bile salt ursodeoxycholic acid protects myocardium against reperfusion injury in a PI3K. Akt dependent pathway // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2005. – Vol. 39 (5). – P. 766–776.
13. Stine J.G., Lewis J. H. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review // *Expert Rev GastroenterolHepatol.* – 2016. – Vol. 10(4). – P. 517–536.
14. Karlsen T.H., Lammert F., Thompson R. J. Genetics of liver disease: From pathophysiology to clinical practice. // *Journal of Hepatology.* – 2015. – Vol. 62. – S. 6–S.14
15. Zimmerman H. J. Hepatotoxicity: The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals On the Liver. – New York, 1978. – P. 349–369.
16. <http://livertox.nlm.nih.gov>