

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

**С.С. Постников, д. м. н., профессор, А.Н. Грацианская, доцент, кафедра клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, М.Н. Костылева, ассистент кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, клинический фармаколог ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава РФ**

**Ключевые слова:** печень, лекарства, гепатотоксичность, факторы риска гепатотоксичности, механизмы повреждения печени, диагностика, меры помощи, профилактика

**Keywords:** drugs, hepatotoxicity, liver, risk factors of hepatotoxicity, mechanisms of liver injuries, diagnosis, treatment and prevention

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

Лекарственное поражение печени занимает 3-е место после вирусных и алкогольных. 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. Она же (гепатотоксичность) является главной причиной постмаркетингового отзыва ЛС. Среди госпитальных больных частота ЛПП составляет 0,7–1,4%, но среди больных, поступивших с желтухой, около 5% вызваны ЛС [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 лекарственных поражениях печени достигает 7,4–11,9% [2–5].

Вместе с тем истинное количество больных ЛПП остается не уточненным по разным причи-

нам: 1) высокий процент безрецептурных продаж в РФ; 2) естественные колебания в приеме ЛС – большая частота применения жаропонижающих средств и антибиотиков (АБ) в осенне-зимний период; 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) нераспознавание или неверное толкование причин поражения печени, в том числе из-за недооценки возможности лекарственной патологии вообще.

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

1) обусловленные особенностями больного (генетическая предрасположенность – исходная ферментативная активность печени, отвечающая за метаболизм, детоксикацию и транспорт ЛС; нутритивный статус, возраст, пол, фоновые болезни печени; 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, способствуют 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 глутатионсинтазы повышает риск гепатотоксического действия препаратов, включая парацетамол.

Усиление гепатотоксичности парацетамола имеет место также 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 стадии 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%) метабо-

лизирующиеся в печени, то есть вещества с высоким печеночным клиренсом: 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 вероятностью 80% можно утверждать, что другой препарат этого же класса усилит гепатотоксичность до острой печеночной недостаточности (ОПН).

**Механизм ЛПП.** Лекарственные поражения печени 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, обусловлены нарушением синтеза стеролов мембран клеток печени и (или) деградацией 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, NAPQ у парацетамола и IV метаболит у депакина), не будучи инактивированы, 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 ИЛ-1, ФНО-альфа, ИФН-гамма. В ряде случаев механизм повреждения можно рассматривать как комбинированный.

#### **Типы лекарственных поражений печени**

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 антигипертензивных средств (за исключением пропилтиоурацила) и некоторые антидиабетические ЛС вызывают преимущественно **холестатические нарушения**.

Повреждение печени холестатического типа может быть обусловлено: 1) селектив-

ным вмешательством в экскрецию веществ в желчные канальцы или 2) прямым повреждением желчных ходов ксенобиотиками или их метаболитами; 3) некоторые ЛС повреждают АТФ-зависимые белки, транспортирующие желчные кислоты, разрушающие актиновые нити и вызывая холестаз.

**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).

#### **Неопластический тип**

Некоторые ЛС (половые и анаболические гормоны) могут повреждать ДНК, вызывая развитие доброкачественных (аденома, nodularная 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 (времязависимый 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 появления 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 трансаминаз).

Динамика гепатотоксичности весьма вероятно связана с ЛС, если происходит снижение печеночных ферментов по крайней мере на 50% от исходных значений в течение 8 дней, или предположительно, если снижение 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 холангиоциты 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 купленных без рецепта (в РФ их значительная часть), фитопрепаратов, БАДов, запрещенных препаратов, о 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 признаком 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**

В манифестных случаях симптоматика ЛПП имеет общий для всех типов характер и проявляется тошнотой (рвотой), болью в правом верхнем квадранте живота, гриппоподобными жалобами, увеличением 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 летальностью 10%, при этом  $AlT > 2$  норм (иногда  $> 10$  норм) или  $R \geq 5$  ( $R = \frac{AlT}{ЩФ}$ ).

Главными симптомами ЛПП типа острого холестаза, иногда называемого холестатическим гепатитом и не представляющим обычно угрозу жизни, являются желтуха и зуд с резким повышением щелочной фосфатазы, 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 щелочной фосфатазы, а  $2 < R < 5$  [9, 13, 14].

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

**Сосудистые реакции** (веноокклюзионная 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 печени, снижением аппетита, положительными опухолевыми маркерами.

ЛПП считается легким, если сопровождается изменениями только лабораторных показателей, и серьезным, 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 месяцев для гепатоцеллюлярного типа и более 6 месяцев для холестатического или смешанного типов [8].

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

- 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 сывороточных показателей (уровень коллагена IV, С-концевые телопептиды) [15].

**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  $3N$ , 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 же 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 в/в 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 холестазе 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 час до или через 6 часов 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 антигистамины и фенобарбитал хотя и облегчают зуд, но одновременно вызывают седацию.

Однократное в/в введение 8 мг ондансетрона смягчает зуд в пределах 24 часов, возможно, за счет блокирования серотониновых рецепторов (5-НТ<sub>3</sub>) на окончаниях сенсорных нервов.

Практически все зарубежные авторы возникновения 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**

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


2. 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.

3. Избегать полифармации в том числе назначения так называемых безопасных фитопрепаратов и БАДов.

4. Контроль сопутствующих заболеваний – ожирение, сахарный диабет, низкий нутритивный статус.

5. Рутинное мониторирование трансаминаз и щелочной фосфатазы. Это тем более важно, что, по данным [3], у 5–27% больных ЛПП, обусловленное НПВС, протекает бессимптомно и может быть выявлено лишь лабораторно.

6. Больным из группы риска, вынужденным принимать 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 повысят возможности идентификации факторов риска и раскрытия патогенеза идиосинкратических реакций гепатотоксичности. 

### Список литературы:

1. Aithal P.G., Day C.P. 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, p. 771–800.
3. Евсеев М.А. Гепато- и гастротоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов, возможные точки пересечения. [http://rmj.ru/articles\\_5705.htm](http://rmj.ru/articles_5705.htm). 20.06.2011.
4. Шульпекова Ю.О. Лекарственные поражения печени. [http://dd.consilium-medicum.com/medialgastro107\\_01/16.shtml](http://dd.consilium-medicum.com/medialgastro107_01/16.shtml) от 20.06.2011.
5. Ушкалова Е.А. Лекарственные поражения печени. Сборник статей. М.: Трансатлантик интернейшнл, 2003, с. 10–25.
6. Karlovitz N. Drug induced liver injury. *Drug safety*, 2007; 30 (4): 277–94.
7. Полянский В.М. Применение препарата Лив-52 при токсических, алкогольных и лекарственных поражениях печени. *Фарматека*, 2005, 7 (102), с. 23–28.
8. Andrade R.J., Lucena N.J., Kaplowitz N. et al. Outcome of idiosyncratic drug-induced liver injury: long-term follow up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology*, vol. 44, issue 6, nov. 2006, p. 1581–88.
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. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, nov. 2000, vol. 50, issue 5, p. 479–84.
10. Maria V.A., Victorino R.M. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology*, sep. 1997, 26 (3): 664–9.
11. Abajo F.J., Montero D., Madurga M. et al. Acute and clinically relevant drug induced liver injury: a population based case-control study. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2004, 58:1, p. 71–80.
12. Rodriguez L.G., Gutthann S.P., Wolker A.M. et al. The role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in acute liver injury. *BMJ*, vol. 305, oct. 1992, p. 865–68.
13. Rodriguez L.G., Dugue A., Castelsague 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, 847–52.
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. Материалы XVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей», Москва, 2011, с. 234–235.
15. Романова С.В., Жукова Е.А., Каплина Н.А. и соавт. Изменение сывороточных показателей фиброза печени при хронических заболеваниях печени у детей. Материалы XVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». Москва, 2011, с. 240–241.
16. Watkins P.B., Duba L.M., 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 соавт. Ультразвуковая диагностика гепатомегалий у детей. Материалы XVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». Москва, 2011, с. 231–232.
18. Захарова И.Н., Пыков М.И., Мумладзе Э.Б. и соавт. Функциональное состояние печени у больных, получающих гепатопротекторы. Материалы XVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». Москва, 2011, с. 232–233.