

## Лекарственно-ассоциированная жировая болезнь печени

\*А. П. Переверзев, О. Д. Остроумова

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

**Резюме.** Лекарственно-ассоциированная жировая болезнь печени (ЛЖБП) — это группа осложнений фармакотерапии, распространенность которых составляет около 10% от всех нежелательных реакций. Цель работы — анализ и систематизация данных о лекарственных средствах, применение которых может потенциально приводить к развитию ЛЖБП, а также о патофизиологических механизмах ее развития, способах диагностики, лечения и профилактики. Анализ данных научной литературы показал, что чаще всего данное осложнение возникало при приеме амиодарона, метотрексата, тамоксифена, вальпроевой кислоты и некоторых других лекарственных средств. Установлено, что основными факторами риска развития ЛЖБП являются коморбидность/полиморбидность и митохондриальная дисфункция. Показано, что в связи с отсутствием патогномичных клинических проявлений ЛЖБП оптимальной тактикой для постановки соответствующего диагноза является тщательный сбор анамнеза, в том числе лекарственного, использование шкал RUCAM и Наранжо, анализ ряда биохимических показателей (аланиновой трансаминазы, аспаргиновой трансаминазы, билирубина, щелочной фосфатазы) крови и при необходимости биопсия печени. При развитии ЛЖБП необходимо по возможности отменить препарат, применение которого ассоциировано с возникновением нежелательной реакции, либо уменьшить его дозу, а также исключить факторы, которые потенциально могут ухудшать состояние пациента. Соблюдение предписаний инструкции по медицинскому применению препаратов, учет сопутствующей патологии и потенциально неблагоприятных межлекарственных взаимодействий, а также проведение регулярного мониторинга состояния пациентов, принимающих лекарственные средства с известными гепатотоксическими эффектами, позволят специалистам практического здравоохранения осуществлять профилактику и своевременно выявлять случаи развития ЛЖБП.

**Ключевые слова:** лекарственно-индуцированные поражения печени; лекарственно-ассоциированная жировая болезнь печени; нежелательные реакции лекарственных средств; коморбидность; полиморбидность; митохондриальная дисфункция

**Для цитирования:** Переверзев АП, Остроумова ОД. Лекарственно-ассоциированная жировая болезнь печени. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(2):66–76. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-2-66-76>

\***Контактное лицо:** Переверзев Антон Павлович; [acchirurg@mail.ru](mailto:acchirurg@mail.ru)

## Drug-Induced Fatty Liver Disease

\*A. P. Pereverzev, O. D. Ostroumova

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,  
2/1/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russian Federation

**Abstract.** Drug-induced fatty liver disease (DIFLD) covers a group of adverse drug reactions whose prevalence accounts for about 10% of all adverse reactions. The aim of this review was to analyse and summarise data on medicines that can potentially lead to the development of DIFLD, as well as on the pathophysiological mechanisms of its development, methods of its diagnosis, treatment, and prevention. The analysis of scientific literature showed that most often this complication occurred following the use of amiodarone, methotrexate, tamoxifen, valproic acid, and some other medicines. It was demonstrated that the main risk factors for developing DIFLD are comorbidity/polymorbidity and mitochondrial dysfunction. Due to the lack of pathognomonic clinical manifestations of DIFLD the best approach to making diagnosis is to obtain a thorough medical history, including medication history, to use RUCAM and Naranjo scales, to analyse a number of blood chemistry parameters (alanine transaminase, aspartate transaminase, bilirubin, alkaline phosphatase), and, if necessary, to perform liver biopsy. Whenever DIFLD is observed in a patient, it is necessary, if possible, to discontinue the use of the medicine that caused the adverse reaction, or to lower its dose and to exclude the factors that may potentially affect the patient's condition. The following measures will help healthcare professionals to prevent and detect DIFLD in a timely manner: observing the requirements of the patient information leaflet, taking into account any comorbidity and potential adverse drug interactions, as well as regular monitoring of the condition of patients taking medicines with known hepatotoxic effects.

**Key words:** drug-induced liver injury; drug-induced fatty liver disease; adverse drug reactions; comorbidity; polymorbidity; mitochondrial dysfunction

**For citation:** Pereverzev AP, Ostroumova OD. Drug-induced fatty liver disease. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(2):66–76. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-2-66-76>

\***Corresponding author:** Anton P. Pereverzev; [acchirurg@mail.ru](mailto:acchirurg@mail.ru)

Лекарственно-ассоциированная жировая болезнь печени (ЛЖБП) — это серьезное осложнение фармакотерапии, ассоциированное с приемом ряда лекарственных средств (ЛС). Истинная распространенность поражений печени, ассоциированных с применением ЛС, неизвестна как по причине сокрытия (умышленного или неумышленного) пациентом информации обо всех принимаемых им ЛС и биологически активных добавках, так и в связи с нежеланием врачей документировать ятрогенные заболевания. По разным данным, частота ЛЖБП составляет 3–10% от всех случаев развития нежелательных реакций (НР)<sup>1</sup> [1–10].

ЛЖБП морфологически может проявляться в форме стеатоза, стеатогепатита, фосфолипидоза. Это относительно редкое, однако клинически значимое осложнение фармакотерапии нередко остается недиагностированным ввиду того, что многие врачи склонны считать ЛЖБП сопутствующей патологией или осложнением основного заболевания, а не НР при применении ЛС [11].

Цель работы — анализ и систематизация данных о лекарственных средствах, которые могут потенциально приводить к развитию ЛЖБП, а также о патофизиологических механизмах ее развития, способах диагностики, лечения и профилактики.

Вопросы безопасности применения и гепатотоксичности ЛС растительного происхождения, биологически активных добавок к пище и продуктов питания остаются за рамками данного обзора.

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

По данным Сети по изучению лекарственного поражения печени<sup>2</sup> (Drug-Induced Liver Injury Network, DILIN), которая была создана Национальным институтом диабета и заболеваний пищеварительной системы и почек (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, NIDDK) с целью сбора и анализа информации о случаях тяжелого поражения печени на фоне приема ЛС, отпускаемых по рецепту и без рецепта, в том числе препаратов растительного происхождения и биологически активных добавок к пище, ЛЖБП наиболее часто протекает в форме стеатоза. Так, стеатоз наблюдался у 65 из 249 пациентов (26,2%) с ЛЖБП, у которых была выполнена биопсия печени [12]. Лекарственно-индуцированный стеатоз или стеатогепатит были диагностированы менее чем в 2% от всех случаев НАЖБП [13].

Повышенный риск развития ЛЖБП в виде микровезикулярного и макровезикулярного стеатоза, стеатогепатита и фосфолипидоза ассоциирован с применением некоторых фармакологических групп и отдельных ЛС (табл. 1).

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Основными патогенетическими звеньями развития ЛЖБП являются дисфункция митохондрий, оксидативный стресс, нарушение переноса электронов в дыхательной цепи и образование активных форм кислорода (reactive oxygen species, ROS). Механизм возникновения **микровезикулярного стеатоза** обусловлен митохондриальной недостаточностью и последующим нарушением бета-окисления жирных кислот (ЖК), в результате чего в цитоплазме гепатоцитов происходит накопление недоокисленных ЖК в виде триглицеридов<sup>3</sup> [13, 14]. В литературе и специализированных базах данных представлены сведения о том, что подобное поражение печени могут вызывать вальпроевая кислота, ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, зидовудин, ретинол (витамин А) и некоторые другие ЛС<sup>4</sup> [13].

Дальнейшее накопление триглицеридов в цитоплазме клеток печени вследствие нарушенного бета-окисления ЖК, а также присоединяющиеся нарушение секреции липопротеинов очень низкой плотности, увеличение захвата ЖК и индукция инсулинорезистентности приводят к развитию **макровезикулярного стеатоза**. Показано, что с развитием макровезикулярного стеатоза ассоциирован прием глюкокортикостероидов, тамоксифена, метотрексата, эстрогенов, препаратов для химиотерапии онкологических заболеваний (кроме аспаргиназы, которая приводит к развитию преимущественно микровезикулярного стеатоза) и других ЛС<sup>5</sup> [1–4, 11, 13].

Патогенез лекарственно-индуцированного **стеатогепатита** остается до конца не ясным. Считается, что оксидативный стресс, повышение уровней ROS и перекисного окисления ЖК с последующим развитием воспаления и фиброгенеза, опосредованного активацией клеток Купфера вследствие митохондриальной дисфункции и ингибирования митохондриальной дыхательной цепи, являются ключевыми звеньями патогенеза данного состояния. При этом повышение уровней ROS и перекисного окисления липидов способствует дальнейшему их повышению за счет повреждения ДНК в митохондриальной

<sup>1</sup> Larson AM, FACP, FAASLD, AGAF. Drug-induced liver injury. UpToDate®. <https://www.uptodate.com/contents/drug-induced-liver-injury>

<sup>2</sup> Drug-Induced Liver Injury Network, DILIN. <https://diln.org>

<sup>3</sup> LiverTox®. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. [https://livertox.nih.gov/Phenotypes\\_lact.html](https://livertox.nih.gov/Phenotypes_lact.html)

<sup>4</sup> Там же.

<sup>5</sup> Там же.

**Таблица 1.** Некоторые лекарственные средства, применение которых может быть ассоциировано с риском развития лекарственно-ассоциированной жировой болезни печени<sup>6</sup> [3, 12–14]

**Table 1.** Some medicines that might be associated with the risk of developing drug-induced fatty liver disease<sup>6</sup> [3, 12–14]

Группа лекарственных средств / препарат	Морфологические изменения*
<b>Лекарственные средства для лечения сердечно-сосудистых заболеваний</b>	
Пропранолол	Фосфолипидоз, стеатогепатит
Амиодарон	Микровезикулярный стеатоз, макровезикулярный стеатоз, фосфолипидоз, стеатогепатит
Блокаторы кальциевых каналов	Макровезикулярный стеатоз, микровезикулярный стеатоз
Тиклопидин	Микровезикулярный стеатоз
Варфарин	Макровезикулярный стеатоз
Ацетилсалициловая кислота	Микровезикулярный стеатоз
<b>Лекарственные средства для химиотерапии онкологических заболеваний</b>	
Фторурацил	Макровезикулярный стеатоз
Иринотекан	Макровезикулярный стеатоз
Цисплатин	Макровезикулярный стеатоз
Оксалиплатин	Макровезикулярный стеатоз
Метотрексат	Макровезикулярный стеатоз
Тамоксифен	Макровезикулярный стеатоз
Торемифен	Макровезикулярный стеатоз
Аспарагиназа	Микровезикулярный стеатоз
<b>Лекарственные средства для химиотерапии инфекционных заболеваний</b>	
Тетрациклины	Микровезикулярный стеатоз
Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы	Микровезикулярный стеатоз
Ингибиторы протеазы	Микровезикулярный стеатоз
Мефлохин	Микровезикулярный стеатоз
Хлорохин	Фосфолипидоз
Противопаразитарные средства — производные сурьмы	Микровезикулярный стеатоз
Гентамицин	Фосфолипидоз
Ко-тримоксазол	Фосфолипидоз
<b>Нестероидные противовоспалительные средства</b>	
Ибупрофен	Микровезикулярный стеатоз
Индометацин	Микровезикулярный стеатоз
Сулиндак	Микровезикулярный стеатоз
Напроксен	Микровезикулярный стеатоз
Пироксикам	Микровезикулярный стеатоз
Толметин	Микровезикулярный стеатоз
<b>Лекарственные средства стероидной структуры</b>	
Глюкокортикостероиды	Макровезикулярный стеатоз
Эстрогены	Макровезикулярный стеатоз
Андрогены	Макровезикулярный стеатоз
<b>Лекарственные средства для лечения заболеваний центральной нервной системы</b>	
Вальпроевая кислота	Микровезикулярный стеатоз, стеатогепатит
Карбамазепин	Макровезикулярный стеатоз
Амантадин	Фосфолипидоз
Хлорпромазин	Фосфолипидоз
Трициклические антидепрессанты	Фосфолипидоз
Флуоксетин	Фосфолипидоз
Тиоридазин	Фосфолипидоз

<sup>6</sup> LiverTox®. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. [https://livertox.nih.gov/Phenotypes\\_lact.html](https://livertox.nih.gov/Phenotypes_lact.html)

Группа лекарственных средств / препарат	Морфологические изменения*
<b>Другие лекарственные средства</b>	
Ретинол (витамин А)	Микровезикулярный стеатоз
Хлорфенамин	Фосфолипидоз
Аминосалицилаты	Микровезикулярный стеатоз
Камфора	Микровезикулярный стеатоз
Оротовая кислота	Макровезикулярный стеатоз
Тамоксифен	Стеатогепатит

\* Уровень доказательности для всех лекарственных средств, приведенных в таблице, — С (есть свидетельства развития нежелательной реакции по данным одного или нескольких опубликованных в литературе клинических случаев или данные специализированных баз данных нежелательных реакций).

\* The level of evidence for all the medicines listed in the table is C: there is evidence of the adverse reaction development according to one or more published case reports or data from specialised databases of adverse reactions.

дыхательной цепи, а также индукции ядерного транскрипционного фактора каппа-би (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- $\kappa$ B) и продукции таких цитокинов, как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ , *англ.* tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-8 (ИЛ-8), трансформирующий ростовой фактор бета (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ ) и фактор некроза опухоли-бета (ФНО- $\beta$ , *англ.* tumor necrosis factor beta, TNF- $\beta$ ), которые обладают хемотаксическими, провоспалительными и профиброгенными эффектами. Наконец, активация NF- $\kappa$ B активными формами кислорода может вызывать экспрессию гепатоцитами Fas-лиганда (FasL), что приводит к Fas/FasL-индуцированному апоптозу клеток печени. К ЛС, которые потенциально могут вызывать стеатогепатит, относятся тамоксифен, амиодарон, пропранолол, вальпроевая кислота и др.<sup>7</sup> [15].

В научной литературе отмечается, что возможен переход лекарственно-индуцированного стеатоза в стеатогепатит. Предположительно, в основе этого процесса также лежит митохондриальная дисфункция, однако его механизм известен не полностью. Применение ЛС, которые могут нарушать окислительное фосфорилирование и дыхательную цепь в митохондриях, как правило, является этиологическим фактором развития лекарственно-индуцированного стеатогепатита [12, 13, 15].

Существует две основные гипотезы развития лекарственно-индуцированного **фосфолипидоза** — накопления в цитоплазме гепатоцитов и клеток Купфера характерных пластинчатых мембраносвязанных образований, представляющих собой скопление фосфолипидов или ганглиозидов [12, 13, 16]:

1) ЛС связывается напрямую с фосфолипидами, образуя комплексы ЛС—липид, которые не могут быть удалены из клетки и в связи с этим накапливаются в ней в форме лизосомальных или ламеллярных гранул;

2) ЛС оказывает прямое ингибирующее действие на активность фосфолипазы либо взаимодействует с фосфолипидами на двойном фосфолипидном слое мембраны лизосом, вызывая продукцию и накопление ламеллярных гранул в клетках печени.

Фосфолипидоз преимущественно развивается при применении ЛС, которые являются катионными амфифильными веществами, то есть имеют в своей структуре гидрофильные и гидрофобные участки. К таким ЛС относятся, например, амиодарон, флуоксетин, гентамицин и др.<sup>8</sup> [12, 13, 16].

## ФАКТОРЫ РИСКА

Среди факторов риска развития ЛЖБП эксперты Европейской ассоциации по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver, EASL) особо отмечают коморбидность/полиморбидность и митохондриальную дисфункцию [11].

**Коморбидность/полиморбидность.** Несмотря на то что вопрос влияния коморбидности/полиморбидности на риск возникновения ЛЖБП остается недостаточно изученным, данные исследований свидетельствуют, что ЛС оказывают синергичное с другими факторами риска влияние на патогенез и прогрессирование патологии печени. Способствовать возникновению ЛЖБП может наличие системной воспалительной реакции при дислипидемии, а также наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, хронических болезней печени, ожирения, метаболического синдрома и других заболеваний [11].

Метотрексат-ассоциированная ЛЖБП и степень ее тяжести также были ассоциированы с избыточным потреблением алкоголя, наличием сахарного диабета 2-го типа и ожирения. В одном из исследований было показано, что наличие у пациентов сахарного диабета 2-го типа и ожирения было ассоциировано с необходимостью проведения им трансплантации печени в связи с тяжелым лекарственно-индуцированным повреждением печени при лечении метотрексатом [11].

<sup>7</sup> Там же.

<sup>8</sup> Там же.



**Факторы, предрасполагающие к повреждению митохондрий.** Наличие у пациента факторов, предрасполагающих к повреждению митохондрий, независимо от их природы способствует повышению риска развития ЛЖБП [11]. Подробно механизм реализации негативных последствий митохондриальной недостаточности описан в разделе «Патофизиологические механизмы».

Среди факторов риска развития ЛЖБП обсуждаются пожилой и старческий возраст, женский пол, расовая принадлежность, избыточное употребление алкоголя, хронические заболевания печени в анамнезе, доза ЛС, печеночный метаболизм, липофильность ЛС, межлекарственные взаимодействия [11]. Однако роль этих факторов в развитии ЛЖБП требует дальнейшего изучения.

## ДИАГНОСТИКА

ЛЖБП не имеет патогномоничных клинических проявлений. В научной литературе описаны как бессимптомное повышение печеночных трансаминаз, так и развитие острой печеночной недостаточности при ЛЖБП. Важно отметить, что одно и то же ЛС может стать причиной возникновения различных морфологических вариантов ЛЖБП, а также острого или хронического процессов. При этом хронический процесс может возникать не только вследствие длительного приема ЛС, но и стать исходом острого процесса [3, 11].

Пациенты с ЛЖБП могут предъявлять жалобы на слабость, дискомфорт в правом подреберье, ухудшение аппетита, тошноту, рвоту. Самым важным методом, позволяющим провести дифференциальную диагностику ЛЖБП с поражением печени иной этиологии, является сбор анамнеза, особенно лекарственного.

Для определения степени достоверности причинно-следственной связи между приемом ЛС и ЛЖБП в соответствии с рекомендациями EASL [11], Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) [17], Научного общества гастроэнтерологов России / Российского научного медицинского общества терапевтов (НОГР/РНМОТ) [3] рекомендуется использовать метод оценки достоверности причинно-следственной связи компании Roussel Uclaf (Roussel Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM). Если по шкале RUCAM количество баллов составляет 9 и более, то причинно-следственная связь между НР и приемом препарата «весьма вероятна», от 6 до 8 баллов — «вероятна», от 3 до 5 баллов — «возможна», от 1 до 2 баллов — «маловероятна»; 0 и менее баллов — «отсутствует» [3].

Определение степени достоверности причинно-следственной связи между приемом ЛС и развитием НР возможно также с помощью алгоритма Наранжо<sup>9</sup>.

При анализе биохимического состава крови заподозрить лекарственную этиологию нарушения функции печени можно при выявлении любого из следующих изменений:

1) повышение активности аланиновой трансаминазы (АЛТ) >2 верхних границ нормы (ВГН);

2) повышение уровня связанного билирубина >2 ВГН;

3) сочетание повышения активности аспаргиновой трансаминазы (АСТ), щелочной фосфатазы и уровня общего билирубина, при этом один из показателей >2 ВГН.

Также обязательно следует принимать во внимание уже имеющиеся у пациента заболевания печени (например, вирусные гепатиты А, В и С, аутоиммунный гепатит, НАЖБП и др.) [3].

Для дифференциальной диагностики и подтверждения диагноза ЛЖБП могут быть информативными генотипирование, ультразвуковое исследование печени и другие методы визуализации. Необходимо исключить иные причины, которые потенциально могли привести к нарушению функции печени, — гепатиты вирусной и иной этиологии, новообразования, токсическое повреждение печени на фоне приема алкоголя [11].

Биопсия печени не является обязательным методом исследования, но ее проведение может быть необходимо для уточнения степени тяжести повреждения печени. Как правило, гистологическая картина ЛЖБП зависит от препарата, вызвавшего заболевание, и от тяжести повреждения клеток печени [3, 11].

**Микровезикулярный стеатоз** характеризуется наличием в цитоплазме клетки нескольких мелких жировых вакуолей без смещения ядра на периферию. Как правило, такие гистологические изменения характерны для острого поражения печени и сопровождаются повышением уровня аминотрансфераз, а в ряде случаев — лактоацидозом и острой печеночной недостаточностью. **Макровезикулярный стеатоз** характеризуется наличием одной гигантской жировой вакуоли (гистологический признак отличия от микровезикулярного стеатоза), занимающей почти все пространство внутри гепатоцита, со смещением ядра клетки на периферию<sup>10</sup> [11, 13, 14, 18].

Гистологическая картина **стеатогепатита** складывается из стеатоза, лобулярного воспаления,

<sup>9</sup> Adverse drug reaction probability scale (Naranjo) in drug induced liver injury. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548069/>

«Методические рекомендации. Определение степени достоверности причинно-следственной связи “Неблагоприятная побочная реакция-лекарственное средство” (классификация и методы)» (утв. Росздравнадзором 02.10.2008).

<sup>10</sup> Там же.

гепатоклеточного повреждения (печеночно-клеточной баллонной дистрофии с гиалиновыми тельцами Мэллори или без них) и в ряде случаев — перисинусоидального фиброза. Развитие лекарственно-индуцированного стеатогепатита может быть как ухудшением состояния пациентов с предшествующим стеатозом, так и поражением печени *de novo* [11, 13, 14, 18].

**Фосфолипидоз.** Лекарственно-индуцированный фосфолипидоз характеризуется следующими особенностями: избыточное накопление фосфолипидов в клетках; ультраструктурные признаки мембранных ламеллярных включений преимущественно лизосомального происхождения; накопление в клетках ЛС в сочетании с повышенным уровнем фосфолипидов; обратимость патологических изменений после отмены ЛС, которое явилось причиной развития фосфолипидоза [16, 19].

### Ведение пациентов с ЛЖБП

В случае выявления у пациента ЛЖБП необходимо по возможности отменить препарат, применение которого ассоциировано с возникновением НР. Улучшение состояния пациента на фоне отмены препарата в совокупности с данными анамнеза и информацией о потенциальной гепатотоксичности препарата в научной литературе может подтвердить лекарственную этиологию поражения печени. В случае невозможности отмены препарата следует рассмотреть возможность уменьшения его дозы. Необходимо также рекомендовать исключение факторов риска, в том числе нелекарственных, которые потенциально могут способствовать ухудшению состояния пациента (в частности, употребление алкоголя). При наличии для ЛС специфического антидота рекомендуется его введение [20–22].

В диетических рекомендациях пациенту необходимо указать на необходимость коррекции количества белка в зависимости от состояния пациента и сопутствующей патологии, ограничения потребления тугоплавких жиров (бараний, свиной и др.), жареных блюд и продуктов, богатых холестерином<sup>11</sup>. Некоторые исследователи рекомендуют рассмотреть возможность назначения витамина Е в качестве антиоксиданта, защищающего клеточные мембраны от перекисного окисления, однако эффективность витамина Е требует дальнейшего изучения<sup>12</sup>.

### ПРОФИЛАКТИКА

С целью профилактики ЛЖБП можно рекомендовать следующие действия<sup>13</sup> [11, 12]:

- соблюдение предписаний инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, касающихся рекомендованной дозы и длительности терапии;

- выявление потенциальных межлекарственных взаимодействий, которые могут привести к усилению гепатотоксичности проводимой терапии;

- регулярный мониторинг ряда биохимических параметров (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы,  $\gamma$ -глутамилтрансферазы) у пациентов, принимающих ЛС с известными гепатотоксическими свойствами;

- борьба с полипрагмазией — следует избегать назначения нескольких ЛС с одинаковым механизмом действия (например, НПВС) или нескольких ЛС, содержащих одно и то же активное вещество.

Прием любых ЛС, в том числе растительного происхождения, и биологически активных добавок к пище, возможен только после консультации врача. Пациенту следует избегать избыточного потребления алкоголя, воздействия химических веществ (соединения ртути, бора, бария, фосфора, хрома и др.), которые потенциально могут оказывать гепатотоксическое действие<sup>14</sup> [11, 13].

### Отдельные препараты, прием которых ассоциирован с развитием ЛЖБП

**Амиодарон** — антиаритмический препарат III класса, применяется для лечения суправентрикулярных и желудочковых аритмий. Прием данного ЛС может быть ассоциирован с риском развития большого количества НР (в том числе серьезных и с летальным исходом), таких как нарушение функции щитовидной железы, нейропатия зрительного нерва, периферическая нейропатия, пульмо- и гепатотоксические реакции. Как правило, гепатотоксические реакции наблюдаются в двух клинических случаях: быстрое внутривенное введение амиодарона (обычно в случае лечения пароксизмальных нарушений ритма сердца) и длительное применение препарата *per os*. В случае острого тяжелого гепатита, развивавшегося после внутривенной инфузии амиодарона, нарушения функции печени возникали у пациентов в течение ближайших нескольких часов или

<sup>11</sup> Барановский АЮ, ред. *Диетология*. 5-е изд. СПб.: Питер; 2017.

<sup>12</sup> Там же.

<sup>13</sup> LiverTox®. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. [https://livertox.nih.gov/Phenotypes\\_lact.html](https://livertox.nih.gov/Phenotypes_lact.html)

<sup>14</sup> Adverse drug reaction probability scale (Naranjo) in drug induced liver injury. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548069/>

дней. В большинстве случаев эти изменения были обратимыми, однако зарегистрированы отдельные случаи острой печеночной недостаточности с летальным исходом<sup>15</sup> [14, 15, 25]. Иногда при повторном назначении амиодарона (уже *per os*) пациентам тяжелые гепатотоксические реакции отсутствовали, что позволило некоторым авторам выдвинуть предположение о токсическом влиянии полисорбата 80, использовавшегося в качестве растворителя для лекарственных форм для внутривенного применения<sup>16</sup> [14, 15, 25].

При длительном системном введении амиодарона бессимптомное повышение уровней АЛТ и АСТ до 3 ВГН наблюдалось у 40–80% пациентов [15]. Латентный период, как правило, варьировал от нескольких недель до нескольких лет; более чем у 90% пациентов он составлял  $\geq 90$  суток. Данный процесс в большинстве случаев был обратимым, однако после отмены препарата могло потребоваться несколько недель или даже месяцев для того, чтобы биохимические показатели вернулись к нормальным значениям [15].

В практическом руководстве Североамериканского общества по электрокардиостимуляции и электрофизиологии / Общества специалистов по нарушениям ритма сердца (North American Society of Pacing and Electrophysiology / Heart Rhythm Society, NASPE/HRS) пациентам, получающим терапию амиодароном в течение 6 месяцев и более, рекомендовано контролировать функции печени (уровень печеночных трансаминаз) [15, 26, 28]. Нарушение функции печени с клинической симптоматикой на фоне приема амиодарона отмечалось у 1–3% пациентов [15].

Среди морфологических вариантов амиодарон-индуцированной ЛЖБП наиболее распространенной патологией был стеатоз (макро- и микровезикулярный). Другими частыми морфологическими изменениями печени были стеатогепатит, набухание гепатоцитов, наличие телец Мэллори, фиброза, появление ацидофильных телец и пенистых клеток [15, 20, 25]. Описаны случаи цирроза печени, ассоциированного с приемом амиодарона [15, 28]. При этом у некоторых пациентов отмечалась тенденция к прогрессированию поражения печени даже после отмены препарата<sup>17</sup> [15]. На фоне приема амиодарона наблюдались также случаи печеночно-клеточного некроза, напоминающего синдром Рея, в отдельных случаях присутствовали признаки гранулематозного повреждения [15]. Отмечено, что потенциальными факторами риска развития

повреждения печени на фоне приема амиодарона являлись правожелудочковая сердечная недостаточность, метаболический синдром, неалкогольный стеатогепатоз и прием других ЛС, обладающих гепатотоксическим действием<sup>18</sup> [15].

Выделяют несколько механизмов повреждающего действия амиодарона на клетки печени. Так, амиодарон и его основной липофильный метаболит дезэтиламиодарон накапливаются в печени в значительном количестве, что может приводить к возникновению фосфолипидоза<sup>19</sup> [15, 18]. Возникновение амиодарон-ассоциированного фосфолипидоза может быть опосредовано и косвенно — за счет влияния гена стеароил-КоА-дегидратуразы (stearoyl-CoA desaturase, SCD), регулирующего биосинтез жирных кислот, который вызывает усиление синтеза фосфолипидов и гиперэкспрессию ланостеролсинтазы, участвующей в синтезе холестерина [15].

Установлено, что амиодарон может влиять на экспрессию нескольких генов. В эксперименте на мышах при использовании этого ЛС наблюдалась насыщенность двух ядерных рецепторов (андрогенного и ядерного фактора гепатоцитов 4-альфа), что вызывало повышение содержания липидов в печени [15]. На фоне терапии амиодароном также были насыщены рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) — PPAR $\alpha$  и PPAR $\gamma$  [15]. В исследованиях *in vitro* на клетках человеческой гепатомы НераRG, которые подвергли воздействию амиодарона, было выявлено образование везикулярного стеатоза, характеризующегося избыточным накоплением триглицеридов в совокупности с появлением жировых везикул и гиперэкспрессией некоторых генов, вовлеченных в липогенез (*SREBP1*, *FAS*, *ACL*), а также образование вкраплений<sup>20</sup> [15].

Другой важный механизм, с которым связано появление микровезикулярных жировых включений в гепатоцитах на фоне приема амиодарона, — митохондриальная дисфункция вследствие накопления амиодарона и его активного метаболита в митохондриях и блокада транспорта электронов дыхательной цепи [15, 20, 25, 28].

**Дронедарон** — антиаритмический препарат III класса. Как и амиодарон, является производным бензофуранила. Данные о развитии гепатотоксических реакций на фоне использования дронедаарона противоречивы. В соответствии с ними частота варьирует от 0,5 до 12% [15]. Описаны

<sup>15</sup> LiverTox®. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. [https://livertox.nih.gov/Phenotypes\\_lact.html](https://livertox.nih.gov/Phenotypes_lact.html)

<sup>16</sup> Там же.

<sup>17</sup> Там же.

<sup>18</sup> Там же.

<sup>19</sup> Там же.

<sup>20</sup> Там же.

также два случая необходимости трансплантации печени в связи с нарушением ее функций через 4,5 и 6 месяцев после начала терапии дронедароном [29]. В связи с этим Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) рекомендовало обязательное мониторирование функции печени на фоне терапии дронедароном [29]. Как и в случае с амиодароном, в основе патогенеза развития дронедарон-индуцированной ЛЖБП лежит ингибирование бета-окисления в митохондриях гепатоцитов [15].

**Тамоксифен** — антиэстрогенный препарат, который используется для лечения рака груди. Применение тамоксифена часто было ассоциировано с развитием стеатогепатоза, гораздо реже — с возникновением стеатогепатита или цирроза печени<sup>21</sup> [11, 16], сопровождавшихся повышением печеночных трансаминаз [3]. Связь между приемом тамоксифена и развитием ЛЖБП выявлена, в частности, в крупном клиническом исследовании: риск развития поражения печени у пациентов, получавших терапию данным препаратом, был в 2 раза выше (отношение рисков 2,0; 95% доверительный интервал 1,1–3,5) по сравнению с пациентами, его не принимавшими [11, 16]. Ни у одного из пациентов, включенных в данное исследование, не был выявлен цирроз печени (средний период наблюдения составил 8,7 года). Однако в другом регистровом исследовании у пациентов, принимавших тамоксифен, неалкогольный стеатогепатит диагностировался в 2,2% случаев, а у двух пациентов был выявлен гистологически подтвержденный цирроз печени [11, 16, 30].

Факторами риска развития ЛЖБП на фоне приема тамоксифена являлись избыточная масса тела или ожирение, метаболический синдром, женский пол [11, 16].

Патофизиологические механизмы развития ЛЖБП на фоне приема тамоксифена изучены недостаточно, но считается, что ее возникновение обусловлено ингибированием активности эстрогенов и окислением ЖК в митохондриях<sup>22</sup> [16]. Часто терапия данным препаратом приводила к повышению уровня триглицеридов в крови, что является фактором риска развития неалкогольного стеатогепатита. Прием этого препарата наиболее часто был ассоциирован с развитием именно стеатогепатита, особенно у пациентов с повышенным индексом массы тела, гипергликемией и гиперлипидемией [11, 16, 30].

**Глюкокортикостероиды** часто вызывают стеатоз, редко — стеатогепатит<sup>23</sup> [16, 30]. Точный механизм

развития поражения печени на фоне приема препаратов этой группы неизвестен. В исследованиях *in vitro* было показано, что дексаметазон ингибирует митохондриальное бета-окисление и тем самым приводит к развитию стеатоза [16, 30].

**Вальпроевая кислота** — противоэпилептическое ЛС, которое широко применяется в клинической практике. Поражения печени являются достаточно частым осложнением терапии данным препаратом. Бессимптомное повышение активности печеночных трансаминаз при приеме препарата наблюдалось приблизительно у 44% пациентов и, как правило, не сопровождалось повышением уровня билирубина в крови<sup>24</sup> [15, 32, 33]. В большинстве случаев эти симптомы исчезали самостоятельно после отмены препарата или уменьшения его дозы. Стеатоз печени наблюдался приблизительно у 61% пациентов, принимавших вальпроевую кислоту. При этом на фоне приема вальпроевой кислоты возможен переход микровезикулярного стеатоза в макровезикулярный и стеатогепатит. В основе этого процесса лежит нарушение бета-окисления жирных кислот в митохондриях. Другим механизмом развития стеатоза печени, вызванного приемом вальпроевой кислоты, является изменение ее метаболизма в печени. Около 30–50% вальпроевой кислоты метаболизируется путем конъюгации с глюкуроновой кислотой, но часть ее проходит конъюгацию с коэнзимом А, глутатионом, карнитином и другими аминокислотами. Другой путь метаболизма — окислительные реакции в митохондриях, особенно бета-окисление (около 40% метаболизма). В случае микровезикулярного стеатоза, как правило, именно влияние на бета-окисление играет ключевую роль, приводя к митохондриальной дисфункции и окислительному стрессу. Образование вальпроил-КоА приводит к деpleции интрамитохондриального ацетил-КоА, тем самым влияя на бета-окисление жирных кислот, нарушая продукцию АТФ и ингибирование карнитин-пальмитоилтрансферазы I (carnitine palmitoyltransferase I, CPT1) [15, 32, 33].

В исследовании *in vivo* на изолированных гепатоцитах крыс было выявлено вальпроат-индуцированное повышение продукции ROS, разрыв цепи переноса электронов и повышение перекисного окисления липидов наряду со снижением уровня глутатиона. Индукция набухания митохондрий, коллапс потенциала на мембранах митохондрий и выход цитохромов на фоне приема вальпроевой кислоты могут свидетельствовать о прямом повреждающем действии данного ЛС и активации внутреннего сигнального пути апоптоза клеток [15].

<sup>21</sup> Там же.

<sup>22</sup> Там же.

<sup>23</sup> Там же.

<sup>24</sup> Там же.



Риск поражения печени на фоне приема вальпроевой кислоты повышается при ее одновременном применении с салицилатами<sup>25</sup>.

Антидотом для вальпроевой кислоты является карнитин [34].

**Антиретровирусные ЛС.** Повышение уровня печеночных трансаминаз — довольно частая НР при применении антиретровирусных препаратов, которая наблюдалась приблизительно у 20–40% пациентов. При наличии сопутствующих вирусного гепатита В и/или С частота ЛЖБП, ассоциированной с приемом препаратов этой группы, возрастала и могла составлять  $\geq 60\%$ , при этом приблизительно у 10% пациентов наблюдались тяжелые поражения печени<sup>26</sup> [15, 35]. Прием практически всех антиретровирусных ЛС был ассоциирован с риском развития гепатотоксических реакций, при этом с развитием стеатоза наиболее часто был ассоциирован прием нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ). В двух крупных кросс-секционных исследованиях было показано, что распространенность НАЖБП у пациентов с ВИЧ составила 31–37%, при этом факторами риска развития стеатоза были повышение уровня трансаминаз до лечения, мужской пол, повышенный индекс массы тела, нарушения липидного обмена (по данным биохимического анализа крови) и прием НИОТ [15, 35]. Как правило, в основе поражения печени при терапии антиретровирусными ЛС лежит прямое гепатотоксическое действие препаратов: ингибирование человеческой ДНК-полимеразы  $\gamma$ , развитие митохондриальной дисфункции и повышение уровня лактата в гепатоцитах. Другой потенциальный механизм повреждения печени — ингибирование печеночно-клеточной аутофагальной активности, что приводит к накоплению дисфункциональных митохондрий, повышению продукции ROS, повышенной готовности к развитию апоптоза, снижению пролиферации и повышению внутриклеточного накопления липидов [15, 35].

**Метотрексат** — антагонист фолиевой кислоты, применяемый в клинической практике для терапии злокачественных новообразований и аутоиммунных заболеваний. В большинстве случаев нарушение функции печени наблюдалось при длительном применении препарата<sup>27</sup>, хотя имеются описания отдельных случаев острого нарушения функции печени на фоне приема больших доз метотрексата<sup>28</sup> [15]. Умеренное повышение аминотрансфераз было описано у 50% пациентов, получавших длительную

терапию метотрексатом<sup>29</sup> [15, 36]. По другим данным, нарушение функции печени отмечалось у 6–24% пациентов<sup>30</sup> [15]. Тяжелые поражения печени в виде фиброза и цирроза были зарегистрированы у 4–5% пациентов, а приблизительно в 0,07% случаев потребовалось проведение трансплантации печени в связи с нарушением ее функции [15]. Гистологическая картина метотрексат-индуцированной ЛЖБП зависит от тяжести повреждения и характеризуется жировой дистрофией, ядерным полиморфизмом, некрозом гепатоцитов, наличием инфильтрата в портальных трактах и фиброза (как правило, перипортального или перивенулярного). К факторам риска развития метотрексат-индуцированного поражения печени относят наличие предшествующего заболевания печени (НАЖБП, хронические вирусные гепатиты В и/или С), избыточное потребление алкоголя, ожирение, нарушение липидных показателей крови и сахарный диабет. Точный механизм развития повреждения печени изучен недостаточно, но считается, что главную роль в нем играют оксидативный стресс, повышение уровня ROS и снижение клеточных защитных механизмов [15, 36].

В соответствии с рекомендациями EASL (2019 г.) [11] и НОГР/РНМОТ (2020 г.) [3] для профилактики, своевременного выявления и в случае необходимости коррекции поражений печени пациентам, получающим амиодарон, метотрексат и тамоксифен, требуются дополнительное внимание и скрининг ряда показателей (АЛТ, АСТ, билирубина, щелочной фосфатазы), отражающих возможные нарушения функции этого органа.

В отечественных клинических рекомендациях для врачей «Лекарственные поражения печени», опубликованных РГА в 2019 г. [19], представлены сведения из глобальной базы данных НР Vigibase о частоте встречаемости лекарственных поражений печени, их классификация и перечень ЛС, которые наиболее часто вызывают тяжелые нарушения функции печени, в том числе с летальным исходом. Отдельно рассмотрены эпидемиологические данные по лекарственному поражению печени, критерии, типы, степени тяжести, патогенез, фенотипы, диагностика и дифференциальная диагностика, методы оценки причинно-следственных связей между приемом ЛС и поражением печени, способы оценки прогноза течения, методы лечения и профилактики поражения печени. Представленные в рекомендациях таблицы, схемы и справочный материал значительно облегчают восприятие материала для практикующих врачей.

<sup>25</sup> Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru>

<sup>26</sup> LiverTox®. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. [https://livertox.nih.gov/Phenotypes\\_lact.html](https://livertox.nih.gov/Phenotypes_lact.html)

<sup>27</sup> Kremer JM. Hepatotoxicity associated with chronic low-dose methotrexate for nonmalignant disease. <https://www.uptodate.com/contents/hepatotoxicity-associated-with-chronic-low-dose-methotrexate-for-nonmalignant-disease>

<sup>28</sup> LiverTox®. Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. [https://livertox.nih.gov/Phenotypes\\_lact.html](https://livertox.nih.gov/Phenotypes_lact.html)

<sup>29</sup> Там же.

<sup>30</sup> Там же.

В рекомендациях НОГР/РНМОТ (2020 г.), посвященных лекарственным поражениям печени [3], представлен перечень ЛС и наиболее характерные вызываемые ими типы повреждения печени. Также рассмотрены эпидемиологические данные, классификация, типы, диагностика и дифференциальная диагностика, клиническая картина, лечение лекарственных поражений печени, вопросы организации оказания медицинской помощи таким пациентам и критерии оценки ее качества. Очень важным является раздел, касающийся лекарственных поражений печени у беременных и тактики ведения таких пациенток.

Данные рекомендации представляют значительную ценность для российских специалистов практического здравоохранения, так как способствуют повышению настороженности врачей и позволяют эффективно и своевременно диагностировать и принимать необходимые меры для коррекции лекарственных поражений печени.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ЛЖБП является достаточно серьезным осложнением фармакотерапии, диагностика которого может представлять сложность для специалистов практического здравоохранения. Тщательный сбор анамнеза, особенно лекарственного, исключение иной патологии, которая потенциально может привести к развитию данного осложнения, могут помочь в постановке диагноза. Проведенный анализ данных научной литературы позволил выявить ряд препаратов, которые чаще остальных могут вызывать развитие ЛЖБП: амиодарон, дронедазон, тамоксифен, вальпроевая кислота, метотрексат, глюкокортикостероиды, антиретровирусные ЛС.

В случае выявления у пациента ЛЖБП необходимо, по возможности, отменить препарат, применение которого ассоциировано с возникновением нежелательной реакции, а в случае невозможности отмены — рассмотреть вариант уменьшения его дозы. При наличии у ЛС специфического антитота рекомендуется его введение (в настоящее время для рассмотренных в данной статье ЛС антитот существует только для вальпроевой кислоты — карнитин). Также следует рекомендовать пациенту консультацию диетолога для коррекции рациона питания. Соблюдение предписаний инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, борьба с полипрагмазией, регулярный контроль за состоянием пациента, учет сопутствующей патологии и потенциальных межлекарственных взаимодействий способствуют профилактике развития ЛЖБП.

**Вклад авторов.** *А. П. Переверзев* — концепция и дизайн исследования, сбор, анализ данных литературы; написание, редактирование и доработка рукописи; *О. Д. Остроумова* — работа с источниками литературы, редактирование текста, утверждение окончательной версии статьи. **Authors' contributions.** *Anton P. Pereverzev*—elaboration of the study concept and design; literature review, analysis of literature data; writing, revising, and editing of the text; *Olga D. Ostroumova*—literature review; revising of the text; approval of the final version of the paper for publication.

**Благодарности.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Acknowledgements.** The study was performed without external funding.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):950–66; quiz 967. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.131>
- Björnsson ES. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*. 2014;34(2):115–22. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1375953>
- Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Хлынова ОВ, Алексеенко СА, Арямкина ОЛ, Бакулин ИГ и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;174(2):29–54. [Lazebnik LB, Golovanova EV, Hlynova OV, Alekseenko SA, Aryamkina OL, Bakulin IG, et al. Medicinal liver damage in adults. *Experimental & Clinical Gastroenterology*. 2020;174(2):29–54 (In Russ.)] <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54>
- Буверов АО. Лекарственные поражения печени. *РМЖ*. 2012;(3):107. [Bueverov AO. Medicinal liver damage. *RMZh* = *RMJ*. 2012;(3):107 (In Russ.)]
- Fisher K, Vuppalanchi R, Saxena R. Drug-induced liver injury. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(7):876–87. <https://doi.org/10.5858/arpa.2014-0214-RA>
- Chen M, Suzuki A, Borlak J, Andrade RJ, Lucena MI. Drug-induced liver injury: interactions between drug properties and host factors. *J Hepatol*. 2015;63(2):503–14. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.016>
- Галимова СФ. Лекарственные поражения печени (Часть 1). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012;22(3):38–48. [Galimova SF. Drug-induced liver injuries (Part 1). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* = *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2012;22(3):38–48 (In Russ.)]
- Баласаниянц ГС. Гепатотоксические реакции и гепатопротективная терапия во фтизиатрии. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(8):48–53. [Balasanyants GS. Hepatotoxic reactions and hepatoprotective therapy in tuberculosis control. *Tuberkulez i bolezni legkikh* = *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(8):48–53 (In Russ.)]
- Мордык АВ, Иванова ОГ, Нагибина ЛА, Ситникова СВ, Марьехина ОА. Лекарственные поражения печени и их лечение в клинике туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(9):47–53. [Mordyk AV, Ivanova OG, Nagibina LA, Sitnikova SV, Marekhina OA. Drug-induced liver lesions and their management in the manifestations of tuberculosis. *Tuberkulez i bolezni legkikh* = *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(9):47–53 (In Russ.)]
- Иванова ДА. Лекарственное поражение печени на фоне противотуберкулезной химиотерапии: вопросы эпиде-

- миологии, диагностический подход. *Медицинский альянс*. 2015;(1):98–9. [Ivanova DA. Drug-induced liver injury on the background of anti-tuberculosis chemotherapy: epidemiology, diagnostic approach. *Meditsinskiy al'yans = Medical Alliance*. 2015;(1):98–9 (In Russ.)]
11. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70(6):1222–61. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>
12. Malinowski SS, Riche DM. Chapter 38. Hepatic and cholestatic diseases. In: Tisdale JE, Miller DA. *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*. 3rd ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2018. P. 845–76.
13. Тулгаа Л, Цэрэндаш Б, Игнатиева ЛП. Жировой гепатоз — как один из актуальных вопросов гепатологии. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2005;(4):17–22. [Tulga L, Tserendash B, Ignatieva LP. Fatty liver as one of the actual problems of hepatology. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2005;(4):17–22 (In Russ.)]
14. Miele L, Liguori A, Marrone G, Biolato M, Araneo C, Vaccaro FG, et al. Fatty liver and drugs: the two sides of the same coin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(1 Suppl):86–94.
15. Rabinowich L, Shibolet O. Drug induced steatohepatitis: an uncommon culprit of a common disease. *Biomed Res Int*. 2015;2015:168905. <https://doi.org/10.1155/2015/168905>
16. Satapathy SK, Kuwajima V, Nadelson J, Atiq O, Sanyal AJ. Drug-induced fatty liver disease: an overview of pathogenesis and management. *Ann Hepatol*. 2015;14(6):789–806. <https://doi.org/10.5604/16652681.1171749>
17. Dash A, Figler RA, Sanyal AJ, Wamhoff BR. Drug-induced steatohepatitis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(2):193–204. <https://doi.org/10.1080/17425255.2017.1246534>
18. Breiden B, Sandhoff K. Emerging mechanisms of drug-induced phospholipidosis. *Biol Chem*. 2019;401(1):31–46. <https://doi.org/10.1515/hsz-2019-0270>
19. Ивашкин ВТ, Барановский АЮ, Райхельсон КЛ, Пальгова ЛК, Маевская МВ, Кондрашина ЭА и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):101–31. [Ivashkin VT, Baranovsky AYU, Raikhelson KL, Palgova LK, Maevskaya MV, Kondrashina EA, et al. Drug-induced liver injuries (clinical guidelines for physicians). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):101–31 (In Russ.)] <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>
20. Pavlik L, Regev A, Ardayfio PA, Chalasani NP. Drug-Induced Steatosis and Steatohepatitis: The search for novel serum biomarkers among potential biomarkers for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Drug Saf*. 2019;42(6):701–11. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-00790-2>
21. Yang L, Zhong X, Li Q, Zhang X, Wang Y, Yang K, et al. From the cover: potentiation of drug-induced phospholipidosis *in vitro* through PEGylated graphene oxide as the nanocarrier. *Toxicol Sci*. 2017;156(1):39–53. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw233>
22. Коренская ЕГ, Парамонова ОВ. Лекарственные поражения печени — одна из важных проблем у коморбидного пациента. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):78–83. [Korenskaya EG, Paramonova OV. Drug-induced liver injury is one of the important problems in the comorbid patient. *Consilium Medicum*. 2019;21(8):78–83 (In Russ.)] <https://doi.org/10.26442/20751753.2019.8.190355>
23. Пиманов СИ, Макаренко ЕВ. Идиосинкразические лекарственные поражения печени: диагностика и лечение. *Медицинский Совет*. 2017;(5):100–7. [Pimanov SI, Makarenko EV. Idiosyncratic drug-induced liver injury: diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(5):100–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-5-100-107>
24. Aithal GP. Pharmacogenetic testing in idiosyncratic drug-induced liver injury: current role in clinical practice. *Liver Int*. 2015;35(7):1801–8. <https://doi.org/10.1111/liv.12836>
25. Tsuda T, Tada H, Tanaka Y, Nishida N, Yoshida T, Sawada T, et al. Amiodarone-induced reversible and irreversible hepatotoxicity: two case reports. *J Med Case Rep*. 2018;12(1):95. <https://doi.org/10.1186/s13256-018-1629-8>
26. Kum LC, Chan WW, Hui HH, Wong GW, Ho SS, Sanderson JE, et al. Prevalence of amiodarone-related hepatotoxicity in 720 Chinese patients with or without baseline liver dysfunction. *Clin Cardiol*. 2006;29(7):295–9. <https://doi.org/10.1002/clc.4960290705>
27. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, Olshansky B, Singh B, Collard HR, et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm*. 2007;4(9):1250–9. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2007.07.020>
28. Huang CH, Lai YY, Kuo YJ, Yang SC, Chang YJ, Chang KK, et al. Amiodarone and risk of liver cirrhosis: a nationwide, population-based study. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:103–12. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S174868>
29. In brief: FDA warning on dronedarone (Multaq). *Med Lett Drugs Ther*. 2011;53(1359):17.
30. Kim TH, Kim YB, Cheong JY, Cho SW, Kim SS. Tamoxifen-induced non-alcoholic steatohepatitis cirrhosis. *Soonchunhyang Med Sci*. 2018;24(1):81–4. <https://doi.org/10.15746/sms.18.014>
31. Shimizu H, Shimizu T, Takahashi D, Asano T, Arai R, Takakura Y, et al. Corticosteroid dose increase is a risk factor for nonalcoholic fatty liver disease and contralateral osteonecrosis of the femoral head: a case report. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1):88. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2468-5>
32. Gayam V, Mandal AK, Khalid M, Shrestha B, Garlapati P, Khalid M. Valproic acid induced acute liver injury resulting in hepatic encephalopathy—a case report and literature review. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2018;8(5):311–4. <https://doi.org/10.1080/20009666.2018.1514933>
33. Najafi N, Heidari R, Jamshidzadeh A, Fallahzadeh H, Omid M, Abdoli N, et al. Valproic acid-induced hepatotoxicity and the protective role of thiol reductants. *Trends in Pharmaceutical Sciences*. 2017;3(2):63–70.
34. Трухан ДИ. Роль и место L-карнитина в цитопротекции и коррекции метаболических процессов у пациентов с метаболическим синдромом. *Медицинский совет*. 2017;(12):182–7. [Trukhan DI. Role and location of L-carnitine in cytoprotection and correction of metabolic processes in patients with metabolic syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(12):182–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-182-187>
35. Neukam K, Mira JA, Collado A, Rivero-Juárez A, Monje-Agudo P, Ruiz-Morales J, et al. Liver toxicity of current antiretroviral regimens in HIV-infected patients with chronic viral hepatitis in a real-life setting: the HEPAVIR SEG-HEP Cohort. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148104. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148104>
36. Conway R, Carey JJ. Risk of liver disease in methotrexate treated patients. *World J Hepatol*. 2017;9(26):1092–100. <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i26.1092>

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Переверзев Антон Павлович**, канд. мед. наук. Anton P. Pereverzev, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>  
**Остроумова Ольга Дмитриевна**, д-р мед. наук, профессор. Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Статья поступила 14.02.2020  
 После доработки 27.04.2020  
 Принята к печати 29.05.2020

Article was received 14 February 2020  
 Revised 27 April 2020  
 Accepted for publication 29 May 2020