

O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI FANLAR AKADEMIYASI

**NAZARIY va  
KLINIK TIBBIYOT  
JURNALI**



**JOURNAL  
of THEORETICAL  
and CLINICAL  
MEDICINE**

Рецензируемый научно-практический журнал.  
Входит в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан.  
Журнал включен в научную электронную библиотеку и Российский Индекс Научного Цитирования (РИНЦ).

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:**

**Главный редактор проф., акад. АН РУз Т.У. АРИПОВА**

проф. Б.Т. ДАМИНОВ (заместитель главного редактора),  
проф. Г.М. КАРИЕВ, проф. А.М. ХАДЖИБАЕВ, проф. З.С. КАМАЛОВ  
Р.З. САГИДОВА (ответственный секретарь)

**3**

ТАШКЕНТ – 2021

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара), А.В. АЛИМОВ (Ташкент), Н.С. АТАБЕКОВ (Ташкент), О.А. АТАНИЯЗОВА (Нукус), Н.У. АРИПОВА (Ташкент), Д.А. АХМЕДОВА (Ташкент), Н.М. ГАШНИКОВА (Новосибирск), М.В. ЗАЛЯЛИЕВА (Ташкент), Ш.Х. ЗИЯДУЛЛАЕВ (Самарканд), А.А. ИСМАИЛОВА (Ташкент), Ф.И. ИНОЯТОВА (Ташкент), А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент), М.Х. КАТАХОДЖАЕВА (Ташкент), А.А. КАЮМОВ (Ташкент), А.Г. КОЗЛОВ (Москва), Р.Д. КУРБАНОВ (Ташкент), М. МИЗОКАМИ (Япония), Э.И. МУСАБАЕВ (Ташкент), Д.А. МУСАХОДЖАЕВА (Ташкент), Д.К. НАЖМУТДИНОВА (Ташкент), Ф.Г. НАЗИРОВ (Ташкент), Ф. НАСИРОВА (Таджикистан), Н.А. НУРАЛИЕВ (Бухара), Т.В. ПЕЧЕНИЦЫНА (Ташкент), Г.С. СВЯТОВА (Казахстан), М.Н. ТИЛЛЯШАЙХОВ (Ташкент), А.А. ТОТОЛЯН (Санкт-Петербург), И.А. ТУЗАНКИНА (Екатеринбург), Л.Н. ТУЙЧИЕВ (Ташкент), Т.Г. ФЕДОСКОВА (Москва), М.Р. ХАЙТОВ (Москва), Т.Р. ХЕГАЙ (Ташкент), В.А. ЧЕРЕШНЕВ (Екатеринбург), А.К. ШАДМАНОВ (Ташкент), Э. ЭЙЕР (Франция), Н.Ю. ЮЛДАШЕВА (Великобритания), В.В. ЯДЗОВСКИЙ (Москва).

### Адрес редакции и издательства:

По вопросам публикации, подписки и размещения рекламы  
обращаться по адресу:

**100060, Ташкент, ул. Я. Гулямова, 74,**  
**Институт иммунологии и геномики человека АН РУз**  
**ответственному секретарю журнала**  
**Тел. +998-71-207-08-17**  
**Факс +998-71-207-08-23**  
**E-mail: immunology2015@mail.ru**  
**Internet: www.jtcmед.uz**

Журнал зарегистрирован Узбекским агентством по печати и информации 04.05.07, № 0255  
ISSN 2091-5853 Индекс подписки 921.

Технический редактор Р.З. Сагидова  
Верстка и компьютерная графика Д.К. Ашрапова

Редакция не всегда разделяет точку зрения авторов публикуемых материалов.  
Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.  
Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактуру и сокращение текстов статей.

---

Сдано в набор 06.02.2021. Подписано в печать 1.07.2021.

---

Формат 60×84/8. Гарнитура Times. Бумага «Бизнес». Тираж 80.  
Усл. печ. л. 9,2. Уч. изд.л. 13,5.

Цена договорная.

Минитипография АН РУз  
100047. Ташкент, ул. Я. Гулямова, 70.

СОДЕРЖАНИЕ

ПАТОГЕНЕЗ

*Сайфутдинова З.А., Каримов Х.Я., Саидов А.Б.*  
Механизмы нарушений при токсическом повреждении печени и пути их коррекции с помощью нового аминокислотного раствора на основе сукцината натрия и маннитола

7

*Сыров В.Н., Юсупова С.М., Эгамова Ф.Р., Исламова Ж.И., Хушбактова З.А.* Сравнительная оценка эффективности фланорина как антистрессорного средства и экдистена

11

*Сыров В.Н., Царук А.В., Юсупова С.М., Исламова Ж.И., Хушбактова З.А.* Сравнительное изучение некоторых аспектов лечебного действия циклокарпозида и ловастатина при их введении кроликам с развивающимся атеросклерозом.

14

*Туляганов Б.С., Туляганов Р.Т., Шильцова Н.В.*  
Антигипоксические свойства сухого экстракта якорцев стелющихся – (*Tribulus terrestris* L.).

18

*Чиниева М.И., Кушаева Д.С.* Структурно-функциональные перестройки проксимальных и дистальных отделов нефронов почки при белковом гомеостазе.

20

ИММУНОЛОГИЯ И АЛЛЕРГОЛОГИЯ

*Арипова Т.У., Гиндин С.Ю., Исмаилова А.А., Каримов З.Д., Касимова М.С., Петрова Т.А., Рахимджанов А.А., Розумбетов Р.Ж., Акбаров У.С., Шер Л.В., Ильчибаева А.Б., Убайдуллаев С.А., Адылов Д.Г.*

Изучение иммунного статуса у лиц с вторичным иммунодефицитом на фоне иммунотропной терапии лекарственным препаратом Ноталорон

24

*Арипова Т.У., Исмаилова А.А., Петрова Т.А., Рахимджанов А.А., Розумбетов Р.Ж., Касимова М.С., Акбаров У.С., Шер Л.В., Ильчибаева А.Б., Убайдуллаев С.А., Адылов Д.Г.* Изучение основных иммунотропных свойств *in vitro* лекарственного препарата Ноталорон

30

*Арипова Т.У., Исмаилова А.А., Касимова М.С., Петрова Т.А., Рахимджанов А.А., Розумбетов Р.Ж., Акбаров У.С., Шер Л.В., Ильчибаева А.Б., Алимова Д.Б., Убайдуллаев С.А., Адылов Д.Г.* Исследование *in vitro* иммунотропных свойств лекарственного препарата иммунорель у иммунодефицитных больных

35

*Шаисламова М.С., Осипова С.О., Залялиева М.В.* Роль витамина D в патогенезе атопического дерматита и хронической спонтанной крапивницы

39

CONTENT

PATHOGENESIS

*Sayfutdinova Z.A., Karimov Kh.Ya., Saidov A.B.*  
Mechanisms of disorders in toxic liver damage and ways of their correction using a new amino acid solution based on sodium succinate and mannitol

*Syrov V.N., Yusupova S.M., Egamova F.R., Islamova Zh.I., Khushbaktova Z.A.* Comparative evaluation of the effectiveness of flonorin as an antistress agent and ecdistene.

*Syrov V.N., Tsaruk A.V., Yusupova S.M., Islamova Zh.I., Khushbaktova Z.A.* Comparative study of some aspects of the therapeutic effect of cyclocarposide and lovastatin when administered to rabbits with developing atherosclerosis.

*Tulyaganov B.S., Tulyaganov R.T., Shiltsova N.V.*  
Antihypoxic properties of dry extract of creeping anchors – (*Tribulus terrestris* L.).

*Chinieva M.I., Kushaeva D.S.* Structural and functional rearrangements of the proximal and distal sections of the renal nephrons in protein homeostasis.

IMMUNOLOGY AND ALLERGOLOGY

*Aripova T.U., Gindin S.Yu., Ismailova A.A., Karimov Z.D., Kasimova M.S., Petrova T.A., Rakhimdzhanov A.A., Rozumbetov R.Zh., Akbarov U.S., Sher L.V., Ilchibayeva A.B., Ubaydullaev S.A., Adylov D.G.* Study of the immune status in persons with secondary immunodeficiency against the background of immunotropic therapy with the drug Notaloron

*Aripova T.U., Ismailova A.A., Petrova T.A., Rakhimdzhanov A.A., Rozumbetov R.Zh., Kasimova M.S., Akbarov U.S., Sher L.V., Ilchibayeva A.B., Ubaydullaev S.A., Adylov D.G.* Study of the main immunotropic properties *in vitro* of the drug Notaloron

*Aripova T.U., Ismailova A.A., Kasimova M.S., Petrova T.A., Rakhimdzhanov A.A., Rozumbetov R.Zh., Akbarov U.S., Sher L.V., Ilchibayeva A.B., Alimova D.B., Ubaydullaev S.A., Adylov D.G.* *In vitro* study of the immunotropic properties of the drug immunorel in immunodeficient patients

*Shaislamova M.S., Osipova S.O., Zalyalieva M.V.* The role of vitamin D in the pathogenesis of atopic dermatitis and chronic spontaneous urticaria

## ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

*Абдуллаева С.Я., Никишин А.Г., Муллабаева Г.У.*  
Оценка прогностического значения variability сердечного ритма у пожилых пациентов с многосудистым поражением коронарного русла на фоне инвазивных и неинвазивных методов терапии

41

*Абдурахманов М.М., Раджабова М. С.* Показатели цитокинов у больных с острым инфарктом миокарда

46

*Алиева М.А., Гафуров Б.Г.* Состояние венозного кровообращения головного мозга у больных, страдающих синдромом обструктивного апноэ сна

49

## ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ

*Сайфутдинова З.А., Каримов Х.Я., Саидов А.Б.*  
Лекарственно-индуцированный токсический гепатит: современные воззрения

52

## ПРОПАТОЛОГИЯ

*Зарединов Д.А., Ли М.В.* Контроль за дозами внешнего облучения персонала медицинских организаций г.Ташкента

58

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

*Алиджанова Д.А., Маджидова Я.Н., Абдуллаева Н.Н.* Variability neurobiochemical markers in the formation of neurological disorders in children with diabetes mellitus

61

## НЕЙРОХИРУРГИЯ

*Халимова Х.М., Исмаилова Р.О., Кариев Г.М.* Вызванные потенциалы мозга в прогнозе оперативного лечения мозжечкового синдрома при аномалии Киари I

65

## ХИРУРГИЯ

*Абдуллажанов Б.Р., Бабаджанов А.Х., Нишанов М.Ф., Исаков П.М.* Методы профилактики местных раневых гнойно-воспалительных осложнений при герниопластике ущемленных вентральных грыж (обзор литературы)

71

*Эргашев В.А.* Современный взгляд на микробный пейзаж возбудителей острого и хронического остеомиелита (обзор литературы)

78

## ТРАВМАТОЛОГИЯ

*Джурраев А.М., Алимухамедова Ф.Ш.* Медицинская реабилитация детей с врожденным высоким стоянием лопатки

83

*Рузибоев Д.Р., Асилова С.У., Каримов Х.С., Нуримов Г.К.* Опыт радиочастотной денервации у больных при хронических болях после эндопротезирования коленного сустава

86

## GENERAL DISEASES

*Abdullayeva S.Ya., Nikishin A.G., Mullabayeva G.U.*  
Evaluation of the prognostic value of heart rate variability in elderly patients with multivessel coronary artery disease, using various methods of therapy: invasive and non-invasive

*Abdurakhmanov M.M., Radzhabova M.S.* Indicators of cytokines in patients with acute myocardial infarction

*Alieva M.A., Gafurov B.G.* The state of venous blood circulation of the brain in patients suffering from obstructive sleep apnea syndrome

## PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY

*Sayfutdinova Z.A., Karimov Kh.Ya., Saidov A.B.*  
Drug-induced toxic hepatitis: modern views

## OCCUPATIONAL PATHOLOGY

*Zaredinov D.A., Li M.V.* Monitoring of external radiation doses for personnel of medical organizations in Tashkent

## ENDOCRINOLOGY

*Alidzhanova D.A., Majidova Ya.N., Abdullayeva N.N.* Variability of neurobiochemical markers in the formation of neurological disorders in children with diabetes mellitus

## NEUROSURGERY

*Khalimova H.M., Ismailova R.O., Kariev G.M.* Evoked brain potentials in the prognosis of surgical treatment of cerebellar syndrome in Chiari malformation Type 1

## SURGERY

*Abdullazhanov B.R., Babadzhonov A.H., Nishanov M.F., Isakov P.M.* Methods of prevention of local wound purulent-inflammatory complications in hernioplasty of infringed ventral hernias (literature review)

*Ergashev V. A.* A modern view of the microbial landscape of pathogens of acute and chronic osteomyelitis (literature review)

## TRAUMATOLOGY

*Juraev A.M., Alimukhamedova F.Sh.* Medical rehabilitation of children with congenital high shoulder blade standing

*Ruziboev D.R., Asilova S.U., Karimov H.S., Nurimov G.K.* Experience of radiofrequency denervation in patients with chronic pain after knee replacement

УДК 615.244:616.36-031.3

## ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗЗРЕНИЯ

Сайфутдинова З.А., Каримов Х.Я., Саидов А.Б.  
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии МЗ РУз,  
Ташкентская медицинская академия

### XULOSA

*Ushbu tadqiqotning maqsadi gepatotoksiklikka olib keladigan dorilarning yangilangan ro'yxatini tayyorlash va ilmiy ma'lumotlarga ko'ra, gepatotoksiklikka olib kelishi mumkin bo'lgan dori-darmonlarni aniqlash edi. Gepatotoksik dorilarning ayrim jihatlari gepatotoksiklik, travma turi, gepatotoksiklik mexanizmlari, xavf omillari va klinik ko'rinishlar kabi namoyon bo'ldi. Gepatotoksiklik ehtimolini va lezyon turini baholash uchun uchta toifalar belgilandi: aniq, ehtimol va mumkin. Ro'yxat gepatotoksikatsiyaga olib kelishi mumkin bo'lgan 181 dori va 17 kombinatsiyalangan dozalash shakllari yoki terapevtik rejimlardan tuzilgan. Ulardan metotreksat, minotsiklin, vankomitsin, everolimus, izoniazid va tamoksifen aniq ehtimolliklar toifasiga kiritilgan. Xulosa: 180 dan ortiq gepatotoksik preparatlar aniqlandi, shulardan oltitasi ma'lum ehtimolliklar toifasiga, aksariyati imkoniyatlar toifasiga kiritilgan. Axborotni sarhisob qilsak, turli toifadagi dorilar jigar zaharlanishiga olib kelishi mumkin.*

**Kalit so'zlar:** gepatotoksiklik; gepatit; jigar shikastlanishi; xavf omillari; neoplaziya.

Гепатотоксичность – это повреждение, вызванное воздействием лекарственного средства или нефармакологическим агентом. Факторы риска включают индивидуальную непереносимость, возраст, пол, употребление алкоголя, курение, одновременный прием других препаратов, заболевания печени, генетические и экологические причины [1-3]. Хотя вызывать гепатотоксичность могут большинство липофильных препаратов [4], наиболее частыми причинами являются антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и противосудорожные препараты [1,5-9]. Среди препаратов, вводимых внутривенно, есть антибиотики и лекарственные препараты для лечения неоплазии, наиболее связанные с печеночной токсичностью [10].

Гепатотоксичность можно разделить на внутреннюю и идиосинкразическую реакции. Первые предсказуемы, дозозависимы и воспроизводимы, но ин-

### SUMMARY

*The aim of this study was to prepare an updated list of drugs that cause hepatotoxicity and to identify drugs that, according to scientific data, are most likely to cause hepatotoxicity. Some aspects of hepatotoxic drugs were as manifestation of hepatotoxicity, type of injury, mechanisms of hepatotoxicity, risk factors and clinical manifestations. To assess the likelihood of hepatotoxicity and the type of injury, three categories were established: certain, probable and possible. The list was compiled from 181 drugs and 17 combined dosage forms or therapeutic regimens that can cause hepatotoxicity. Of these, methotrexate, minocycline, vancomycin, everolimus, isoniazid, and tamoxifen were categorized as definite probabilities. Conclusions: More than 180 hepatotoxic drugs were identified, of which six were categorized as certain probabilities, and most were categorized as possibilities. Summarizing the information shows that different categories of drugs can cause liver toxicity.*

**Key words:** hepatotoxicity; hepatitis; liver damage; risk factors; neoplasia.

формация об их частоте встречаемости ограничена. Идиосинкразические реакции являются либо иммунными, либо метаболическими и непредсказуемы, не зависят от дозы и не воспроизводятся, но они влияют только на небольшую часть пациентов (от 1/1000 и 1/100 тыс.) [11].

Внутренняя гепатотоксичность встречается реже, чем идиосинкразическая гепатотоксичность [12,18-20]. Гистология печени идеально подходит для определения паттернов токсичности печени, но в клинической практике большинство гепатотоксических повреждений классифицируются в соответствии с биохимическими тестами [21]. Согласно международному консенсусу Совета Международных Организаций Медицинских наук (CIOMS), при поражении печени присутствуют ферменты печени, в два раза превышающие верхний предел нормы (ВПН). С другой стороны, виды повреждения классифицируются:

- гепатоцеллюлярное повреждение определяется как изолированное увеличение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в два раза или соотношение АЛТ/щелочная фосфатаза более чем пять. Закон Хи определяет этот вид травмы как АЛТ значения, более чем в три раза превышающие ВПН [24,25];

- холестатическое повреждение определяется как единичное увеличение содержания щелочной фосфатазы, которое более чем в два раза превышает ВПН или соотношение меньше двух;

- смешанное повреждение определяется как уровень АЛТ и щелочной фосфатазы, превышающий вдвое верхний предел нормы и соотношение, превышающее два, но меньше пяти.

Гепатотоксичность связана с дисфункцией митохондрий, ингибированием клеточного дыхания или изменением  $\beta$ -окисления жирных кислот [6,27]. Это приводит к апоптозу, некрозу, аутофагии и, следовательно, к гибели клетки [28,29].

Основные клинико-патологические проявления гепатотоксичности и ее гистологические данные:

a. острый гепатит (характеризуется воспалением паренхимы, некрозом в клетках Купфера и синусоидах),

b. хронический гепатит (фиброз).

c. фульминантный гепатит (некроз и воспаление),

d. холестатический гепатит (воспаление и поражение печени),

e. Холестаз (желчные пробки в зоне 3)

f. синдром исчезающего желчного протока (повреждение желчного протока, холестаз и воспаление),

g. гранулематозный гепатит (гранулемы в воротных трактах или паренхиме),

h. макровезикулярный стеатоз (липидные капли в цитоплазме гепатоцита),

i. микровезикулярный стеатоз (крошечные капли липидов в цитоплазмегепатоцита),

j. стеатогепатит (стеатоз, лобулярное воспаление, скопление гепатоцитов и перипеллюлярный фиброз) [12,29-31].

Эти проявления сопровождаются неспецифическими признаками и такими симптомами, как лихорадка, усталость, тошнота, боль, желтуха, темная моча, зуд, асцит, энцефалопатия и повышение уровня трансаминаз [16,32,46].

Хотя около 1100 лекарств, не считая веществ, входящих в состав натуральных продуктов, были связаны с гепатотоксичностью [19], идентификация этого нежелательного явления является сложной задачей.

Поэтому требуется тщательное расследование, направленное на выявление любого вещества и исключение других причин болезни печени [3,8,33]. Кроме того, биопсия печени является фундаментальной для определения гепатотоксичности [34]. Хронологическую взаимосвязь между воздействием подозреваемого агента и гепатотоксической реакцией

является ключевой. Чтобы установить вероятность того, что препарат связан с гепатотоксичностью, используют клинические шкалы, такие как метод оценки причинно-следственной связи Русселя – Уклафа (RUCAM) и клиническую шкалу Maria и Victorino (M&V) [13-15]. Считается, что содержание шкалы RUCAM и валидность критерия делают его наиболее подходящим, и что он генерирует результаты, совместимые с медицинским заключением и экспертным заключением о гепатотоксичности. Тем не менее, из-за высокой стоимости приложения его полезность в клинической практике имеет ограничения [35-37].

При отсутствии специфической фармакотерапии лечение гепатотоксичности основывается на отстранении подозреваемого лекарства, лечении симптомов и последующих лабораторных предварительных тестах [38].

Обновленный список гепатотоксических препаратов и связанных факторов могут помочь оптимизировать выявление и предотвратить это неблагоприятное событие. Таким образом, целью данного обзора явилось составление обновленного списка лекарств, связанных с гепатотоксичностью.

Поиск в PubMed/Medline был выполнен с помощью MeSH терминов «заболевание печени» (воздействие лекарств, травмы, патология) и «лекарственное поражение печени». Поиск был отфильтрован по опубликованным статьям с ключевыми словами в заголовке или резюме до декабря 2020 г. на английском, испанском и французском языках, для которых был доступ к полному тексту. Статьи были отклассифицированы как отчеты о случаях, обзоры, систематические обзоры, клинические испытания, контролируемые испытания, рандомизированные клинические испытания, мета-анализы. Были проанализированы статьи с доказательствами гепатотоксичности только из-за приема лекарств и те, которые считались относящимися к предмету.

Механизмы гепатотоксичности, факторы риска, клинические проявления, управление, результат, печеночные ферменты и дозировки лекарств - все это учитывалось при составлении данного обзора.

Средние значения и стандартные отклонения были рассчитаны для числовых значений. Теоретические данные, такие как значения ферментов печени (аспартат, аминотрансфераза, АЛТ, FA и общий билирубин) и дозировки вводимых препаратов.

Поиск выявил 610 статей, из которых 402 встретились с критериями включения и были отобраны, тогда как 208 не соответствовали критериям включения. 46 других статей, признанные релевантными для обзора, были включены.

Перечень из 181 препарата и 17 комбинированных фармакологических лекарственных форм или терапевтических схем, которые могут вызвать гепатотоксичность. 6 из этих препаратов (метотрексат, миноциклин, ванкомицин, эверолимус, изониазид, и



тамоксифен) и одну схему лечения (изониазид, рифампицин плюс пипразинамид) классифицировали как определенные лекарственные препараты, 5 комбинированных лекарственных форм или терапевтических схем были классифицированы как вероятные, а 119 препаратов и 11 комбинированных лекарственных форм были классифицированы как возможные [22, 23, 26].

Был идентифицирован тип поражения, вызванного каждым лекарством, спатоцеллюлярное повреждение встречается чаще, чем холестагическое или смешанное поражение. Информация найдена для каждого препарата с определенной вероятностью, которая была сведена в таблицу, тип гепатотоксичности, тип поражения, внешний вид, механизм гепатотоксичности, факторы риска, клинические проявления и результаты.

Антигипертензивные средства, такие как эналаприл, повышают уровень ферментов печени и продуцируют желтуху, структурные изменения печени, которые привели к трансплантации и смерти, подтверждены биопсией [48].

Для метилдопы (вероятной) было зарегистрировано 9 случаев. идиосинкразической токсичности печени [17]. У них был образец гепатоцеллюлярной травмы, особенно у женщин, у которых проявляются желтуха, анорексия и тошнота. Кроме того, при биопсии печени выявлены некрозы и воспалительные инфильтраты [49,50].

Гепатоцеллюлярные поражения, сопровождающиеся повышенным уровнем печеночных ферментов, желтухой, лихорадкой и астенией ассоциировались с аторвастатином и эзетимибом [51,52].

Пропилтиоурацил стал причиной смерти 1 пациента, пострадавших женщины и девочки. Препарат вызывал такие симптомы как желтуха, кожный зуд и похудание; некроз, фиброз, воспалительный инфильтрат и был обнаружен при биопсии печени.

4 случая повышения уровня ферментов печени, слабость и желтуха были выявлены у пациентов, принимавших метилпреднизолон. Симптомы исчезли после прекращения приема лекарства [54].

Среди антибиотиков были идиосинкразические реакции, идентифицированные в сочетании с ванкомицином [55], особенно ингибиторами обратной транскриптазы. Аналоги нуклеозида и ингибиторы протеазы могут вызывать дозозависимую гепатотоксичность. Сообщалось о случаях приема эфавиренца и невирапина имели повышенные уровни трансаминазы и заболеваемость от 1% до 14% [9]. Коинфекция гепатитом В или вирусом гепатита С может повышать уровень гепатотоксичности, связанной с с антиретровирусным лечением.

Химиотерапия увеличивает продолжительность жизни, но может вызывать повреждение печени, начиная от стеатоза и стеатогепатита, к циррозу печени. Вероятность гепатотоксичности для тамоксифена, эверолимуса и метотрексата находится на высоком

уровне [41-44].

Лекарства, такие как флутамид, этопозид, иматиниб, ипилимумаб, оксалиплатин, темозоломид, тиогуанин, глатирамер, азагиоприн и инфликсимаб были классифицированы как вероятные причины гепатотоксичности.

Женщины, пораженные миноциклином от 16 до 57 лет, которым был поставлен диагноз при аутоиммунном гепатите. Рифампицин вызывал гепатоцеллюлярные поражения и особенно поражаются женщины [57,58] следующие антибиотики были классифицированы как вероятные причины гепатотоксичности: нитрофурантоин (частота 12% случаев, идиосинкразия), [59,60], флукоксациллин (11 случаев, идиосинкразия), [61] телитромицин (гепатоцеллюлярные поражения с повышенным уровнем трансаминазы и лихорадкой), [62] ципрофлоксацин и тровафлоксацин (снятие с рынка).

Повреждение печени, связанное с противогрибковыми агентами итраконазол, флуконазол и кетоконазол улучшились с помощью суспензией медикаментов. [63].

НПВП были определены как важная группа, которая может вызывать повреждение печени, в основном идиосинкразическое, в случаях злоупотребления или передозировки. Факторы риска, включенные в данный обзор включали: возраст, женский пол, хроническое употребление алкоголя, комитантные препараты, основные заболевания, ожирение, СД2 и инсульт. Возбудители включают диклофенак, люмираксид и нимесулид. Ацетаминофен широко признан гепатотоксичным веществом из-за метаболитов, вызывающий некроз печени.

При приеме N-ацетилцистеина и преднизолона у некоторых пациентов состояние улучшилось.

Галотан был общим анестетиком, который, скорее всего, вызвал печеночную токсичность. Гепатотоксичность проявляется с помощью повышенных ферментов печени, боли в животе, желтуха, астения, тошнотой, рвотой и некрозом и подтверждено биопсией печени. В случае комбинированного фармацевтического лекарственные формы антибиотиков, такие как триметоприм /сульфаметоксазол и амоксициллин / клавулановая кислота, случаи гепатотоксичности были определены как идиосинкразические и классифицированы как вероятностные [57]. Гепатотоксичность наблюдалась в основном у мужчин, что клинически проявлялось как желтуха и зуд.

Фактором риска был пожилой возраст. Женщины чаще страдают поражением печени, в том числе гепатоцеллюлярным поражением, повышением ферментов печени, некроз, лихорадкой, желтухой и усталостью.

Среди противосудорожных препаратов наибольшее значение имела вальпровая кислота, количество случаев гепатотоксичности (гепатоцеллюлярный тип), что проявляется повышенными трансаминазами, желтухой и анорексией. Кроме того, микроре-

зикулярный и макровезикулярный стеатоз, некроз и воспалительные инфильтраты были обнаружены при биопсии печени. Это лекарство может вызвать повреждение печени у людей младше 30 лет.

К. Matic [46] в своем исследовании проанализировал несколько лекарственно-индуцированных токсических гепатитов и пришел к выводу, что лекарства действуют на печень, влияя на выработку цитокинов, основных медиаторов воспаления. Механизм действия кветиапина заключается в антагонизме рецепторов дофамина (D2) и 5-гидрокси-триптамин-2 (5HT<sub>2</sub>), в то время как его метаболит, N-дезалкилкветиапин, блокирует норадренергический переносчик. Кветиапин также имеет родство к другим рецепторам, таким как рецепторы серотонина 5HT<sub>2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>7</sub>. Метаболизируется изоферментом цитохрома P450 3A4. Кветиапин считается слабым гепатотоксичным препаратом и вызывает лишь незначительное бессимптомное повышение уровня печеночных трансаминаз [47,53, 55, 56].

D. Stefan [60] в своем исследовании по изучению влиянию некоторых лекарств на течение токсического гепатита пришел к выводу, что подавляющее большинство лекарств являются жирорастворимыми, метаболизируются в печени и выводятся с желчью или мочой. Первый этап метаболизма лекарств известен как реакция фазы I и опосредуется ферментами системы цитохрома р450 печени. Промежуточные биоактивные продукты, образующиеся на этом этапе, могут взаимодействовать с различными клеточными органеллами (например, митохондриями), что приводит к дисфункции гепатоцитов и гибели клеток. Эти потенциально токсичные промежуточные продукты затем инактивируются посредством глюкуроно-, глутатион- или сульфо-конъюгации в последующих реакциях фазы II [64, 65]. Чтобы ограничить гепатотоксичность, скорость образования продуктов фазы I не должна превышать способность печени их инактивировать. Истощение или недостаток соединений, ответственных за реакции конъюгации фазы II, может привести к накоплению токсичных метаболитов. Так обстоит дело с пациентами, злоупотребляющими алкоголем и принимающими парацетамол. В этом примере даже низкие дозы парацетамола могут привести к серьезному повреждению печени.

#### ВЫВОДЫ

1. Мы идентифицировали более 180 лекарств, связанных с гепатитотоксичностью. Из них шесть имеют определенные вероятности, в то время как большинство остальных имеют возможные вероятности. Примечательно, что более 50% найденных наркотиков связаны с идиосинкразической гепатотоксичностью, и женский пол является главным фактором риска. Возрастной диапазон людей, страдающих заболеванием, широк.

2. Кроме того, повышение ферментов печени, желтуха и лихорадка - симптомы, которые возникают чаще всего. Они могут вести к гепатоцеллюлярным

поражениям с последующим некрозом печени. В большинстве случаев у пациентов происходит после выявления и приостановление действия возбудителя.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Adams D., Ju C., Ramaiah S. et al. Mechanisms of immune-mediated liver injury // *Toxicol Sci.* – 2010. – Vol. 115, №2. – P. 307-321.
2. Adriaenssens B., Roskams T., Steger P. et al. Hepatotoxicity related to itraconazole: report of three cases // *Acta Clin. Belg.* – 2001. – Vol. 56, №6. – P. 364-369.
3. Amacher D. A toxicologist's guide to biomarkers of hepatic response // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2002. – Vol. 21, №5. – P. 253-262.
4. Amariles P., Giraldo N., Faus M. Inter acciones medicamen-tosas: Aproximación para establecer y evaluar surelevancia clínica // *Med. Clin. (Barc.)*. – 2007. – Vol. 129, №1. – P. 27-35.
5. Andrade R., López-Ortega S. Hepatitis tóxicas // *Rev. Española Enfermedades Dig.* – 2006. – Vol. 98, №9. – P. 701.
6. Bakke O., Manochia M., De Abajo F. et al. Drug safety dis-continuations in the United Kingdom, the United States, and Spain from 1974 through 1993: a regulatory perspective // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1995. – Vol. 58, №1. – P. 108-117.
7. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting // *J. Hepatol.* – 1990. – Vol. 11, №2. – P. 272-276
8. Björnsson E. Drug-induced liver injury: Hy's rule revisited // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 79, №6. – P. 521-528.
9. Brunt E. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH): further expansion of this clinical entity? // *Liver.* – 1999. – Vol. 19, №4. – P. 263-264.
10. Castell J., Miñana M. Hepatitis induced apertóxicos. Mecanismos de toxicidad y patrones de lesión // *GH Contin.* – 2003. – Vol. 2, №5. – P. 190-196.
11. Chen M., Borlak J., Tong W. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury // *Hepatology.* – 2013. – Vol. 58, №1. – P. 388-396.
12. Chen Y., Yang X., Zeckel M. et al. Risk of hepatic events in patients treated with vancomycin in clinical studies: a systematic review and meta-analysis // *Drug saf.* – 2011. – Vol. 34, №1. – P. 73-82.
13. Chien R., Yang L., Lin P. et al. Hepatic injury during ketoconazole therapy in patients with onychomycosis: a controlled cohort study // *Hepatology.* – 1997. – Vol. 25, №1. – P. 103-107.
14. Cocozzella D., Curciarello J., Corallini O. et al. Propafenone hepatotoxicity: report of two new cases // *Dig. Liver Dis.* – 2003. – Vol. 48, №2. – P. 354-357.
15. Clay K., Hanson J., Pope S. et al. Telithromycin: a pos-sible cause of severe liver damage? // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 144, №6. – P. 142.



16. Edoute Y., Karmon Y., Roguin A. et al. Fatal liver necrosis associated with the use of nitrofurantoin // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2001. – Vol. 3, №5. – P. 382-383.
17. Fernández-Castañer A., García-Cortés M., Lucena M. et al. An analysis of the causes, characteristics, and consequences of reexposure to a drug or compound responsible for a hepatotoxicity event // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2008. – Vol. 100, №5. – P. 278-284.
18. Fisher K., Vuppalanchi R., Saxena R. Drug-induced liver injury // *Arch Pathol Lab Med.* – 2015. – Vol. 139, №7. – P. 876-887.
19. Flaharty K., Chase S., Yaghseizian H., et al. Hepatotoxicity associated with amiodarone therapy // *Pharmacotherapy.* – 1989. – Vol. 9, №1. – P. 39-44.
20. Fujimoto Y., Ohhira M., Miyokawa N. et al. Acarbose-induced hepatic injury // *Lancet.* – 1998. – Vol. 351 (9099). – P. 340.
21. García-Cortés M., Andrade R., Lucena M. et al. Hepatotoxicidad secundaria a fármacos de uso común // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 28, №8. – P. 461-472.
22. Ghabril M., Fontana R., Rockey D. et al. Drug induced liver injury caused by intramuscular administered medications: the drug induced liver injury network (DILIN) experience // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 47, №6. – P. 553-558.
23. Gunawan B., Kaplowitz N. Clinical perspectives on xenobiotic-induced hepatotoxicity // *Drug Metab. Rev.* – 2004. – Vol. 36, №2. – P. 301-312.
24. Hayashi P., Fontana R. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury // *Semin. Liver. Dis.* – 2014. – Vol. 34, №2. – P. 134-144.
25. Hernández N., Bessone F., Sánchez A. et al. Profile of idiosyncratic drug induced liver injury in Latin America. An analysis of published reports // *Ann. Hepatol.* – 2014. – Vol. 13, №2. – P. 231-239.
26. Hewitt M., Enoch S., Madden J. et al. Hepatotoxicity: a scheme for generating chemical categories for read-across, features, and exposure to drugs // *J. Hepatol.* – 2002. – Vol. 37, №5. – P. 592-600.
27. Hydes T., Wright M., Jaynes E. et al. Nitrofurantoin immunemediated drug-induced liver injury: a serious complication of a commonly prescribed medication // *Brit. Med. J. Case Rep.* – 2014. – Vol. 2014.
28. Ibáñez L., Pérez E., Vidal X. et al. Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical doubts // *Wld J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, №39. – P. 4865-4876.
29. Jacobson M., Hanks D., Ferrell L. Fatal acute hepatic necrosis due to fluconazole // *Amer. J. Med.* – 1994. – Vol. 96, №2. – P. 188-190.
30. Jeserich M., Ihling C., Allgaier H. et al. Acute liver failure due to enalapril // *Herz.* – 2000. – Vol. 25, №7. – P. 689-693. <https://doi.org/10.1007/PL00001983>
31. Jonas M., Eidson M. Propylthiouracil hepatotoxicity: two pediatric cases and review of literature // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 1988. – Vol. 7, №5. – P. 776-778.
32. Kaplowitz N. Drug-induced liver injury // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 38 (Suppl 2). – P. 44-48.
33. Kaplowitz N. Drug Induced – Hepatotoxicity // *Ann. Intern. Med.* – 1986. – Vol. 104, №6. – P. 826-839.
34. Kass G., Price S. Role of mitochondria in drug-induced cholestatic injury // *Clin. Liver. Dis.* – 2008. – Vol. 12, №1. – P. 27-51.
35. Kleiner D. The pathology of drug-induced liver injury // *Semin. Liver. Dis.* – 2009. – Vol. 29, №4. – P. 364-372.
36. Koek G., Striker B., Blok A. et al. Flucloxacillin-associated hepatic injury // *Liver.* – 1994. – Vol. 14, №5. – P. 225-229.
37. Labbe G., Pessayre D., Fromenty B. Drug-induced liver injury through mitochondrial dysfunction: mechanisms and detection during preclinical safety studies // *Fund. Clin. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 22, №4. – P. 335-353.
38. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver // *Semin. Liver. Dis.* – 2002. – Vol. 22, №2. – P. 145-155.
39. Lawrenson R., Seaman H., Sundström A. et al. Liver damage associated with minocycline use in acne: a systematic review of the published literature and pharmacovigilance data // *Drug. Saf.* – 2000. – Vol. 23, №4. – P. 333-349.
40. Lee W. Drug-Induced Hepatotoxicity // *New Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349, №5. – P. 474-485.
41. Li H., Heller D., Leevy C. et al. Troglitazone-induced fulminant hepatitis. Report of a case with autopsy findings // *J. Diab. Compl.* – 2000. – Vol. 14, №3. – P. 175-177.
42. Liss G., Lewis J. Drug-induced liver injury: what was new in 2008? // *Exp. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* – 2009. – Vol. 5, №8. – P. 843-860.
43. Lucena M., Andrade R., Rodrigo L. et al. Trovafloxacin-Induced Acute Hepatitis // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 30, №2. – P. 400-401.
44. Lucena M., Camargo R., Andrade R. et al. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity // *Hepatology.* – 2001. – Vol. 33, №1. – P. 123-130.
45. Martí L., Olmo J., Tosca J. et al. Clinical evaluation of drug-induced hepatitis // *Rev. Esp. Enfermedades Dig.* – 2005. – Vol. 97, №4. – P. 258-265.
46. Matic K., Mihaljevic P. Drug-induced toxic hepatitis associated with the combination of quetiapine and fluphenazine: A case report // *Europ. J Psychiatry.* – 2018. – Vol. 32, №4. – P. 192-194.32
47. Melamud B., Lurie Y., Goldin E. et al. Methylprednisolone-induced liver injury: a diagnostic challenge // *IMAJ.* – 2014. – Vol. 16, №3. – P. 180-181.

48. Navarro V., Senior J. Drug-related hepatotoxicity // *New Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354, №7. – P. 731-739. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052270>
  49. Pelli N., Setti M., Ceppa P. et al. Autoimmune hepatitis revealed by atorvastatin // *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2003. – Vol. 15, №8. – P. 921-924.
  50. Pessayre D., Fromenty B., Berson A. et al. Central role of mitochondria in drug-induced liver injury // *Drug. Metab. Rev.* – 2012. – Vol. 44, №1. – P. 34-87.
  51. Pessayre D., Mansouri A., Berson A. et al. Mitochondrial involvement in drug-induced liver injury // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 196. – P. 311-65. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-00663-0\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-642-00663-0_11)
  52. Prince M., Burt A., Jones D. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis // *Gut.* – 2002. – Vol. 50, №3. – P. 436-439.
  53. Puppala A., Steinheber F. Fulminant hepatic failure associated with methyl dopa // *Amer. J. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 68, №6. – P. 578-581.
  54. Ramachandran R., Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease // *J. Clin. Pathol.* – 2009. – Vol. 62, №6. – P. 481-492. <https://doi.org/10.1136/jcp.2008.058248>
  55. Regev A., Seeff L., Merz M. et al. Causality assessment for suspected DILI during clinical phases of drug development // *Drug. Saf.* – 2014. – Vol. 37 (S1). – P. S47-S56.
  56. Reuben A. Hy's Law // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 39, №2. – P. 574-578. <https://doi.org/10.1002/hep.20081>
  57. Schiano T.D., Bellary S.V., Cassidy M.J. et al. Subfulminant liver failure and severe hepatotoxicity caused by loratadine // *Ann. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 125, №9. – P. 738-740.
  58. Sigro C., Clinard F., Ouazir K. et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: A French population-based study // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 36, №2. – P. 451-455.
  59. Shepherd N., Dawson A., Crocker P. et al. Granular cells as a marker of early amiodarone hepatotoxicity: a pathological and analytical study // *J. Clin. Pathol.* – 1987. – Vol. 40, №4. – P. 418-423. <https://doi.org/10.1136/jcp.40.4.418>
  60. Stefan D., Hamilton J.P. Drug induced liver injury // *US Gastroenterol. Hepatol. Rev.* – 2010. – Vol. 6. – P. 73-80.
  61. Stolk M., Bex M., Kuypers K. et al. Severe hepatic side effects of ezetimibe // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 4, №7. – P. 908-911.
  62. Tarantino G., Di Minno M., Capone D. Drug-induced liver injury: Is it somehow foreseeable? // *Wld J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, №23. – P. 2817-2833.
  63. Tejada F. Hepatotoxicidad por fármacos // *Rev. Clín. Med. Fam.* – 2010. – Vol. 3, №3. – P. 177-191.
  64. Thomas E., Rosenthal W., Zapiach L. et al. Spectrum of methyl dopa liver injury // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1977. – Vol. 68, №2. – P. 125-133.
  65. Van Parys G., Evenepoel C., Van Damme B. et al. Ketoconazole-induced hepatitis: a case with a definite structural alerts and insights into mechanism(s) of action // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2013. – Vol. 43, №7. – P. 537-558.
-