

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ. МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Д. С. Суханов ¹, Е. В. Тимофеев ¹, Ю. С. Алексеева ², Д. Ю. Азовцев ³

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

³ Городская поликлиника № 28, Санкт-Петербург, Россия

✉ Суханов Дмитрий Сергеевич — dmitriysukhanovl@mail.ru

В обзорной статье представлены современные аспекты лекарственных поражений печени (ЛПП) у больных туберкулезом, получающих этиотропную терапию. Описаны основные механизмы ЛПП — токсический и по типу идиосинкразии, представлены их патогенетические, биохимические и эпидемиологические различия. ЛПП могут протекать в виде разных клинико-морфологических форм поражения печени — с формированием стеатоза и стеатогепатита, острого и хронического гепатита, митохондриальной цитопатии, с холестазом, склерозирующим холангитом, сосудистым поражением и др. Основным методом диагностики ЛПП является вираж печеночных ферментов — трансаминаз и щелочной фосфатазы, по степени повышения и соотношения которых выделяют два основных типа поражения — гепатоцеллюлярное и холестатическое, а также смешанный вариант. Приведена балльная оценка поражения печени у больного, получающего химиотерапию, к категории лекарственных поражений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственные поражения печени, лекарственный гепатит, токсический гепатит, туберкулез, критерии диагностики, трансаминазы, этиотропная терапия, ферменты печени, диагностика

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Суханов Д.С., Тимофеев Е.В., Алексеева Ю.С., Азовцев Д.Ю. Лекарственные поражения печени при туберкулезе. Механизмы развития и методы диагностики // *Juvenis scientia*. 2023. Том 9. № 1. С. 24-42. DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_1_24-42. EDN: HUHBRF.

Review article

DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_1_24-42
EDN: HUHBRF**DRUG-INDUCED LIVER INJURY IN TUBERCULOSIS: MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND DIAGNOSTIC METHODS****D. S. Sukhanov** ¹, **E. V. Timofeev** ¹, **Yu. S. Alekseeva** ², **D. Yu. Azovtsev** ³¹ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia² St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia³ City polyclinic No. 28, Saint Petersburg, Russia

✉ Sukhanov Dmitry — dmitriysukhanovl@mail.ru

The review article discusses modern aspects of drug-induced liver injury (DILI) in patients with tuberculosis who are receiving etiotropic therapy. The main mechanisms of DILI, including toxic and idiosyncratic types, are described, as well as their pathogenetic, biochemical, and epidemiological differences. DILI can manifest as various clinicomorphological forms of liver damage, such as steatosis and steatohepatitis, acute and chronic hepatitis, mitochondrial cytopathy, cholestasis, sclerosing cholangitis, vascular injury, and others. The main diagnostic method for DILI is the detection of liver enzymes — transaminases and alkaline phosphatase — based on the degree of elevation and their ratio, which identify two main types of liver injury — hepatocellular and cholestatic — as well as a mixed variant. The article provides a scoring assessment of liver damage in a patient receiving chemotherapy to classify it as drug-induced liver injury.

KEYWORDS: drug-induced liver injury, drug hepatitis, toxic hepatitis, tuberculosis, diagnostic criteria, transaminases, etiotropic therapy, liver enzymes, diagnosis

FOR CITATION: Sukhanov DS, Timofeev EV, Alekseeva YS, Azovtsev DY. Drug-Induced Liver Injury in Tuberculosis: Mechanisms of Development and Diagnostic Methods. *Juvenis scientia*. 2023;9(1):24-42. DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_1_24-42.



Современные принципы лечения туберкулезного процесса предполагают непрерывный и контролируемый курс химиотерапии, длительностью не менее 20 месяцев при наличии множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза (МБТ) в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению туберкулеза у взрослых от 2021 года [1].

Противотуберкулезные препараты входят в число наиболее гепатотоксичных, наряду с цитостатиками, нестероидными противовоспалительными, антибактериальными, антиретровирусными, антифунгальными, антигипертензивными, психотропными лекарственными средствами, а также фитопрепаратами [2–16].

Наиболее выраженной гепатотоксичностью обладают противотуберкулезные средства — ансамицины (рифамицины), изониазид и его производные, ПАСК (натрия аминосалицилат), пипразинамид [17–22] — чаще ее проявления развиваются в течение первого месяца специфической терапии [23–26], а при назначении только препаратов резервного ряда — через 3 месяца с момента начала лечения туберкулезного процесса [27].

Лекарственные поражения печени (ЛПП) связаны с различными клинико-морфологическими и функциональными проявлениями, вызванными лекарственными средствами, вводимыми в организм не только в терапевтических дозах, предусмотренными для каждого медикамента путями, но и при неправильном способе дозирования используемых лекарственных препаратов [17, 28, 29].

Механизм неблагоприятного действия лекарственных средств на печень сложный и изучен не до конца (рисунок 1). Гепатотоксическое действие противотуберкулезных препаратов реализуется путем прямого токсического действия (побочные реакции типа А) или по механизму идиосинкразии (реакции типа В) [30–33]. С концептуальной точки зрения выделяют 2 группы поражений: токсические и идиосинкразические (более частый вариант), которые, в свою очередь, подразделяют на иммуноаллергические и метаболические [28, 30, 34–37]. Прямое токсическое действие характерно для облигатных гепатотоксинов — четыреххлористого углерода, препаратов фосфора, циклоспо-

рина, высоких доз тетрациклинов и других. Поражения, вызываемые этими веществами, являются дозозависимыми, часто встречающимися, воспроизводимыми в опытах на животных, их, как правило, можно прогнозировать. Идиосинкразическое ЛПП возникает в крайне редких случаях, обычно от 1 на 2000 до 1 на 100 000 применений [30]. Существует мнение, что идиосинкразические ЛПП, возникающие при применении противотуберкулезных препаратов в терапевтических дозах, развиваются у «восприимчивых» пациентов при наличии факторов риска [38]. При этом типе поражения гепатотоксический эффект либо вообще не зависит от используемой дозы препарата, либо лишь частично, не воспроизводится в опытах на животных, и предусмотреть развитие неблагоприятной реакции практически невозможно [30].

Поражение печени у больных туберкулезом, индуцированное воздействием этиотропных препаратов, занимает в общей структуре патологии печени и структуре неблагоприятных реакций химиотерапии туберкулезной инфекции одну из лидирующих позиций [17, 39–42]. Выявление туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий, показатель распространенности которого в России на конец 2020 года составил 18,7 на 100 000 населения, требует использования в схемах химиотерапии более агрессивных противотуберкулезных препаратов второй линии, что, в свою очередь, влечет за собой увеличение частоты ЛПП [43–46]. Важным фактором, способствующим развитию осложнений химиотерапии, является многокомпонентность схем применения противотуберкулезных препаратов, необходимость длительного их приема, несмотря на развитие нежелательных реакций, если последнее не является серьезным, а состояние пациента требует продолжения терапии [1].

В зависимости от характера, структуры и состава лекарственных веществ возможны следующие молекулярные механизмы повреждения ткани печени — избыточное образование свободных радикалов, активизация перекисного окисления липидов (ПОЛ), денатурация белков, истощение запасов АТФ, нарушение функции митохондрий, образование гаптенных, связывание с ядерными

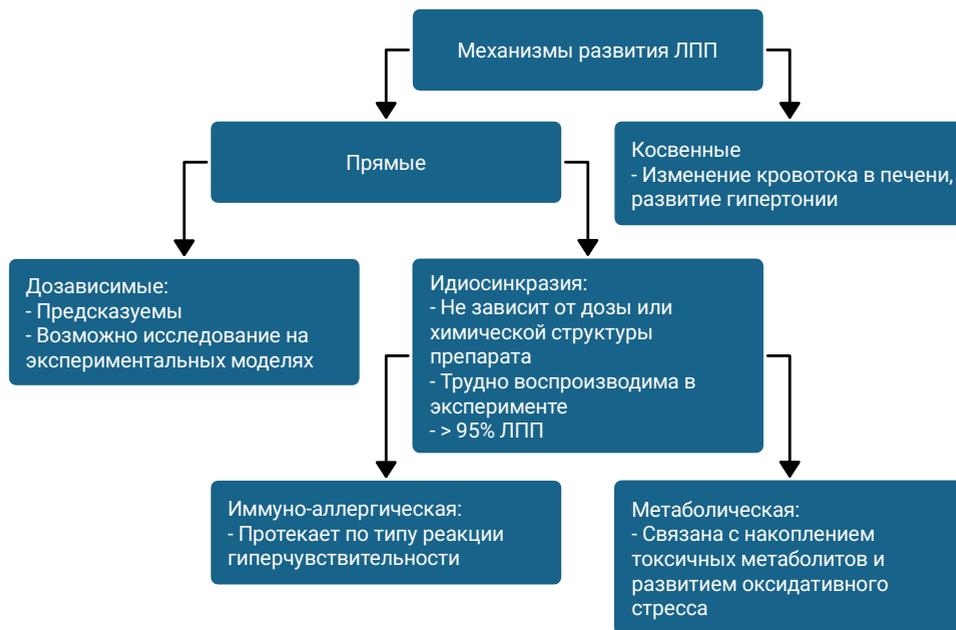


Рисунок 1. Виды лекарственных поражений печени

и цитоплазматическими молекулами, мембранными рецепторами, блокада транспортной РНК и разрушение клеточного цитоскелета [19] (рисунок 2).

Мишенью токсического действия при ЛПП являются гепатоциты (дистрофия, некроз/апоптоз), холангиоциты (холестаз), stellate (клетки Ито) или синусоидальные клетки (эндотелий, жиросохраняющие клетки) [47]. Лекарственные препараты повреждают паренхиму, приводя к многообразию клинических вариантов: лекарственный стеатоз и стеатогепатит, острый и хронический лекарственный гепатит, митохондриальные цитопатии, лекарственно-индуцированный фиброз печени, лекарственно-индуцированный холестаз, лекарственно-индуцированный склерозирующий холангит, фосфолипидоз, поражение сосудов печени, поражение печени по типу реакций гиперчувствительности, некроз гепатоцитов, фульминантный гепатит [48–50].

Частота лекарственных поражений печени при туберкулезной инфекции варьирует от 1 до 86,9%, что объясняется различными подходами к оценке и классификации побочных эффектов лекарственных препаратов, а также особенностями изучаемой

популяции населения; при этом практически каждый противотуберкулезный препарат потенциально способен вызвать повреждение печени [51–58]. Так, по данным В. А. Еремеевой и соавт. (2019) при мониторинге всех неблагоприятных побочных реакций противотуберкулезной терапии у впервые выявленных больных они регистрировались в 74,87% случаев, при этом проявления лекарственной гепатотоксичности отмечались у 36,87% пациентов [59].

В проспективном исследовании Г. В. Климова с соавт. с 2015 по 2017 гг. частота возникновения нежелательных лекарственных реакций у 165 пациентов в возрасте от 6 до 18 лет с впервые выявленным активным туберкулезом органов дыхания составила 40,6%, среди которых преобладали гепатотоксические реакции (68,6%), которые в 45,6% носили латентный характер [60].

По данным двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования REMoxTB, в которое было включено 1928 пациентов (639 пациентов, принимавших комбинацию препаратов изониазид-рифампицин-этамбутол-пиразинамид в течение 8 недель, затем изониа-

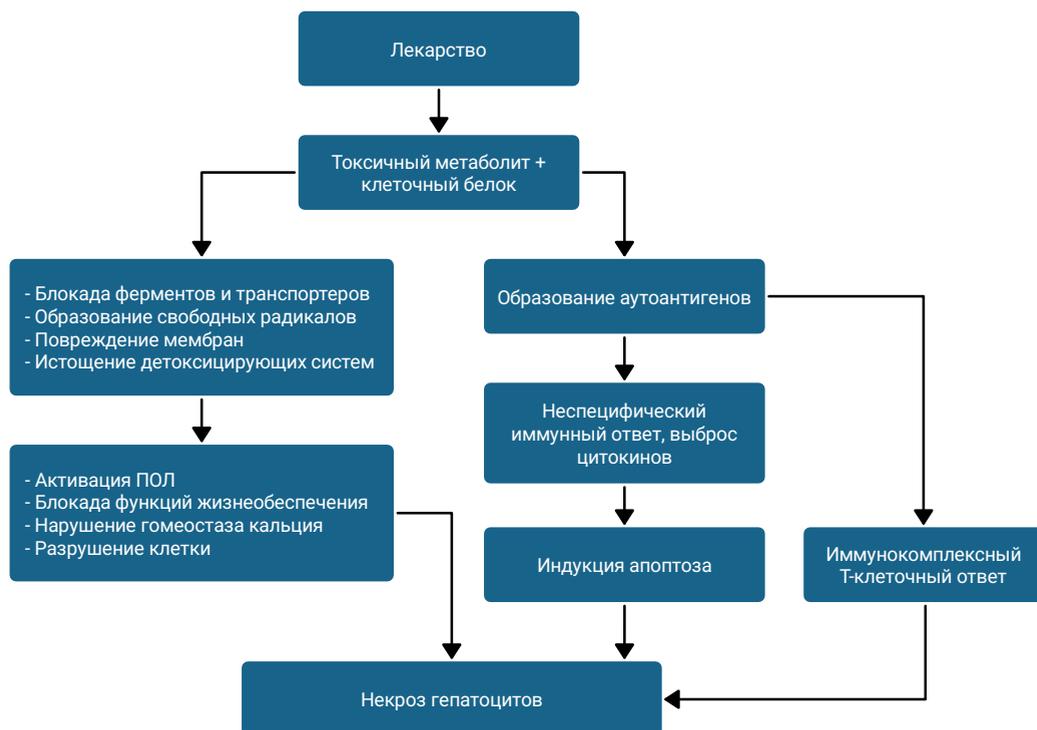


Рисунок 2. Патогенез лекарственных поражений печени

зид-рифампицин — 18 недель; 654 — схема аналогичная, но в течение 17 недель этамбутол заменен на моксифлоксацин, а затем 9 недель плацебо; 635 — изониазид заменяется моксифлоксацином в течение 17 недель, затем 9 недель плацебо), ЛПП были выявлены у 3,0% пациентов в среднем через 28 дней [61].

Ретроспективный анализ историй болезни 326 пациентов, прошедших курс противотуберкулезного лечения в стационаре Западного Непала, показал повышение активности индикаторных печеночных ферментов у 57,14% [62]. В то же время, по данным двухгодичного наблюдения X. Lv et al. (2013) за больными, получавшими химиотерапию согласно стратегии DOTS, неблагоприятные побочные эффекты регистрировались только в 15,1% случаев, среди них дисфункция печени составила 6,3%, т.е. 42% в структуре всех нежелательных лекарственных реакций [63]. В работе С. С. Shu et al. (2013) описаны гепатотоксические осложнения на фоне лечения противотуберкулезными препаратами основного

ряда у 111 (12%) из 926 пациентов медицинского центра Тайваня, при этом 3,5% случаев расценены как проявления тяжелого лекарственного гепатита [64]. Это подтверждают и данные H. Devarbhavi et al. (2013), выявившие тяжелый острый лекарственный гепатит у четверти пациентов с проявлениями гепатотоксичности, летальность среди этих больных составила 22,7% и ассоциировалась с наличием желтухи, асцита или энцефалопатии [65].

Наличие ряда факторов, зависящих как от фармакологических особенностей лекарственного средства, так и от макроорганизма, повышает риск развития лекарственных поражений печени. Безусловно, значимыми являются доза, продолжительность приема и одновременное назначение нескольких лекарственных препаратов, особенно при пероральном применении [52, 66, 67]. Однако для реализации побочных действий лекарств на печень гораздо большее значение имеют особенности самого организма человека. К таким предрасполагающим факторам относятся: возраст

Таблица 1

**Диагностические критерии поражения печени по шкале CIOMS
(Council for International Organization of Medical Sciences)**

Название	Критерии
Гепатоцеллюлярные поражения	Увеличение АлАТ > 2 норм или АлАТ/ЩФ > 5
Холестатические поражения	Увеличение ЩФ > 2 норм или АлАТ/ЩФ ≤ 2
Смешанные поражения	Увеличение АлАТ и ЩФ, причем 2 < АлАТ/ЩФ < 5
Острые поражения	Изменения АлАТ и ЩФ в течение < 3 мес
Хронические поражения	Изменения АлАТ и ЩФ в течение > 3 мес
Хроническое заболевание печени	Подтверждается гистологически

(менее 3 и старше 40 лет), пол (чаще страдают женщины, при этом у них отмечается более тяжелое течение), наличие сопутствующих заболеваний печени (в частности, хронических вирусных гепатитов и алкогольной болезни), а также фармакогенетические особенности метаболизма противотуберкулезных препаратов [17, 65, 68]. По утверждению N. Horita et al. (2013), основанному на результатах когортных исследований, к серьезным факторам риска ЛПП у пациентов, получающих противотуберкулезные препараты, следует отнести снижение активности повседневной жизнедеятельности до величины индекса Barthel менее 75 [69]. В то же время I. Warmelink et al. (2011) рассматривают в качестве наиболее важного предрасполагающего фактора ЛПП снижение массы тела на 2 кг и более в течение первых четырех недель противотуберкулезной терапии [70].

В зависимости от степени повышения активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) острые ЛПП подразделяют на гепатоцеллюлярные, холестатические и смешанные (Таблица 1) [30, 68]. Точные данные о распространенности острых поражений печени в популяции отсутствуют, однако в нескольких крупных ретроспективных исследованиях было показано, что в 48–58% случаев наблюдаются гепатоцеллюлярные (цитолитические) повреждения печени, в 20–40% — холестатические поражения, у 12–20% пациентов — смешанный вариант [71–76].

Во многих публикациях анализируется информативность показателей активности аминотрансфераз (АлАТ и АсАТ) у больных с лекарственными

поражениями печени, авторы которых приходят к выводу, что повышение активности этих ферментов часто является первым биохимическим признаком нарушения структурно-функционального состояния печени. С. А. Меркулов и др. (2013) рассматривают определение активности аминотрансфераз в качестве современного метода мониторинга функционального состояния печени больных туберкулезом [77]. Хотя по данным В. Герок и др. (2009) при остром лекарственном гепатите повышение активности ферментов бывает различным — от 2,5 до 10-кратного и более по сравнению с нормой, однако, несмотря на высокую чувствительность, специфичность гипертрансфераземии умеренная [78]. J. Ozer et al. (2008) считают, что более чувствительным и специфическим маркером повреждения печеночных клеток является АлАТ, поскольку этот фермент в наибольшей концентрации обнаруживается в цитозоле гепатоцитов, а АсАТ — в цитозоле и митохондриях гепатоцитов, скелетных мышц, почек, сердца, мозга и поджелудочной железы [79]. Подтверждение тому демонстрирует работа Н. М'Kada et al. (2012), где показано, что углубленное обследование пациентов с активностью АлАТ в 3 и более раза, превышающей верхнюю границу нормы, в 12 раз увеличивает выявление ЛПП [80]. В то же время, по мнению В. Zhang et al. (2011), в диагностике ЛПП, индуцированных изониазидом, более высокую чувствительность имеет метод определения уровня метилированной ДНК по сравнению с активностью АлАТ, не нашедший применения в клинической практике [81].

Согласно рекомендациям Международной рабочей группы экспертов, наличие ЛПП на фоне приема препарата следует обсуждать, если: активность АлАТ в 2 и более раз превышает верхнюю границу нормы; наблюдается повышение уровня прямого билирубина в 2 и более раз или сочетание повышения активности АсАТ, ЩФ и уровня общего билирубина (один из показателей в 2 и более раз выше верхней границы нормы) [82].

С клинической точки зрения ЛПП подразделяют на острый гепатит, лекарственный холестаз, хронический лекарственный гепатит с возможной трансформацией в цирроз. Клинические проявления ЛПП варьируют от бессимптомного синдрома недолиза до развития фульминантной печеночной недостаточности [83].

В основе цитолитического гепатита лежат некрозы или стеатоз печени. Под действием лекарственного препарата развивается диффузный некроз, который трудно дифференцировать от диффузного некроза при тяжелых формах вирусных поражений печени. Развитие распространенного массивного некроза печени описано при применении противотуберкулезных средств — изониазида, рифампицина [19, 51].

Холестатические поражения с расширением внутрипеченочных желчных протоков, образованием желчных тромбов, стазом желчи и перистой дегенерацией гепатоцитов могут возникать при лечении рифампицином и аминогликозидами [34, 84].

Хронический лекарственный гепатит диагностируют при сохранении изменений в биохимических печеночных тестах более 6 месяцев, наиболее часто он связан с приемом изониазида [51]. По клинико-биохимическим и гистологическим проявлениям он напоминает аутоиммунный гепатит — скудная клиническая картина в сочетании с гиперглобулинемией, перипортальной и ацинарной локализацией некротических изменений с воспалительной инфильтрацией, появлением специфических печеночных аутоантител, а также развитием гемодинамического блока на уровне центральных вен [85–87].

О цитолитическом поражении гепатоцитов свидетельствует повышение содержания лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови, катализирующей

обратимую реакцию превращения пирувата в лактат в процессе катаболизма глюкозы и глюко-неогенеза [88].

Уровни ЩФ и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) наиболее часто и значительно увеличиваются при лекарственном гепатите с холестатическим синдромом [88]. Это связано как с задержкой выведения ферментов в желчь, так и с их повышенным синтезом *de novo*. Хотя активность ГГТП и является в 1,5 раза более чувствительным и органоспецифичным показателем, она может возрастать и при широком спектре внепеченочных заболеваний [89]. Следует учитывать, что изолированное увеличение активности ГГТП наблюдается после алкогольного эксцесса или приема лекарств, индуцирующих систему цитохрома P450 [90].

Международные критерии оценки ЛПП, выработанные на консенсусной конференции, включают:

1. наличие временных интервалов между приемом препарата и развитием гепатотоксической реакции (предположительный — от 5 до 90 дней; совместимый — 90 дней);
2. течение реакции после отмены препарата (очень предположительное — снижение уровня печеночных ферментов на 50% от избыточного выше верхней границы нормы в течение 8 дней; предположительное — снижение уровня печеночных ферментов на 50% в течение 30 дней для гепатоцеллюлярного и 180 дней — для холестатического поражения);
3. исключение альтернативной причины путем тщательного обследования, включая биопсию печени;
4. положительный ответ на повторное введение препарата (по крайней мере, повышение уровня ферментов в 2 раза выше нормы), когда оно допустимо.

Реакцию расценивают как «связанную с препаратом» в случае, если она удовлетворяет трем первым критериям или двум из первых трех и четвертому критерию.

Для балльной оценки симптомов, говорящих о наличии у пациента ЛПП используется шкала CIOMS/RUCAM — оценка вероятности лекарственного поражения печени. Выделяют два лабораторных паттерна повреждения печени и две разные

подшкалы: для гепатоцеллюлярного типа повреждения, и для холестатического или смешанного типа повреждения. Согласно этим критериям учитывается:

- время начала нежелательной реакции (0–2 балла) и ее длительность (–2–3 балла),
- факторы риска (0–2 балла),
- ответ на повторное назначение лекарственного средства (–2–3 балла),
- исключение несвязанного с лекарством поражения печени (–3–2 балла),
- вероятность связи поражения печени с лекарственным средством (0–2 балла),
- применение других препаратов (0–3 балла).

Диапазон суммы от –8 до 14. Окончательный результат распределяется на пять категорий: I. связь высоковероятна (>8 баллов); II. связь вероятна (6–8); III. связь возможна (3–5); IV. связь маловероятна (1–2); V. связь исключена (0) [39].

План обследования больных туберкулезом перед началом специфической терапии должен включать диагностику исходного состояния печени, верификацию вирусных гепатитов, диагностику сопутствующего алкогольного и метаболически ассоциированного поражения, патологии желчевыводящей системы. При динамическом наблюдении за больными — обязательный контроль уровня трансаминаз и ЩФ, при выявлении ЛПП следует дифференцировать гепатоцеллюлярный или холестатический тип повреждения.

Одним из современных биохимических методов, позволяющих провести дифференциальную диагностику между лекарственными (токсическими) и вирусными поражениями печени, является определение уровня оксида азота (NO). В организме человека его синтез происходит в эндотелиальных клетках из L-аргинина при участии конститутивных индуцибельной (iNOS) NO-синтазы и нитритредуктазы [91]. Возрастание уровня iNOS под действием воспалительных агентов отражает провоспалительный эффект фермента при вазоспазме, в условиях гипоксии нитрит-ион является акцептором электронов дыхательной цепи, обеспечивая взаимосвязь цикла оксида азота и цикла трикарбоновых кислот [92, 93]. В исследовании В. В. Лебедева и др. (2010) показан значительный подъем концентра-

ции NO и моноцитарной iNOS при остром токсическом поражении печени в сравнении с вирусным, что говорит об отсутствии значимых токсических влияний оксида азота при хроническом вирусном гепатите и позволяет использовать эти показатели в дифференциальной диагностике [94]. Диагностическое значение уровня оксида азота при ЛПП, вызванном противотуберкулезными препаратами, показано в работах Е. В. Шевыревой и др. (2012) и Е. I. Saad et al. (2010) [95, 96]. Вместе с тем, установлено не только отсутствие повреждающего действия NO и его метаболитов на печень при гепатотоксическом воздействии, но и положительная роль этого метаболита при заболеваниях печени вследствие влияния на процессы фиброгенеза и релаксации сосудистой стенки микроциркуляторного русла [97–99]. Однако существует ряд исследований, предполагающих особую роль NO в течении вирусных гепатитов. В связи с наличием противоречивых данных в отношении применения результатов лабораторной диагностики NO, рекомендовано дальнейшее углубленное изучение использования данного маркера как предиктора ЛПП [52].

Несмотря на то, что подозрение на ЛПП является показанием к проведению биопсии, патогномичные морфологические изменения, характерные для медикаментозных поражений, отсутствуют [51, 91, 100]. Т. Н. Калачнюк (2011) предложила расчет лабораторного индекса, величина которого имеет прямую, сильную, достоверную связь с индексом гистологической активности по R. G. Knodell и с вероятностью более 95% позволяет судить о степени лекарственных повреждений печени при невозможности выполнения пункционной биопсии [7].

Поражение печени может стабилизироваться или регрессировать при прекращении приема противотуберкулезных препаратов, улучшая ее функциональное состояние, но эволюция гистологических изменений в печени происходит значительно медленнее. Продолжение приема лекарственных препаратов приводит к прогрессированию хронического гепатита с исходом в цирроз печени с развитием печеночной недостаточности [17, 31, 68, 87].

Развитие нежелательных эффектов химиотерапии диктует необходимость отмены одного и бо-

лее противотуберкулезных препаратов, снижает мотивацию больных к лечению и показатели качества жизни из-за плохой переносимости, изменяет фармакокинетику и уменьшает антимикробный потенциал этиотропных препаратов, негативно сказываясь на эффективности химиотерапии по основным показателям — прекращению бактериовыделения и закрытию полостей распада [17, 101–105].

Низкий социальный статус больных туберкулезом определяет высокую частоту сопутствующей патологии печени (различных стадий алкогольной болезни, хронических вирусных гепатитов), что потенцирует возможность развития ее лекарственных поражений. По данным Т. И. Петренко (2008), частота регистрации маркеров HBV и HCV-инфекции у больных туберкулезом органов дыхания составляет 32–48%, в то же время длительное течение специфического процесса также повышает риск инфицирования парентеральными вирусными гепатитами [106]. Алкоголизм и алкогольная болезнь печени относятся к самостоятельным факторам, ассоциированным с повреждением печени при применении противотуберкулезных препаратов, в том числе из-за снижения содержания глутатиона в плазме и печени [17, 65]. Различные клинико-морфологические варианты фоновой алкогольной болезни печени (от стеатоза до цирроза), а также индуцирующее воздействие этанола на активность цитохрома P450, увеличивают риск развития широкой лекарственной устойчивости, требуют увеличения количества принимаемых химиопрепаратов, повышая риск наслаения лекарственной гепатотоксичности на сопутствующую патологию печени [107, 108]. По данным И. Е. Байковой с соавт. (2009) присоединение лекарственного поражения печени часто остается нераспознанным и трактуется как декомпенсация сопутствующей патологии печени [109].

Данные о встречаемости неалкогольной жировой болезни печени у больных туберкулезом легких отсутствуют, однако, по прогнозам экспертов, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) в ближайшие 20–30 лет займет лидирующую позицию в мире среди причин цирроза печени. Популяционное 20-летнее

наблюдение, которое стартовало в 1997 году, демонстрирует пятикратное увеличение заболеваемости МАЖБП у молодых людей в возрасте 18–39 лет, что, прежде всего, обусловлено эпидемией ожирения, особенно у детей и подростков, что, вероятнее всего, скажется на увеличении доли подобных пациентов с туберкулезом, нуждающихся в проведении противотуберкулезной химиотерапии.

В настоящее время клинический диагноз ЛПП остается диагнозом исключения и может быть установлен после рекомендации всестороннего анализа «лекарственного» анамнеза у пациента, клинических признаков поражения печени, динамической оценки изменений в биохимических тестах печеночных синдромов, после оценки истинной или идиосинкразической гепатотоксичности данного препарата, если это возможно, а также при исключении других причин поражения печени. Также при необходимости возможно проведение гистологического исследования печеночной ткани [68].

Помимо диагностики уже развившегося ЛПП, значимым является и прогнозирование риска развития ЛПП у пациента на фоне противотуберкулезной терапии. Д. А. Ивановой (2018) определены основные факторы риска лекарственной гепатотоксичности (женский пол, лекарственная аллергия в анамнезе, дефицит питания и отсутствие активного табакокурения) и разработана балльная оценка степени риска (высокий/низкий), что обосновывает стратегию ведения подобных пациентов с превентивным использованием лекарственных средств, обладающих гепатопротекторной активностью [112].

В заключении следует отметить, что сложность и многогранность проблемы лекарственной гепатотоксичности на фоне противотуберкулезной терапии определяется как отсутствием патогномичных симптомов ЛПП, вынужденной полипрагмазией при лечении туберкулеза, не всегда позволяющей определить причинный фактор поражения печени, так и появлением ряда новых противотуберкулезных препаратов с изменением режимов химиотерапии в сторону более агрессивных. Высокая частота ЛПП в структуре побочных

эффектов противотуберкулезной терапии сохраняет актуальность изучения данной проблемы в современной медицине.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям *ICMJE* (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. *Туберкулез у взрослых: клинические рекомендации*. Российское общество фтизиатров, **2021**. 135 с. [*Tuberculosis in adults: clinical guidelines*. Russian Society of Phthysiology, **2021**. (in Russ.)].
2. Мельдеханов Т.Т., Куттыбаев А.Д., Иманбекова Ж.А., Терликбаева Г.А. *Токсические лекарственные поражения печени* // Вестник КазНМУ. **2019**. № 1. С. 63-66. [Meldexanov TT, Kutybaev AD, Imanbekova ZA, Terlikbaeva GA. *Toxic drug-induced liver injury*. Vestnik KazNMU. **2019**;(1):63-66. (in Russ.)]. EDN: NDSHWQ.
3. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А. *Клиника и диагностика лекарственных поражений печени: обзор новых рекомендаций* // Лекарственный вестник. **2019**. Т. 13. № 2. С. 3-9. [Statsenko ME, Turkina SV, Tyshchenko IA. (*Klinika i diagnostika lekarstvennykh porazhenii pecheni: obzor novykh rekomendatsii Clinical manifestations and diagnosis of drug-induced liver injury: review of new recommendations*). Lekarstvennyi vestnik. **2019**;13(2):3-9. (in Russ.)]. EDN: ZIMNCQ.
4. Демидова О.А., Архипов В.В., Журавлева М.В., и др. *Безопасность лекарственных растительных препаратов: клинико-фармакологические аспекты* // Безопасность и риск фармакотерапии. **2020**. № 4. С. 165-177. [Demidova OA, Arkhipov VV, Zhuravleva MV, et al. *Safety of herbal medicinal products: clinical pharmacological aspects*. Safety and Risk of Pharmacotherapy. **2020**;(4):165-177. (in Russ.)]. DOI: 10.30895/2312-7821-2020-8-4-165-177. EDN: XJVGUU.
5. Казюлин А.Н., Вельшер Л.З., Королева И.А. *Проблемы гепатотоксичности при проведении противоопухолевой химиотерапии онкологических заболеваний и методы ее коррекции* // Фарматека. **2010**. № 17(211). С. 82-90. [Kazyulin AN, Velsher LZ, Koroleva IA. *Problems of hepatotoxicity during chemotherapy of oncological diseases and methods of its correction*. Farmateka. **2010**;(17):82-90. (in Russ.)]. EDN: NCCTJJ.
6. Седов В.М. *Ятрогения*. СПб. : Человек, **2010**. С. 129-131. [Sedov VM. *Yatrogeniya*. Saint Petersburg : Chelovek, **2010**. P. 129-131. (in Russ.)].
7. Калачнюк Т.Н. *Оценка тяжести течения и эффективности терапии лекарственных гепатитов*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., **2011**. [Kalachnyuk TN. *Otsenka tyazhesti techeniya i effektivnosti terapii lekarstvennykh gepatitov (Evaluation of the severity of the course and the effectiveness of therapy for drug-induced hepatitis)*: diss... abst... Moscow, **2011**. (in Russ.)]. EDN: QHHBKX.
8. Шевяков М.А., Медведева Т.В. *Лекарственные поражения печени при лечении дерматомикозов* // Проблемы медицинской микологии. **2012**. № 1 (14). С. 9-12. [Shevyakov MA, Medvedeva TV. *Drug-induced liver injury in the treatment of dermatomycosis*. Problems of Medical Mycology. **2012**;(1):9-12. (in Russ.)]. EDN: OWVOGH.
9. Rangnekar AS, Fontana RJ. *An update on drug induced liver injury*. Minerva Gastroenterol Dietol. **2011**;57(2):213-229.
10. Suk KT, Kim DJ. *Drug-induced liver injury: present and future*. Clin Mol Hepatol. **2012**;18(3):249-257. DOI: 10.3350/cmh.2012.18.3.249.
11. Xu HM, Chen Y, Xu J, Zhou Q. *Drug-induced liver injury in hospitalized patients with notably elevated alanine aminotransferase*. World J Gastroenterol. **2012**;18(41):5972-5978. DOI: 10.3748/wjg.v18.i41.5972.

12. Apostolova N, Gomez-Sucerquia LJ, Alegre F, et al. *ER stress in human hepatic cells treated with Efavirenz: mitochondria again*. J Hepatol. **2013**;59(4):780-789. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.06.005.
13. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, et al. *Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland*. Gastroenterology. **2013**;144(7):1419-e20. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.006.
14. Douros A, Kauffmann W, Bronder E, et al. *Ramipril-induced liver injury: case report and review of the literature*. Am J Hypertens. **2013**;26(9):1070-1075. DOI: 10.1093/ajh/hpt090.
15. Enriquez-Cortina C, Almonte-Becerril M, Clavijo-Cornejo D, et al. *Hepatocyte growth factor protects against isoniazid/rifampicin-induced oxidative liver damage*. Toxicol Sci. **2013**;135(1):26-36. DOI: 10.1093/toxsci/kft134.
16. Metushi IG, Sanders C, Acute Liver Study Group, et al. *Detection of anti-isoniazid and anti-cytochrome P450 antibodies in patients with isoniazid-induced liver failure*. Hepatology. **2014**;59(3):1084-1093. DOI: 10.1002/hep.26564.
17. Долгушина А.И., Волчегорский И.А., Новоселов П.Н., и др. *Гепатотоксичность противотуберкулезных препаратов // ЭИКГ*. **2018**. № 8(156). С. 116-124. [Dolgushina AI, Volchegorsky IA, Novoselov PN, et al. *Hepatotoxicity of antituberculosis drugs*. EikG. **2018**;(8):116-124. (in Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-156-8-116-124. EDN: XCANGC.
18. Инсанов А.Б. *Туберкулез: руководство для врачей и студентов*. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, **2007**. С. 529–591. [Insanov AB. *Tuberculosis: Guide for doctors and students*. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; **2007**. p. 529-591. (in Russ.)].
19. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н., Ситкин С.И. *Заболевания печени и желчевыводящих путей*. СПб. : СпецЛит, **2011**. С. 31-130, 241-251. [Radchenko VG, Shabrov AV, Zinovyeva EN, Sitkin SI. *Zabolevaniya pecheni i zhelchevyvodyashchikh putei (Liver and biliary tract diseases)*. Saint Petersburg: SpecLit; **2011**. p. 31-130, 241-251. (in Russ.)].
20. Shaaf HS, Zumla AI. *Tuberculosis: A Comprehensive Clinical Reference* (1th ed.). India : Elsevier, **2009**. P. 608-660, 958-981.
21. Arbex MA, Varella Mde C, Siqueira HR, Mello FA. *Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 1: first-line drugs*. J Bras Pneumol. **2010**;36(5):626-640. DOI: 10.1590/s1806-37132010000500016.
22. Arbex MA, Varella Mde C, Siqueira HR, Mello FA. *Antituberculosis drugs: drug interactions, adverse effects, and use in special situations. Part 2: second line drugs*. J Bras Pneumol. **2010**;36(5):641-656. DOI: 10.1590/s1806-37132010000500017.
23. Мишин В.Ю. *Туберкулез легких с лекарственной устойчивостью возбудителя*. М. : ГЭОТАР-Медиа, **2009**. С. 77-146. [Mishin VY. *Tuberkulez legkikh s lekarstvennoi ustoichivost'yu vozbuditelya (Drug-resistant pulmonary tuberculosis)*. Moscow: GEOTAR-Media; **2009**. p. 77-146. (in Russ.)]. EDN: QLUDUJ.
24. Карпина Н.Л. *Лекарственные поражения печени и их коррекция у больных туберкулезом легких // Научные труды к 85-летию со дня рождения заслуженного деятеля науки, профессора М.М. Авербаха; под ред. В.И. Литвинова*. М. : МНПЦБТ, **2010**. С. 311-315. [Karpina NL. *Drug-induced liver injury and its correction in patients with pulmonary tuberculosis*. In: Scientific works on the 85th anniversary of the birth of the Honored Scientist, Professor MM Averbakh. Moscow: MNPCBT; **2010**. p. 311-315. (in Russ.)].
25. Возненко А.А. *Лекарственно-индуцированные поражения печени у больных туберкулезом органов дыхания и пути их преодоления: автореф. дис. ... канд. мед. наук*. М., **2012**. [Voznenko AA. *Drug-induced liver injury in patients with pulmonary tuberculosis and ways to overcome them: diss... abst...* Moscow, **2012**. (in Russ.)]. EDN: QHUZHT.

26. Babalik A, Arda H, Bakirci N, et al. *Management of and risk factors related to hepatotoxicity during tuberculosis treatment*. Tuberk Toraks. **2012**;60(2):136-144.
27. Ливчане Э. *Лекарственная непереносимость, методы ее диагностики и коррекции при лечении больных туберкулезом легких противотуберкулезными препаратами резервного ряда*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., **2003**. [Livchane E. *Drug intolerance, methods for its diagnosis and correction in the treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis with reserve antituberculosis drugs*: diss... abst... Moscow, **2003**. (in Russ.)]. EDN: QEBDEL.
28. Буторова Л.И., Калинин А.В., Логинов А.Ф. *Лекарственные поражения печени: уч.-мет. пособие*. М.: Изд-во Ин-та усовершенствования врачей ФГУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова», **2010**. 64 с. [Butorova LI, Kalinin AV, Loginov AF. *Drug-induced liver injury: A tutorial*. Moscow: Publishing house of the Institute of Advanced Medical Education of the Federal State Unitary Enterprise "NMHTS named after NI Pirogov"; **2010**. 64 p. (in Russ.)].
29. Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. *Лекарственные поражения печени: учеб. пособие*. М.: Форте Принт, **2012**. 40 с. [Khomeriki SG, Khomeriki NM. *Drug-induced liver injury: A study guide*. Moscow: Forte Print; **2012**. 40 p. (in Russ.)].
30. Крылова И.Н., Цублова Е.Г. Механизмы гепатотоксического действия лекарственных средств // Экспериментальная и клиническая фармакология. **2020**. Т. 83. №. 10. С. 28-32. [Krylova IN, Tsublova EG. *Mechanisms of the hepatotoxic action of drugs*. Experimental and clinical pharmacology. **2020**;83(10):28-32. (in Russ.)]. DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-10-28-32. EDN: ELELVJ.
31. Зборовский А.Б., Тюренокв И.Н., Белоусов Ю.Б., и др. *Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств*. М. : Медицинское информационное агентство, **2008**. 651 с. [Zborovskii AB, Tyurenkov IN, Belousov YB, et al. *Neblagopriyatnye pobochnye efekty lekarstvennykh sredstv (Adverse drug side effects)*. Moscow. Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, **2008**. 651 p. (in Russ.)]. EDN: QLRDOD.
32. Шульпекова Ю. Лекарственные поражения печени // Врач. **2010**. № 7. С. 13-18. [Shulpekova Y. *Drug-induced liver lesions*. Vrach. **2010**;(7):13-18. (in Russ.)]. EDN: MUPJGR.
33. Zimmerman HJ. *Hepatotoxicity: The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver* (2nd ed.) Philadelphia, PA : Lippincott, Williams & Wilkins, **1999**. 789 p.
34. Полунина Т.Е., Маев И.В. Лекарственный гепатит // Гастроэнтерология. **2008**. № 1. С. 3-9. [Polunina TE, Maev IV. *Lekarstvennyi gepatit (Drug-induced hepatitis)*. Gastroenterologiya. **2008**;(1):3-9. (in Russ.)].
35. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Агафонова Н.А. *Патогенетические подходы к терапии лекарственных поражений печени* // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. **2009**. № 1. С. 27-31. [Yakovenko EP, Yakovenko AV, Ivanov AN, Agafonova NA. *Patogeneticheskie podkhody k terapii lekarstvennykh porazhenii pecheni (Pathogenetic approaches to the treatment of drug-induced liver injury)* // Gastroenterologiya. Supplement to Consilium Medicum. **2009**;(1):27-31. (in Russ.)]. EDN:RXDYCP.
36. Andrade RJ, Agúndez JA, Lucena MI, et al. *Pharmacogenomics in drug induced liver injury*. Curr Drug Metab. **2009**;10(9):956-970. DOI: 10.2174/138920009790711805.
37. Maddur H, Chalasani N. *Idiosyncratic drug-induced liver injury: a clinical update*. Curr Gastroenterol Rep. **2011**;13(1):65-71. DOI: 10.1007/s11894-010-0154-8.
38. Hauser SC. *Mayo Clinic Gastroenterology and Hepatology Board Review*; ed. by S.C. Hauser. 3rd ed. Canada : Mayo Foundation for Medical Education and Research, **2008**. P. 281-457.
39. Королева М.В. Гепатопротекторные свойства и фармакодинамика лекарственных средств, влияющих на метаболические процессы, у больных с экзогенно-токсическими поражениями печени: диссертация... доктора медицинских наук: Волгоград, **2015**. 353 с. [Koroleva MV. *Gepatoprotekturnye svoystva i farmakodinamika lekarstvennykh sredstv, vliyayushchikh na metabolicheskie protsessy, u bol'nykh s ekzogenno-toksicheskimi porazheniyami pecheni (Hepatoprotective properties and pharma-*

- codynamics of drugs that affect metabolic processes in patients with exogenous toxic liver damage*): diss... abst... Volgograd, **2015**. 353 p. (in Russ.). EDN: XFARXB.
40. Аксенова В.А., Рейзис А.Р., Борзакова С.Н., и др. *Диагностика и лечение лекарственно-индуцированных поражений печени у детей и взрослых, больных туберкулезом* : методические рекомендации : М., **2012**. 24 с. [Aksenova VA, Reizis AR, Borzakova SN, et al. *Diagnostika i lechenie lekarstvenno-indutsirovannykh porazhenii pecheni u detei i vzroslykh, bol'nykh tuberkulezom* (Diagnosis and treatment of drug-induced liver lesions in children and adults with tuberculosis): guidelines, Moscow, **2012**. 24 p. (in Russ.).
 41. Иванова Д.А., Борисов С.Е., Рыжов А.М., Иванушкина Т.Н. *Частота и риск развития тяжёлых нежелательных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулёзом // Туберкулез и болезни легких*. **2012**. Т. 89, № 12. С. 15-22. [Ivanova DA, Borisov SE, Ryzhov AM, Ivanushkina TN. *Chastota i risk razvitiya tyazhelykh nezhelatel'nykh reaktsii pri lechenii vpervye vyyavlennykh bol'nykh tuberkulezom* (The frequency and risk of developing severe adverse reactions in the treatment of newly diagnosed patients with tuberculosis). Tuberculosis and lung disease. **2012**;89(12):15-22. (in Russ.). EDN: RFSEJV.
 42. Vilarica AS, Diogo N, André M, Pina J. *Adverse reactions to antituberculosis drugs in in-hospital patients: Severity and risk factors*. Rev Port Pneumol. **2010**;16(3):431-451. DOI: 10.1016/s0873-2159(15)30040-4.
 43. Пантелеев А.М., Галкин В.Б., Горбанова Н.В. и др. *Информационный бюллетень № 3. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Санкт-Петербурге в 2020 году*. Санкт-Петербург, **2021**. 30 с. [Panteleev AM, Galkin VB, Gorbanova NV, et al. *Informatsionnyi byulleten' №3. Epidemiologicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Sankt-Peterburge v 2020 godu* (Information ballot No. 3. The epidemiological situation on tuberculosis in St. Petersburg in 2020). Saint Petersburg. **2021**. 30 p. (in Russ.).
 44. Пунга В.В., Русакова Л.И., Пузанов В.А., и др. *Распространенность туберкулёза с лекарственной устойчивостью // Туберкулез и болезни легких*. **2011**. Т. 88, № 10. С. 6-15. [Punga VV, Rusakova LI, Puzanov VA, et al. *Rasprostranennost' tuberkuleza s lekarstvennoi ustoichivost'yu* (The prevalence of tuberculosis with drug stability). Tuberculosis and lung diseases. **2011**;88(10):6-15. (in Russ.). EDN: PIGGJF.
 45. Abdul-Aziz AA, Elhassan MM, Abdulsalam SA, et al. *Multi-drug resistance tuberculosis (MDR-TB) in Kassala State, Eastern Sudan*. Trop Doct. **2013**;43(2):66-70. DOI: 10.1177/0049475513490421.
 46. Minion J, Gallant V, Wolfe J, et al. *Multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis in Canada 1997-2008: demographic and disease characteristics*. PLoS One. **2013**;8(1):e53466. DOI: 10.1371/journal.pone.0053466.
 47. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Иванов А.Н., и др. *Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение // Лечащий врач*. **2011**. № 2. С. 16. [Yakovenko EP, Yakovenko AV, Ivanov AN, et al. *Lekarstvenno-indutsirovannye porazheniya pecheni. Diagnostika i lechenie* (Drug-induced liver lesions. Diagnosis and treatment). Lechashchii vrach. **2011**;(2):16. (in Russ.). EDN: SGGIND.
 48. Балукова Е.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. *Поражения печени различного генеза (токсического, лекарственного, дисметаболического): от этиологической гетерогенности к единой унифицированной терапии пациентов // РМЖ. Медицинское обозрение*. **2018**. Т. 2, № 1-1. С. 35-40. [Balukova EV, Uspensky YP, Fominykh YA. *Liver lesions of various origins (toxic, medicinal, dysmetabolic): from etiological heterogeneity to a single unified therapy for patients*. Russian Medical Inquiry. **2018**;2(1-1):35-40. (in Russ.). EDN: YUTAYB.
 49. Губергриц Н.Б., Василенко И.В., Клочков А.Е. *Морфологические особенности лекарственного гепатита, обусловленного противотуберкулезными препаратами // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. **2012**. Т. 22. № 2. С. 28. [Gubergrits NB, Vasilenko IV, Klochkov AE. *Morphological features of drug-induced hepatitis caused by anti-tuberculosis drugs*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology. **2012**;22(2):28. (in Russ.).

50. Ramachandran R, Kakar S. *Histological patterns in drug-induced liver disease*. J Clin Pathol. **2009**;62(6):481-492. DOI: 10.1136/jcp.2008.058248.
51. Алексеева Е.С., Марелова Е.Ю., Аблямитов Э.М. *Взгляд на лекарственные поражения печени при противотуберкулезной химиотерапии. Клинический случай* // Наука и образование: отечественный и зарубежный опыт: Сборник статей тридцать девятой международной научно-практической конференции, Белгород, 14 июня 2021 года. Белгород: ООО ГиК, **2021**. С. 231-237. [Alekseeva ES, Marelova EY, Ablyamitov EM. *A look at drug-induced liver injury in antituberculous chemotherapy. Clinical case*. In: Science and education: domestic and foreign experience: Proceedings of the thirty-ninth international scientific-practical conference, Belgorod, June 14, 2021. Belgorod: GiK, **2021**. pp. 231-237. (in Russ.)]. EDN: NRRUEV.
52. Иванова Д.А., Галкина К.Ю., Борисов С.В., и др. *Фармакогенетические методы в оценке риска гепатотоксических реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом* // Туберкулез и социально-значимые заболевания. **2018**. № 3. С. 43-48. [Ivanova DA, Galkina XY, Borisov SE, et al. *Risk of the hepatotoxicity evaluation by the pharmacogenetic methods in new tuberculosis patients*. Tuberkulez i sotsial'no-znachimye zabolevaniya. **2018**;(3):43-48. (in Russ.)]. EDN: ZCHDCO.
53. Мишин В.Ю. *Медикаментозные осложнения комбинированной химиотерапии туберкулеза легких*. М. : МИА, **2007**. 248 с. [Mishin VY. *Medikamentoznye oslozhneniya kombinirovannoi khimioterapii tuberkuleza legkikh (Drug complications of combined chemotherapy for pulmonary tuberculosis)*. Moscow: MIA, **2007**. 248 p. (in Russ.)].
54. Рейзис А.Р., Борзакова С.Н., Аксенова В.А. *Современные проблемы лекарственных поражений печени при туберкулезе* // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. **2009**. № 4. С. 3-8. [Reyzis A.R., Borzakova S.N., Aksenova V.A. *Up-to-date problems of drug-induced lesions of liver at tuberculosis*. Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii. **2009**;(4):3-8. (in Russ.)]. EDN:KZФЗQD.
55. Борзакова С.Н., Аксенова В.А., Рейзис А.Р. *Лекарственные поражения печени у детей, больных туберкулезом* // Туберкулез и болезни легких. **2010**. Т. 87. № 8. С. 3-12. [Borzakova SN, Aksenova VA, Reizis AR. *Drug-induced lesions of the liver in children with tuberculosis*. Tuberculosis and lung diseases. **2010**;87(8):3-12 (in Russ.)]. EDN:OFXZDJ.
56. Мордык А.В., Кондря А.В., Гапоненко Г.Е. *Частота неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания старше 18 лет и факторы, влияющие на их развитие* // Туберкулез и болезни легких. **2010**. Т. 87, № 2. С. 44-48. [Mordyk AV, Kondrya AV, Gaponenko GY. *The frequency of adverse reactions to antituberculous agents in first detected patients older than 18 years with pulmonary tuberculosis and the factors influencing their development*. Tuberculosis and lung diseases. **2010**;87(2):44-48 (in Russ.)]. EDN:NUYBHT.
57. Рыжкова О.А., Стрельцова Е.Н. *Побочные реакции противотуберкулезных препаратов у больных туберкулезом легких* // Материалы II Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. М., **2010**. С. 268. [Ryzhkova OA, Strel'tsova EN. *Pobochnye reaktsii protivotuberkuleznykh preparatov u bol'nykh tuberkulezom legkikh (Adverse reactions of anti-tuberculosis drugs in patients with pulmonary tuberculosis)*. In: Proceedings of the II Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases. Moscow, **2010**. p. 268. (in Russ.)].
58. Губергриц Н.Б., Ключков А.Е. *Частота лекарственного поражения печени у больных с туберкулезом легких* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. **2012**. Т. 21. № 1. С. 206. [Gubergrits NB, Klochkov AE. *The frequency of drug-induced liver injury in patients with pulmonary tuberculosis*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology. **2012**;21(1):206. (in Russ.)].
59. Еремеева В.А., Елисеева Е.В., Тыртышников А.В., и др. *Нежелательные побочные реакции на химиотерапию туберкулеза у впервые выявленных больных* // Клиническая микробиология и

- антимикробная химиотерапия. **2019**. Т. 21, № S1. С. 28. [Eremeeva VA, Eliseeva EV, Tyrtysnikova AV, et al. *Nezhelatel'nye pobochnye reaktsii na khimioterapiyu tuberkuleza u vpervye vyavlennykh bol'nykh (Adverse reactions to tuberculosis chemotherapy in newly diagnosed patients)*. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. **2019**;21(S1):28 (in Russ.)]. EDN:WINWRM.
60. Климов Г.В., Ершова Н.Г., Богданова Е.В. Климов, Г. В. *Нежелательные побочные реакции при лечении детей, больных туберкулезом // Туберкулез и социально-значимые заболевания*. **2018**. № 4. С. 42-47. [Klimov GV, Ershova NG, Bogdanova EV. *Adverse reactions in the tb treatment of children*. *Tuberkulez i sotsial'no-znachimye zabolevaniya*. **2018**;(4):42-47. (in Russ.)]. EDN:JTBJBD.
61. Tweed CD, Wills GH, Crook AM, et al. *Liver toxicity associated with tuberculosis chemotherapy in the REMoxTB study*. *BMC Med*. **2018**;16(1):46. DOI: 10.1186/s12916-018-1033-7.
62. Kishore PV, Palaian S, Ojha P, Shankar PR. *Pattern of adverse drug reactions experienced by tuberculosis patients in a tertiary care teaching hospital in Western Nepal*. *Pak J Pharm Sci*. **2008**;21(1):51-56.
63. Lv X, Tang S, Xia Y, et al. *Adverse reactions due to directly observed treatment strategy therapy in Chinese tuberculosis patients: a prospective study*. *PLoS One*. **2013**;8(6):e65037. DOI: 10.1371/journal.pone.0065037.
64. Shu CC, Lee CH, Lee MC, et al. *Hepatotoxicity due to first-line anti-tuberculosis drugs: a five-year experience in a Taiwan medical centre*. *Int J Tuberc Lung Dis*. **2013**;17(7):934-939. DOI: 10.5588/ijtld.12.0782.
65. Devarbhavi H, Singh R, Patil M, et al. *Outcome and determinants of mortality in 269 patients with combination anti-tuberculosis drug-induced liver injury*. *J Gastroenterol Hepatol*. **2013**;28(1):161-167. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07279.x.
66. Байкова И.Е., Никитин И.Г. *Лекарственное поражение печени // Русский медицинский журнал. Болезни органов пищеварения*. **2009**. Т. 11. № 1. С. 1-6. [Baikova IE, Nikitin IG. *Lekarstvennoe porazhenie pecheni (Drug-induced liver injury)*. *Russkii meditsinskii zhurnal. Bolezni organov pishchevareniya*. **2009**;11(1):1-6. (in Russ.)].
67. Donald PR. *Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children*. *Pediatr Rep*. **2011**;3(2):e16. DOI: 10.4081/pr.2011.e16.
68. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В. и др. *Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. **2020**. № 2(174). С. 29-54. [Lazebnik LB, Golovanova EV, Hlynova OV, et al. *Medicinal liver damage in adults*. *Experimental and clinical gastroenterology journal*. **2020**;(2):29-54. (in Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54. EDN: RNLXSH.
69. Horita N, Miyazawa N, Yoshiyama T, et al. *Decreased activities of daily living is a strong risk factor for liver injury by anti-tuberculosis drugs*. *Respirology*. **2013**;18(3):474-479. DOI: 10.1111/resp.12008.
70. Warmelink I, ten Hacken NH, van der Werf TS, van Altena R. *Weight loss during tuberculosis treatment is an important risk factor for drug-induced hepatotoxicity*. *Br J Nutr*. **2011**;105(3):400-408. DOI: 10.1017/S0007114510003636.
71. Björnsson E, Olsson R. *Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease*. *Hepatology*. **2005**;42(2):481-489. DOI: 10.1002/hep.20800.
72. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. *Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States*. *Gastroenterology*. **2008**;135(6):1924-1934. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.011.
73. Переверзев А.П., Остроумова О.Д., Кочетков А.И. *Холестатический вариант лекарственно-индуцированного поражения печени // Качественная клиническая практика*. **2020**. № 3. С. 61-74. [Pereverzev AP, Ostroumova OD., Kochetkov AI. *Drug-induced liver damage with cholestasis*. *Good clinical practice*. **2020**;(3):61-74. (in Russ.)]. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-61-74. EDN: NCXXZI.
74. Сулима Д.Л., Кечаева Н.В., Кондакова М.Н., Павлова М.В. *К вопросу о перспективах изучения лекарственно-индуцированных гепатопатий // Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Совершенствование медицинской помощи больным ту-*

- беркулезом», 21-23 октября **2010** г., Санкт-Петербург. С. 350-352. [Sulima DL, Kechaeva NV, Kondakova MN, Pavlova MV. *K voprosu o perspektivakh izucheniya lekarstvenno-indutsirovannykh gepatopatii (To the question of the prospects for the study of drug-induced hepatopathy)*. In: Proceedings of the All-Russian scientific and practical conference with international participation "Improving medical care for patients with tuberculosis", October 21-23, **2010**, St. Petersburg. pp. 350-352. (in Russ.)].
75. Визе-Хрипунова М.А., Незванова С.А., Каширина А.Н., и др. *Клинико-лабораторная характеристика лекарственных поражений печени у больных туберкулезом легких // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. **2012**. Т. 21. № 1. С. 201. [Vize-Khripunova MA, Nezvanova SA, Kashirina AN, et al. *Clinical and laboratory characteristics of drug-induced liver lesions in patients with pulmonary tuberculosis*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology. **2012**;21(1):201. (in Russ.)].
76. Rangnekar AS, Fontana RJ. *An update on drug induced liver injury*. Minerva Gastroenterol Dietol. **2011**;57(2):213-229.
77. Меркулов С.А., Королева М.В. *Особенности лекарственного поражения печени при специфической терапии туберкулеза легких // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. **2012**. Т. 23, № 1. С. 51. [Merkulov SA, Koroleva MV. *Features of drug-induced liver injury in specific therapy for pulmonary tuberculosis*. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology. **2012**;23(1):51. (in Russ.)].
78. Герок В., Блюм Х.Е. *Заболевания печени и желчевыведительной системы*. М. : МЕДпресс-информ, **2009**. [Gerok V, Blyum KE. *Zabolevaniya pecheni i zhelchevydelitel'noi sistemy (Diseases of the liver and biliary system)*. Moscow: MEDpress-inform, **2009**. (in Russ.)].
79. Ozer J, Ratner M, Shaw M, et al. *The current state of serum biomarkers of hepatotoxicity*. Toxicology. **2008**;245(3):194-205. DOI: 10.1016/j.tox.2007.11.021.
80. M'Kada H, Perazzo H, Munteanu M, et al. *Real time identification of drug-induced liver injury (DILI) through daily screening of ALT results: a prospective pilot cohort study*. PLoS One. **2012**;7(8):e42418. DOI: 10.1371/journal.pone.0042418.
81. Zhang B, Sun S, Shen L, et al. *DNA methylation in the rat livers induced by low dosage isoniazid treatment*. Environ Toxicol Pharmacol. **2011**;32(3):486-490. DOI: 10.1016/j.etap.2011.07.001.
82. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А., и др. *Клинические рекомендации: лекарственные поражения печени у взрослых // Терапия*. **2020**. Т. 6, № 4(38). С. 52-76. [Lazebnik LB, Golovanova EV, Alekseenko SA, et al. *Clinical recommendations: drug-induced liver injuries in adults*. Therapy. **2020**;6(4):52-76. (in Russ.)]. DOI: 10.18565/therapy.2020.5.52-76. EDN:OLRNMA.
83. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. *Лекарственные поражения печени // Внутренние болезни. Печень, желчевыводящие пути, поджелудочная железа : учеб. пособие*. М. : МЕДпресс-информ, **2013**. С. 334-347. [Roitberg GE, Strutynsky AV. *Lekarstvennye porazheniya pecheni (Medicinal lesions of the liver)*. In: Internal diseases. Liver, biliary tract, pancreas: textbook. Moscow: MEDpress-inform, **2013**. pp. 334-347. (in Russ.)].
84. Казюлин А.Н., Переяслова Е.В. *Лекарственная гепатотоксичность в клинической практике // Медицинский совет*. **2012**. № 9. С. 37-44. [Kazyulin AN, Pereyaslova EV. *Drug hepatotoxicity in clinical practice*. Medical council. **2012**;9(9):37-44 (in Russ.)]. EDN:PFIEBV.
85. Шерлок Ш., Дули Дж. *Заболевания печени и желчных путей*. М., **1999**. С. 213-218. [Sherlock S, Dooley J. *Zabolevaniya pecheni i zhelchnykh putei (Diseases of the liver and biliary tract)*. Moscow, **1999**. pp. 213-218. (in Russ.)].
86. Ермолов С.Ю., Шабров А.В., Добкес А.Л. *Полигепатография. Гемодинамика. Гепатит*. СПб. : ЭЛБТ-СПб, **2007**. С. 77-92. [Ermolov SY, Shabrov AV, Dobkes AL. *Poligepatografiya. Gemodinamika. Hepatit (Polyhepatography. Hemodynamics. Hepatitis)*. Saint Petersburg: ELBT-SPb, **2007**. pp. 77-92. (in Russ.)].

87. Хомерики С.Г. *Патогенетические механизмы и морфологические проявления лекарственных поражений печени* // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. **2011**. № 6. С. 11-21. [Khomeriki SG. *Pathogenetic mechanisms and morphological manifestations of medical liver damage*. Experimental and clinical gastroenterology journal. **2011**;(6):11-21. (in Russ.)]. EDN: TBYNPH.
88. Ельчанинова С.А., Ройтман А.П. *Ферменты* // Клиническая лабораторная диагностика: национальное руководство. М. : ГЭОТАР-медиа, **2012**. С. 177-192. [Elchaninova SA, Roitman AP. *Fermenty (Enzymes)*. In: Clinical laboratory diagnostics: national guidelines. Moscow: GEOTAR-media, **2012**. pp. 177-192. (in Russ.)].
89. Bataller-Sifré R, Guiral-Oliván V, Bataller-Alberola L. *New clinical and toxicological scenario of gamma-glutamyltranspeptidase*. Rev Esp Enferm Dig. **2011**;103(11):586-590. DOI: 10.4321/s1130-01082011001100006.
90. Хазанов А.И., Плюснин С.В., Белякин С.А., и др. *Алкогольная болезнь печени*. М. : Люкс принт, **2011**. С. 72-89. [Khazanov AI, Plyusnin SV, Belyakin SA, et al. *Alkohol'naya bolezni' pecheni (Alcoholic liver disease)*. Moscow: Lux print, **2011**. pp. 72-89. (in Russ.)].
91. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. *Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока*. М. : ГЭОТАР-Медиа, **2011**. С. 15-115. [Ivashkin VT, Drapkina OM. *Klinicheskoe znachenie oksida azota i belkov teplovogo shoka (Clinical significance of nitric oxide and heat shock proteins)*. Moscow: GEOTAR-Media, **2011**. pp. 15-115. (in Russ.)].
92. Граник В.Г., Григорьев Н.Б. *Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств*. М. : Вузовская книга, **2004**. С. 47-58; 295-301. [Granic VG, Grigoriev NB. *Oksid azota (NO). Novyi put' k poisku lekarstv (Nitric oxide (NO). A new way to find drugs)*. Moscow: Vuzovskaya kniga, **2004**. pp. 47-58; 295-301. (in Russ.)].
93. Кузник Б.И. *Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии*. Чита : Экспресс-издательство, **2010**. С. 39-46. [Kuznik BI. *Kletochnye i molekulyarnye mekhanizmy regulyatsii sistemy gemostaza v norme i patologii (Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostasis system in normal and pathological conditions)*. Chita: Express publishing house, **2010**, pp. 39-46. (in Russ.)].
94. Лебедев В.В., Бондаренко И.Н., Авдеева М.Г., и др. *Клиническое значение уровня оксида азота в дифференциальной диагностике острых, хронических вирусных и токсических поражений печени* // Инфекционные болезни. **2010**. Т. 8, № 1. С. 19-24. [Lebedev VV, Bondarenko IN, Avdeeva MG, et al. *A clinical significance the nitrogen oxide levels in differential diagnosis of acute, chronic viral and toxic damage of the liver*. Infectious diseases. **2010**;8(1):19-24. (in Russ.)]. EDN: MVGPLT.
95. Шевырева Е.В., Иванов А.К., Суханов Д.С., Мурзина А.А. *Гепатопротекторная терапия ремаксолом у больных туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией в дневном стационаре противотуберкулёзного диспансера* // Антибиотики и химиотерапия. **2012**. Т. 57, № 7-8. С. 31-37. [Shevyreva EV, Ivanov AK, Sukhanov DS, Murzina AA. *Remaxol hepatoprotective therapy of patients with tuberculosis and hiv infection in day unit of tuberculosis dispensary*. Antibiotics and Chemotherapy. **2012**;57(7-8):31-37. (in Russ.)]. EDN: SXFESV.
96. Saad EI, El-Gowilly SM, Sherhaa MO, Bistawroos AE. *Role of oxidative stress and nitric oxide in the protective effects of alpha-lipoic acid and aminoguanidine against isoniazid-rifampicin-induced hepatotoxicity in rats*. Food Chem Toxicol. **2010**;48(7):1869-1875. DOI: 10.1016/j.fct.2010.04.026.
97. Зиновьева Е.Н., Мехтиев С.Н., Соколовский С.В. *Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита. Терапевтические подходы* // Эффективная фармакотерапия. **2011**. № 6. С. 36-43. [Zinovieva EN, Mehtiev SN, Sokolovsky SV. *Endotelial'naya disfunktsiya kak faktor progressirovaniya nealkogol'nogo steatogepatita. Terapevticheskie podkhody (Endothelial dysfunction as a factor in the progression of non-alcoholic steatohepatitis. Therapeutic approaches)*. Effective pharmacotherapy. **2011**;(6):36-43. (in Russ.)]. EDN: SHGIVJ.
98. Олещук О.М. *Прооксидантно-антиоксидантный баланс в печени крыс при ее ишемии-реперфузии в присутствии модуляторов синтеза оксида азота* // Медицинская химия. **2012**. № 2 (14). С. 49-53. [Oleshchuk OM. *Prooksidantno-antioksidantnyi balans v pecheni krys pri ee ishemii-reperfuzii v prisutstvii*

- modulatoryov sinteza oksida azota (Prooxidant-antioxidant balance in rat liver during ischemia-reperfusion in the presence of nitric oxide synthesis modulators)*. Meditsinskaya khimiya. **2012**;(2):49-53. (in Russ.).
99. Harstad EB, Klaassen CD. *iNOS-null mice are not resistant to cadmium chloride-induced hepatotoxicity*. Toxicology. **2002**;175(1-3):83-90. DOI: 10.1016/S0300-483X(02)00068-9.
100. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. *Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания*. Серия Болезни печени по Шиффу. М. : ГЭОТАР-Медиа, **2011**. С. 95–250. [Shiff YR, Sorrel MF, Maddrey WS. *Alkohol'nye, lekarstvennyye, geneticheskie i metabolicheskie zabolevaniya. Seriya Bolezni pecheni po Shiffu (Alcoholic, drug, genetic and metabolic diseases. Series Diseases of the liver according to Schiff)*. Moscow: GEOTAR-Media, **2011**. pp. 95-250. (in Russ.).]
101. Мордык А.В., Антропова В.В. *Влияние неблагоприятных побочных реакций химиотерапии на показатели качества жизни больных инфильтративным туберкулезом легких // Проблемы туберкулеза и болезни легких*. **2008**. Т. 85. № 9. С. 44-46. [Mordyk AV, Antropova VV. *Vliyanie neblagopriyatnykh pobochnykh reaksii khimioterapii na pokazateli kachestva zhizni bol'nykh infil'trativnym tuberkulezom legkikh (Influence of adverse side effects of chemotherapy on the quality of life of patients with infiltrative pulmonary tuberculosis)*. Problemy tuberkuleza i boleznei legkikh. **2008**;85(9):44-46. (in Russ.). EDN:MWDFOD.
102. Богородская Е.М. *Больные туберкулезом: мотивация к лечению // Туберкулез и болезни легких*. **2009**. Т. 86. № 2. С. 3-10. [Bogorodskaya E.M. *Patients with tuberculosis: motivation for treatment*. Tuberculosis and lung diseases. **2009**;86(2):3-10. (in Russ.).] EDN:KGWMTF.
103. Иванова Д.А. *Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких*. **2011**. Т. 88. № 6. С. 60-69. [Ivanova DA. *Undesirable side effects in the treatment of patients with tuberculosis*. Tuberculosis and lung diseases. **2011**;88(6):60-69. (in Russ.).] EDN:OEYJO.
104. Мордык А.В., Плеханова М.А., Мерко Е.А., Колташева Е.С. *Частота неблагоприятных реакций химиопрепаратов при лечении туберкулеза у детей и подростков с выделением доли кардиотоксических реакций и факторы, влияющие на их развитие // Туберкулез и болезни легких*. **2011**. Т. 88, № 1. С. 39-43. [Mordyk AV, Plekhanova MA, Merko EA, Koltasheva ES. *The frequency of adverse reactions of chemopreparations in the treatment of tuberculosis in children and adolescents, by identifying a proportion of cardiotoxic reactions and the factors influencing their development*. Tuberculosis and lung diseases. **2011**;88(1):39-43. (in Russ.).] EDN:NEBNJJ.
105. Awofeso N. *Anti-tuberculosis medication side-effects constitute major factor for poor adherence to tuberculosis treatment*. Bull World Health Organ. **2008**;86(3):B-D. DOI: 10.2471/blt.07.043802.
106. Петренко Т.И. *Туберкулез легких в сочетании с хроническими вирусными гепатитами: диагностика, лечение, прогноз* : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, **2008**. [Petrenko TI. *Tuberkulez legkikh v sochetanii s khronicheskimi virusnymi gepatitami: diagnostika, lechenie, prognoz (Pulmonary tuberculosis in combination with chronic viral hepatitis: diagnosis, treatment, prognosis)*: diss... abst... Novosibirsk, **2008**. (in Russ.).] EDN: UOBSQE.
107. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. *Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины* : руководство для врачей. М. : ГЭОТАР-медиа, **2008**. С. 10-161. [Kukes VG, Grachev SV, Sychev DA, Ramenskaya GV. *Metabolizm lekarstvennykh sredstv. Nauchnye osnovy personalizirovannoi meditsiny (Metabolism of drugs. Scientific foundations of personalized medicine: a guide for physicians)*. Moscow: GEOTAR-media, **2008**. pp. 10-161. (in Russ.).]
108. Flor de Lima B, Tavares M. *Risk factors for extensively drug-resistant tuberculosis: a review*. Clin Respir J. **2014**;8(1):11-23. DOI: 10.1111/crj.12044.
109. Байкова И.Е., Никитин И.Г. *Лекарственное поражение печени // РМЖ. Приложение. Болезни органов пищеварения*. **2009**. № 1. С. 1-6. [Baykova IE, Nikitin IG. *Lekarstvennoe porazhenie pecheni (Drug-induced liver damage)*. RMZh. Prilozhenie. Bolezni organov pishchevareniya. **2009**;(1):1-6. (in Russ.).]

110. Drapkina O, Evsyutina Y, Ivashkin V. *Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the Russian Federation: the open, multicenter, prospective study, DIREG 1*. American Journal of Clinical Medicine Research. **2015**;3(2):31-36. DOI: 10.12691/ajcmr-3-2-3.
111. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., и др. *Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 //* Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. **2015**. Т. 25. № 6. С. 31-41. [Ivashkin VT, Drapkina OM, Mayev IV, et al. *Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the russian federation: direg 2 study results*. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. **2015**;25(6):31-41. (in Russ.)]. EDN: VOXFQP.
112. Иванова Д.А. *Нежелательные реакции при лечении впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания: профилактика, ранняя диагностика и купирование* : автореф. дис. ... доктора мед. наук М., **2018**. [Ivanova DA. *Nezhelatel'nye reaktsii pri lechenii vpervye vyavlyennykh bol'nykh tuberkulezom organov dykhaniya: profilaktika, rannaya diagnostika i kupirovanie* (Adverse reactions in the treatment of newly diagnosed patients with respiratory tuberculosis: prevention, early diagnosis and relief): diss... abst... Moscow, **2018**. (in Russ.)].

АВТОРЫ [AUTHORS]

✉ Суханов Дмитрий Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; ORCID: 0000-0003-3681-0067; email: dmitriysukhanov@mail.ru.

Тимофеев Евгений Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; ORCID: 0000-0001-9607-4028.

Алексеева Юлия Сергеевна, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета; ORCID: 0000-0003-0780-9913.

Азовцев Денис Юрьевич, заместитель главного врача по медицинской части Городской поликлиники № 28 г. Санкт-Петербурга; ORCID: 0000-0002-0729-0966.

✉ Sukhanov Dmitry Sergeevich, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases at St. Petersburg State Pediatric Medical University; ORCID: 0000-0003-3681-0067; email: dmitriysukhanov@mail.ru.

Timofeev Evgeny Vladimirovich, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases at St. Petersburg State Pediatric Medical University; ORCID: 0000-0001-9607-4028.

Alexeeva Yulia Sergeevna, Postgraduate at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology at St. Petersburg State Chemical-Pharmaceutical University; ORCID: 0000-0003-0780-9913.

Azovtsev Denis Yuryevich, Deputy Chief Medical Officer of City Polyclinic No. 28 in St. Petersburg; ORCID: 0000-0002-0729-0966.

Поступила в редакцию: 03.09.2022

Принята к печати: 17.11.2022

Опубликована: 28.02.2023