

# Лекарственные поражения печени и поражение печени при беременности: патогенез, диагностика и лечение

Я. С. Циммерман, Л. Г. Вологжанина

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

**Ключевые слова:** лекарственное поражение печени, гепатотоксины, внутрипеченочный холестаз беременных, острая жировая дистрофия печени беременных, HELLP-синдром, лечение

Все лекарственные вещества, принимаемые внутрь, из желудочно-кишечного тракта поступают непосредственно в печень по воротной вене, выполняющей функцию «входных ворот». В печеночной ткани осуществляются метаболизм и биотрансформация лекарственных средств, в результате которых жирорастворимые неполярные соединения, входящие в состав лекарств, превращаются в водорастворимые производные (метаболиты). Эти процессы осуществляются под воздействием ферментов, образующихся в печени. Ферменты, выполняющие указанные функции, относятся к микросомальной оксидазной системе и ассоциируются с гладким эндоплазматическим ретикуломом печеночных клеток (гепатоцитов) [5, 12]. Образующиеся промежуточные метаболиты могут обладать даже более высокой активностью, чем сами лекарства, и оказывать токсическое воздействие на печень при участии цитохрома P450.

Три семейства цитохрома P450 обеспечивают превращение липидов в водорастворимые метаболиты с последующей конъюгацией (связыванием) метаболитов с глюкуроонидами, сульфатами и глутатионом, а образующиеся соединения выводятся из организма с желчью и мочой [5, 9, 23]. У одной группы лекарств печеночная экстракция отличается высокой степенью, и они активно захватываются печеночной тканью, в то время как лекарственные препараты другой группы почти не захватываются печенью из портальной системы крови, а их элиминация обусловлена главным образом метаболическими возможностями печеночной ткани. В связи с этим опасность передозировки последних невелика и повышается только в тех случаях, когда имеется метаболическая недостаточность печени вследствие тех или иных ее заболеваний [5, 9, 12, 23]. Активность ферментов, образующихся в печени, частично зависит от врожденных (генетических) факторов, а в качестве потенциальных субстратов ферментной системы цитохрома P450 выступают эстрадиол, тестостерон,

андростерон, прогестерон и гидрокортизон, которые способны подавлять метаболическую активность лекарственных веществ [9, 23].

Выделяют два варианта воздействия лекарственных веществ на печень: (1) непосредственное токсическое поражение печени с повреждением структуры гепатоцитов (преимущественно их клеточных мембран) или опосредованное воздействие на метаболические процессы в печеночной ткани, например торможение синтеза белка [5, 12] и (2) идиосинкратическое поражение печени по механизму гиперчувствительности, обусловленное иммунными нарушениями, когда экзогенное вещество (лекарство) или его метаболиты, связываясь с белком, приобретают свойство антигена [9]. Соответственно, лекарственные средства можно разделить на истинные гепатотоксины, вызывающие облигатные патологические реакции в печени, и гепатотоксины, обладающие факультативным воздействием на печень (идиосинкратическим) [5, 9, 16, 23, 28, 44].

В специально проведенном исследовании были установлены лекарственные средства, которые пациенты, врачи общей практики и гепатологи считали наиболее гепатотоксичными. Пациенты считают наиболее опасными для печени статины, антигипертензивные средства, химиотерапевтические препараты, а также таблетированные лекарства, за исключением медикаментов растительного происхождения и гомеопатических средств. Врачи общей практики в качестве наиболее токсичных для печени лекарственных веществ называли парацетамол, статины, тетрациклин, наркотические средства, фенобарбитал, противотуберкулезные и противогрибковые препараты, циклоспорин, а также алкоголь. Гепатологи к наиболее опасным для печени отнесли парацетамол, опиаты, тетрациклин, химиотерапевтические препараты, анаболические стероиды, противотуберкулезные средства, цитостатики, амиодарон, метотрексат, парааминосалициловую кислоту, ипразид, изониазид, трициклические антидепрессанты, а также алкоголь [6, 33, 35, 39, 42].

**Классификация лекарственных поражений печени [40]**

1. Острые: цитолитический гепатит (фульминантная печеночная недостаточность); холестатический гепатит и холангит; гранулематозный гепатит; каналикулярный холестаза; изолированный холестаза (без изменений в печени).
2. Накопление липидов: макро- и микровезикулярный стеатоз; фосфолипидоз; стеатогепатит; липидоз звездчатых клеток печени.
3. Хронические: хронический активный гепатит; цирроз печени; первичный склерозирующий холангит; синдром исчезающих желчных протоков.
4. Сосудистые поражения печени: тромбоз воротной вены, гиперплазия интимы печеночной артерии или ангиит; пелиоз; веноокклюзионная болезнь; синдром Бадда — Киари; узловая гиперплазия печени.
5. Опухолевые поражения печени: гепатоцеллюлярная аденома; гепатоцеллюлярный рак; ангиосаркома [5, 7, 15, 32, 40].

Поражение печени после приема гепатотоксических лекарственных препаратов обычно развивается в течение 2–3 месяцев после начала лечения [5, 9, 12, 23].

**Диагностика.** Важнейшая роль в диагностике лекарственных поражений печени принадлежит тщательно собранному анамнезу (связь заболевания с приемом конкретных лекарственных средств).

Большое значение имеет инструментальная диагностика: ультразвуковое исследование печени и поджелудочной железы; лапароскопия; эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография; пункционная биопсия печени с последующим гистологическим изучением биопсийного материала [5, 9, 12, 23].

Из лабораторных диагностических тестов необходимо назвать общеклинический анализ крови; биохимический анализ крови с определением ферментов цитолиза (аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ)), лактатдегидрогеназы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, ферментов холестаза (щелочная фосфатаза, лейцинаминопептидаза), общего билирубина и его фракций, альбуминов, общего холестерина, холинэстеразы, протромбинового времени, иммуноглобулинов, антинуклеарных (АКА) и антимитохондриальных антител (АМА-М2), вирусных маркеров (HBsAg+; IgM анти-НАV и др.) [5, 9, 16, 23, 28, 44]. Важно установить время, прошедшее с начала приема гепатотоксического лекарственного средства до появления клинической реакции на него [1, 29, 33, 35].

**Лечение.** Прежде всего, необходимо немедленно отменить препарат, который предположительно мог стать причиной поражения печени. Для лечения лекарственных поражений печени чаще всего используют адеметионин (S-аденозил-L-метионин), представляющий собой естественный метаболит организма. Он обладает множеством положительных эффектов: гепатопротекторным действием; участием в синтезе фосфолипидов, восстанавливая структуру

мембраны гепатоцитов; детоксикационным, антиоксидативным эффектом, участвуя в нейтрализации токсинов и свободных радикалов; антидепрессивным; регенерирующим; антихолестатическим действием, активируя выведение желчных кислот из гепатоцитов; нейропротекторным, тонизирующим действием; участвует в синтезе АТФ и восстанавливает энергетический баланс гепатоцитов; нормализует биохимические печеночные сдвиги. Показаниями для лечения адеметионином являются наличие внутрипеченочного холестаза; жировая дистрофия печени; хронический гепатит и токсические поражения печени различной этиологии, в частности при приеме таких гепатотоксических лекарств, как тетрациклин, трициклические антидепрессанты, пероральные контрацептивы, противотуберкулезные, противоопухолевые, противовирусные средства, алкоголь и др. Эффект наступает уже после двухнедельного курса лечения в дозе 1000–1500 мг/сут. Возможно назначение адеметионина в виде внутримышечных и внутривенных капельных инъекций лиофилизата (раствора) при медленном введении препарата [2, 3, 13, 17, 24, 30, 37].

Используют также урсодеооксихолевую кислоту (УДХК), прежде всего при алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени; при стеатогепатите и аутоиммунном гепатите; при лекарственных гепатитах и гепатитах иной этиологии, протекающих с холестазаем. Отмечена также эффективность лечения препаратами УДХК при других холестатических заболеваниях печени и желчевыводящих путей, сопровождающихся повышением уровня токсичных желчных кислот, ферментов цитолиза и ферментов холестаза. УДХК выполняет роль гепатопротектора, а также фактора «прикрытия» в случаях невозможности (по клиническим показаниям) отмены лекарственного препарата, обладающего гепатотоксическим действием. При лечении препаратами УДХК (Урсофальк, Урсосан) отмечается отчетливый клинический эффект: улучшение или даже нормализация нарушенных биохимических печеночных показателей. Уменьшаются кожный зуд и желтуха. Из побочных эффектов УДХК можно назвать тошноту и (редко) рвоту, анорексию, однако обычно лечение переносится хорошо, а общее состояние больных, как правило, не страдает [1, 4, 14, 20, 21, 31, 41]. Средняя суточная доза Урсофалька (Урсосана) — 10–15 мг/кг в 2–3 приема в течение 6–12 месяцев (таблетки по 500 мг).

Хофитол (экстракт листьев артишока) обладает отчетливым гепатопротекторным действием. Клинический эффект лечения хофитолом проявляется уменьшением кожного зуда, желтушной окраски кожных покровов и слизистых оболочек, купированием болевого и диспепсического синдромов и уменьшением общей астении. Прием препарата сопровождается снижением уровня общего билирубина и его конъюгированной фракции,  $\beta$ -липопротеидов, щелочной фосфатазы, аминотрансфераз, повышением содержания альбуминов. Хофитол назначают внутрь по 2 таблетки (по 200 мг) 3 раза в сутки в течение 3–4 недель [11, 18], а также внутримышечно или внутривенно 1–3 раза в сутки в течение 10–15 дней.

Глюкокортикоиды используют в основном при среднетяжелых и тяжелых формах лекарственных поражений печени, прежде всего при развитии печеночной энцефалопатии и высокой активности патологического процесса в печени (увеличение активности аминотрансфераз в 5–10 раз по сравнению с верхней границей нормы, высокий уровень билирубина и т. п.). В течение первых 3–5 дней глюкокортикоиды вводят внутривенно, после чего переходят на их пероральное применение (30 мг/сут в пересчете на преднизолон) в течение 2–3 недель [34, 38].

Некоторые авторы рекомендуют использовать для лечения лекарственных поражений печени эссенциальные фосфолипиды (Эссенциале форте-Н), но, по нашему мнению, их применение недостаточно обосновано, поскольку они могут усугублять внутрипеченочный холестаза и активировать воспалительный процесс в печени [36].

При приеме некоторых лекарственных препаратов повышается риск развития холелитиаза, неудачно именуемого у нас в стране желчнокаменной болезнью, поскольку присоединение к названию болезни слова «болезнь» является тавтологией. Развитие внутрипеченочного холестаза может быть следствием приема таких фармакологических средств, как анаболические стероиды, парацетамол, галотан, половые гормоны, пероральные контрацептивы, вызывающие застой (стаз) желчи в желчном пузыре, перенасыщение желчи холестерином (гиперсатурация желчи) с последующей нуклеацией и осаждением (преципитацией) в виде кристаллов холестерина моногидрата, образованием в желчном пузыре билиарного сладжа, а затем его агрегацией в микролиты и их дальнейшим ростом до крупных желчных камней (конкрементов). В подобных случаях эффективно применение гимекромона (Одестон), обеспечивающего купирование билиарного болевого синдрома и диспепсических явлений за счет спазмолитического действия на сфинктер Одди и усиления холереза, не связанного с продукцией желчных кислот. Гимекромон является фенольным производным кумарина, обладающим способностью повышать синтез желчных кислот в печени, оказывать избирательное спазмолитическое действие на сфинктер Одди в отсутствие сокращений желчного пузыря, купировать болевой и диспепсический синдромы и снижать выраженность воспалительного процесса в желчном пузыре. Фармакотерапия гимекромона обеспечивает его высокую концентрацию в желчи благодаря почти 100% печеночной экстракции препарата из портального кровотока. Гимекромон не оказывает влияния на глюкуронилтрансферазу почек. Назначают по 200–400 мг (1–2 таблетки) 3 раза в день перед едой; курс лечения составляет 3–4 недели [10].

### **Беременность и печень**

Нормально протекающая беременность обычно не сопровождается какими-либо изменениями в печени. Но существуют болезни печени, индуцированные исключительно беременностью: внутрипеченочный холестаза беременных (ВХБ), острая жировая дистрофия печени беременных, HELLP-синдром.

**ВХБ.** Для обозначения этого синдрома используют и другие термины: идиопатическая желтуха беременных, рецидивирующая семейная желтуха беременных. ВХБ представляет собой доброкачественное семейное заболевание, проявляющееся преимущественно на поздних стадиях беременности появлением мучительного кожного зуда и желтухи, которые обычно исчезают вскоре после родов, но часто рецидивируют при повторных беременностях. Этиология неизвестна. Распространенность не превышает 0,04–0,6%, но в скандинавских странах и в Чили достигает 3%.

В патогенезе ВХБ имеют значение генетические факторы, передающиеся по аутосомно-доминантному типу, а само заболевание (или синдром) характеризуется склонностью (предрасположенностью) к развитию внутрипеченочного холестаза в процессе беременности, который обусловлен гормональной дисфункцией — воздействием эстрогенов, прогестерона и других плацентарных гормонов, вызывающих торможение выработки гонадотропных гормонов гипофиза, что приводит к повышенному синтезу холестерина в печени и нарушению желчеобразования и желчевыведения. ВХБ отличается семейным характером и встречается у родственников первой степени родства.

Клинические симптомы ВХБ обычно появляются в третьем триместре беременности, редко — раньше и включают в себя мучительный кожный зуд (в 100% случаев), нарастающий в ночное время суток, и желтуху (в 20%) с выделением гипохолического кала и темной мочи. Иногда наблюдаются тошнота и рвота, анорексия, однако общее состояние больных, как правило, не страдает. В сыворотке крови отмечают повышение активности холестатических ферментов (щелочной фосфатазы, лейцин-аминопептидазы), 5-нуклеотидазы,  $\gamma$ -глутамил-транспептидазы, а также содержания желчных кислот, конъюгированного билирубина. Определяются билирубинурия и снижение уровня стеркобилина в кале. Активность аминотрансфераз остается в норме; снижается уровень протромбина и витамина К. В биоптате печени определяется центролобулярный холестаза без признаков повреждения гепатоцитов, воспаления и некроза, а при электронной микроскопии обнаруживают расширение желчных канальцев, потерю микроворсинок и аномальные митохондрии. Уже на 2-е–3-и сутки после родоразрешения все перечисленные клинические симптомы и отклонения в биохимических тестах, указывающие на внутрипеченочный холестаза, постепенно исчезают, но обычно рецидивируют при повторных беременностях, а также при приеме эстрогенов (в 60–70% случаев).

Иногда ВХБ может иметь негативные последствия для матери и плода. Возможны преждевременные роды (у 36–40% женщин) и мертворождение. Отдельные авторы полагают, что женщины, страдающие ВХБ, находятся в группе повышенного риска по отношению к таким заболеваниям, как неалкогольный стеатогепатит и панкреатит, вирусный гепатит С. При дифференциальной диагностике

ВХБ необхідно виключити вірусні, алкогольні та лікарські гепатити, аутоімунний гепатит [8, 19]. Крім того, відомі та інші спадково обумовлені захворювання печінки, протікаючі з внутрішньопечінковим холестазом, такі як синдром Аагенеса — Саммерскілла (визначений доброякісний внутрішньопечінковий сімейний холестаз) та хвороба Байлера (прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаз з фатальним результатом). Це генетично обумовлені захворювання та синдроми з аутосомно-рецесивним типом успадкування. Як стало відомо, патологічний ген локалізований на 18-й хромосомі [13, 24].

При лікуванні ВХБ використовують препарати УДХК (Урсофальк, Урсосан) в дозі 750–1000 мг/сут коротким курсом. Іноді призначають адеметионін, який є антагоністом холестатического дії естрогенів та знижує вираженість холестаза [5, 9, 12, 23].

Остра жировая дистрофія печінки вагітних — найбільш небезпечне захворювання, пов'язане з вагітністю та характеризується високою летальністю. В основі цього захворювання лежить мікроциркуляторне жирове ураження печінки, яке характеризується накопиченням в гепатоцитах мікроциркуляторних крапель жиру, що ускладнюється порушенням функцій їх мітохондрій та рибосом. В патогенезі гострої жирової дистрофії печінки має значення порушення мітохондріального окислення жирних кислот та дефіцит внутрішньоклітинної енергії в гепатоцитах.

Клінічно хвороба протікає з фульмінантною печінковою недостатністю та жовтухою (у 98% хворих), тошнотой та рвотой. В біохімічному аналізі крові характерні підвищення активності ферментів цитолізу (АлАТ, АсАТ), ферментів холестаза (щелочної фосфатази, лейцинаміннопептидази), гіпербілірубінемія (без ознак гемолізу), тромбоцитопенія, нейтрофіліз, підвищена концентрація мочевої кислоти. У частини хворих спостерігається анемія (при кровотечі та синдромі дисемінованого внутрішньосудинного згортання).

В інструментальній діагностиці використовують комп'ютерну томографію, ультразвукове дослідження (ендоскопічну ультрасонографію), біопсію печінки з гистологічним дослідженням біоптатів, виявляючу масивне відкладення жиру — жирову інфільтрацію печінкової тканини.

При диференціальній діагностиці слід виключити гострий холецистит та холангіт; вірусні гепатити, протікаючі з фульмінантною печінковою недостатністю.

**Лікування.** Швидке народження, в тому числі кесарева сечія, без чого материнська смертність досягає 80%, а після народження — коливається від 8 до 33% [5, 9, 12, 20, 21, 23].

**HELLP-синдром** (Hemolysis — H; Elevated Liver enzymes — EL; Low Platelets — LP). В перекладі на російську мову означає: гемолиз; підвищення рівня ферментів печінки; тромбоцитопенія. Вперше описаний в 1982 році L. Weinstein.

Етіологія цього синдрому невідома. Розвивається зазвичай на пізніх стадіях вагітності. HELLP-синдром прийнято розглядати як варіант преєклампсії, протікаючої з гемолітичною анемією, тромбоцитопенією, зниженням рівня гемоглобіна та ознаками порушення функцій печінки.

HELLP-синдром клінічно характеризується артеріальною гіпертензією за рахунок порушення механізму регуляції артеріального тиску, рецидивуючим абдомінальним болювим синдромом, жовтухою, набуттям, рвотой, виникненням судом. Спостерігається у 5–10% вагітних, частіше — у молодих, первородячих. В частині випадків можливий перехід від преєклампсії до еклампсії. Протікає з вираженими порушеннями функцій печінки.

В діагностиці використовують біохімічне дослідження крові, при якому визначаються високі рівні активності ферментів цитолізу (АлАТ, АсАТ), лактатдегідрогенази та некон'югованого білірубіна. Відзначається зниження рівня гемоглобіна в крові та наявність шизоцитів, якими є фрагментовані еритроцити. Цей синдром позначають як «мікроангіопатический гемолиз». При біопсії печінки визначаються некрози гепатоцитів, неспецифічні дегенеративні зміни. В диференціальній діагностиці необхідно виключити вірусні гепатити шляхом визначення відповідних антигенів та антитіл.

Материнська смертність становить в середньому 3% (від 1,5 до 25%), а перинатальна смертність перевищує 20%.

**Лікування.** Специфічного лікування синдрому HELLP не існує. Найбільш ефективно швидке народження. Використовують також глюкокортикостероїди, трансфузії крові та її компонентів [5, 9, 12, 23].

**Вагітність при наявності захворювань печінки.** При вагітності перебіг гострої вірусної гепатити А суттєво не відрізняється від такої у невагітних. При цьому інфікування плода не відбувається.

Вірусні гепатити В та С при вагітності протікають більш тяжко з тривалим періодом жовтухи, вираженою інтоксикацією та печінковою енцефалопатією. Що стосується плода, то його інфікування можливо при наявності на шкірі ссадин та поранень. При виявленні в крові у матері HBeAg+ ризик інфікування плода досягає 2–15%.

При наявності у вагітних жінок аутоімунних захворювань печінки — аутоімунного гепатита, первинного біліарного циррозу або первинного склерозуючого холангіта — питання про штучне переривання вагітності вирішується індивідуально. Високоактивне аутоімунне ураження печінки супроводжується гіпогонадизмом, аменореею та може стати причиною безпліддя. Вагітність може мати імуномодулюючий вплив на перебіг всіх аутоімунних захворювань, тому у вагітних не спостерігається загострення патологічного процесу в печінці та виникає можливість нормального завершення

беременности (у 74%). Однако у части больных отмечается ухудшение течения заболевания, нарастает активность патологического процесса, развивается печеночная недостаточность, возможны отслойка плаценты и кровотечение [8, 19].

Болезнь Вильсона развивается, как правило, в молодом возрасте, сопровождается самопроизвольными абортами или бесплодием. Однако лечение D-пеницилламином и препаратами цинка при наступлении беременности у этих больных улучшает функциональное состояние печени и восстанавливает репродуктивную способность больной, создает условия для деторождения. Вместе с тем, после рождения ребенка на фоне лечения D-пеницилламином грудное вскармливание противопоказано [26, 43].

При наличии у беременной холелитиаза или калькулезного холецистита беременность усугубляет течение болезни, способствует длительному застою желчи в желчном пузыре и росту конкрементов, особенно во вторую половину беременности, когда давление в брюшной полости резко

возрастает и нарушается отток желчи. Все это приводит к тому, что исходно скрытое течение холелитиаза (до беременности) приобретает клинически выраженный характер с приступами желчной колики и диспепсическими явлениями (горечь во рту, тошнота и рвота и др.). При возникновении показаний к холецистэктомии ей должно предшествовать родоразрешение [22, 27].

Лечение болезней печени и желчных путей при беременности проводится теми же лекарственными средствами, что и до беременности, но следует по возможности отказаться от лекарств, обладающих гепатотоксическим действием. Так, при вирусных гепатитах противовирусная терапия при наличии беременности не проводится. Можно назначить Гептрал, препараты УДХК (Урсофальк, Урсосан), Хофитол и др. Следует помнить, что назначение фармакопрепаратов беременным при наличии у них различных заболеваний печени — это ответственная задача, а лечащий врач несет личную ответственность за здоровье беременной и еще не родившегося ребенка.

#### Литература:

1. Алымбаева Д. Б., Куватова Д. О., Бычкова Н. Г. Применение урсodeоксихолевой кислоты в лечении холестатических вариантов вирусных гепатитов. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2004. № 1. С. 30–31.
2. Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л., Марченко Н. В. Применение S-аденозил-L-метионина (гептрала) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2010. № 1. С. 3–10.
3. Белобородова Э. И. Применение гептрала в лечении заболеваний гепатобилиарной системы. *Сибирский вестник гепатологии, гастроэнтерологии*. 2007. № 21. С. 105–107.
4. Буеверов А. О. Возможности клинического применения урсodeоксихолевой кислоты. *Consilium medicum*. 2005. № 9. С. 8–15.
5. Герок В., Блюм Х. Е. Заболевания печени и желчных путей. Пер. с нем. Москва, 2009.
6. Драпкина О. М., Ашихмин Я. И. Стратегия снижения риска повреждения печени у пациентов, получающих нестероидные противовоспалительные средства. *Эффективная фармакотерапия*. 2011. № 1. С. 16–23.
7. Караченцев А. Н. Гепатобилиарная система, как мишень нежелательных эффектов лекарственных эстрогенов и гестагенов. *Российский вестник акушерства и гинекологии*. 2004. № 6. С. 20–25.
8. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. Пер. с нем. Москва, 2005.
9. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. Пер. с нем. Москва, 1999.
10. Насонова С. В., Цветкова Л. И. Опыт применения одестона в лечении хронических заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2000. № 3. С. 87–90.
11. Передерий В. Г., Шипулин В. П., Фомина А. А. Применение хофитола в лечении хронического гепатита. *Сучасна гастроентерол.* 2009. № 3. С. 16–19.
12. Подымова С. Д. Болезни печени: руководство для врачей. Москва, 2005.
13. Подымова С. Д. Внутрпеченочный холестаза: патогенез и лечение адеметионином. *Клин. фармакол. и тер.* 2006. № 15 (2). С. 67–71.
14. Садовникова И. В., Садовникова В. В. Клинико-экспериментальное обоснование урсосанотерапии при токсическом медикаментозном гепатите. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2007. № 17 (1). С. 69–76.
15. Успенская Ю. Б., Кузнецова И. В. Роль женских половых гормонов в развитии билиарной патологии (обзор литературы и первый опыт собственных наблюдений). *Consilium medicum*. 2013. № 1. С. 32–37.
16. Ушкалова Е. А. Лекарственные поражения печени. *Врач*. 2007. № 3. С. 1–4.
17. Харченко Н. В. Адеметионин в лечении внутрпеченочного холестаза в рутинной клинической практике: проспективное, постмаркетинговое наблюдательное исследование. *Сучасна гастроентерол.* 2013. № 73 (5). С. 60–68.
18. Харченко Н. В., Родонежская Е. В. Применение препарата хофитол при заболеваниях гепатобилиарной системы. *Сучасна гастроентерол.* 2001. № 4. С. 71–73.
19. Циммерман Я. С. Аутоиммунный гепатит: патогенез, диагностика, лечение. *Клин. мед.* 2010. № 8. С. 12–15.
20. Циммерман Я. С. Синдром холестаза: вопросы этиологии, патогенеза, классификации, диагностики и лечения. Пермь, 2005.
21. Циммерман Я. С. Синдром холестаза: современные представления. *Клин. мед.* 2009. № 9. С. 8–14.
22. Циммерман Я. С., Михалева Е. Н. Возможности фармакотерапии при лечении гастроэнтерологических

- заболеваний в период беременности. *Клин. мед.* 2015. № 8. С. 8–18.
23. Шерлок Ш., Дули Дж. Болезни печени и желчных путей. Пер. с англ. Москва, 1999.
  24. Яковенко Э. П., Григорьев П. Я. Гептрал в лечении внутрипеченочного холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2002. № 1. С. 84–88.
  25. Aithal G. P., Watkins P. B., Andrade R. J. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin. Pharmacol. Therapeutics.* 2011. Vol. 89, No 6. P. 806–815.
  26. Brever G. J., Johnson V. D., Dick R. D. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. *J. Hepatol.* 2000. Vol. 31. P. 364–370.
  27. Browej N. H. Hepatitis B therapy in pregnancy. *Curr. Hepatol. Rep.* 2010. Vol. 9. P. 197–204.
  28. Buratti S., Lavine J. E. Drugs and the liver: Advances in metabolism, toxicity, and therapeutics. *Curr. Opin. Pendiatr.* 2002. Vol. 14. P. 601–607.
  29. Chuttur S., Farrell G. S. Drug-induced cholestasis. *Semin. Gastrointest. Dis.* 2001. Vol. 122. P. 113–124.
  30. Frezza H. B. Oral S-adenosyl-L-methionin in the symptomatic treatment of intra-hepatic cholestasis: a double-blind, placebo-controlled study. *Gasntroenterology.* 1990. Vol. 99. P. 2011–2015.
  31. Gores G. J. Mechanisms of cell injury and death in cholestasis and hepatoprotection by ursodeoxycholic acid. *J. Hepatol.* 2000. Vol. 2, Suppl. 2. P. 11–13.
  32. Henaghan M. A., Noris S. M., O'Grady J. G. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut.* 2001. Vol. 48. P. 97–102.
  33. Lee W. M. Drug-induced hepatotoxicity. *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. P. 474–485.
  34. Leuscher M., Güldutuna S., You T. Ursodeoxycholic acid and prednisolone versus ursodeoxycholic acid and placebo in the treatment of early stages of primary biliary cirrhosis: Results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology.* 1996. Vol. 25. P. 49–57.
  35. Levis J. H., Ahmed M., Shobassy A., Palesc C. Drug-induced acute liver disease. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2006. Vol. 22. P. 223–233.
  36. Lieber C. S., Weiss D. G., Groszmann R. II. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2003. Vol. 27, No 11. P. 1765–1772.
  37. Lieber C. Role of S-adenosyl-L-methionin in the treatment of liver disease. *J. Hepatol.* 1999. Vol. 30. P. 1155–1159.
  38. Manns M. P., Bahr M. J., Woynarowski M. Budesonide 3 mg TID is superior to prednisolone in combination with azathioprine in the treatment of autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 2008. Vol. 48, Suppl. 2. P. 369–370.
  39. Navarro V. J., Senior J. R. Drug-related hepatotoxicity. *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. P. 2191–2193.
  40. Pessaure D., Larrey D. Drug-induced liver injury. *Textbook on Hepatology From Basic Science to Clinical Practice.* 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2007. P. 1555–1564.
  41. Rudi J., Schönig T., Stremmel W. Therapy with ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis in pregnancy. *Z. Gastroenterol.* 1996. Vol. 34. P. 188–191.
  42. Russo M. W., Scobey M., Bonkowsky H. L. Drug-induced liver injury associated with statins. *Semin. Liver Dis.* 2009. Vol. 29. P. 412–422.
  43. Solomon L., Abrams G., Dinner M., Berman L. Neonatal abnormalities associated with D-penicillamine treatment during pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 1977. Vol. 296. P. 54–56.
  44. Zimmerman H. J. Drug-induced liver disease. *Clin. Liver Dis.* 2000. Vol. 4. P. 73–96.

УДК 616.36:615.244] + [618.3-06:616.36]-071-08-092  
doi: 10.33149/vkr.2020.01.06

**RU Лекарственные поражения печени и поражение печени при беременности: патогенез, диагностика и лечение**

**Я. С. Циммерман, Л. Г. Воложанина**

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

**Ключевые слова:** лекарственное поражение печени, гепатотоксины, внутрипеченочный холестаз беременных, острая жировая дистрофия печени беременных, HELLP-синдром, лечение

Данная статья представляет собой обзор литературы, посвященный лекарственным поражениям печени. Авторами раскрыта роль печеночной ткани в биотрансформации лекарственных средств, а также механизмы поражения гепатоцитов под воздействием их метаболитов (непосредственное с поражением

структуры гепатоцитов и идиосинкразическое по типу гиперчувствительности). Объяснено разделение медикаментов на истинные и факультативные гепатотоксины. Представлено мнение пациентов и врачей различных специальностей о наиболее гепатотоксичных препаратах. Приведена классификация лекарственного поражения печени в зависимости от доминирующего патогенетического механизма. Раскрыты нюансы клинико-лабораторной диагностики и медикаментозного лечения лекарственного поражения печени. Проанализированы преимущества назначения адеметионина, урсоеоксихолевой кислоты, глюкокортикоидов, перечислены показания для их применения, приведены оптимальные терапевтические дозировки указанных лекарственных средств. Рассмотрена целесообразность назначения растительного гепатопротектора хофитола и миотропного спазмолитика гимекромона. Описан патогенез повреждения печени при беременности, представлена краткая характеристика возникновения гепатологической патологии в этой когорте пациентов, рассмотрены нюансы диагностики и течения внутрипеченочного холестаза беременных, острой

жирової дистрофії печини вагітних, HELLP-синдром. Розкриті особливості течення вагітності на фоні предшествовавшего захворювання печини (вірусного гепатиту А, В, С, аутоімунного ураження, первинного біліарного циррозу, хвороби Вільсона). Перераховано найбільш ефективні консервативні (адеметионін, урсодеоксихолева кислота) і оперативні способи (досрочне родорозрешення) корекції ураження печини у вагітних.

УДК 616.36:615.244] + [618.3-06:616.36]-071-08-092

doi: 10.33149/vkrp.2020.01.06

## UA Лікарські ураження печінки і ураження печінки при вагітності: патогенез, діагностика і лікування

**Я. С. Циммерман, Л. Г. Вологжаніна**

Пермський державний медичний університет ім. акад. Є. А. Вагнера, Перм, Росія

**Ключові слова:** лікарське ураження печінки, гепатотоксини, внутрішньопечінковий холестаза вагітних, гостра жирова дистрофія печінки вагітних, HELLP-синдром, лікування

Дана стаття являє собою огляд літератури, присвячений медикаментозним ураженням печінки. Авторами розкрито роль печінкової тканини у біотрансформації лікарських засобів, висвітлені механізми ураження гепатоцитів під впливом їх метаболітів (безпосереднє з ураженням структури гепатоцитів та ідіосинкразичне за типом гіперчутливості). Пояснено розподіл медикаментів на справжні і факультативні гепатотоксини. Представлено думку пацієнтів та лікарів різних спеціальностей щодо найбільш гепатотоксичних ліків. Наведено класифікацію медикаментозного ураження печінки залежно від домінуючого патогенетичного механізму. Розкриті нюанси клініко-лабораторної діагностики та консервативного лікування медикаментозного ураження печінки. Проаналізовано переваги призначення адеметионіну, урсодеоксихолевої кислоти, глюкокортикоїдів, перераховані показання для їх застосування, наведені оптимальні терапевтичні дозування зазначених лікарських засобів. Розглянуто доцільність призначення рослинного гепатопротектора хофітолу і міотропного спазмолітика гімекромону.

Описано патогенез ушкодження печінки при вагітності, представлена коротка характеристика виникнення гепатологічної патології у цієї когорти пацієнтів, розглянуто нюанси діагностики та перебігу внутрішньопечін-

кового холестаза вагітних, гострої жирової дистрофії печінки вагітних, HELLP-синдрому. Розкриті особливості перебігу вагітності на тлі попереднього захворювання печінки (вірусного гепатиту А, В, С, аутоімунного ураження, первинного біліарного циррозу, хвороби Вільсона). Перераховано найбільш ефективні консервативні (адеметионін, урсодеоксихолева кислота) і оперативні способи (досрочне розродження) корекції ураження печінки у вагітних.

## EN Drug-induced liver injury and liver injury during pregnancy: pathogenesis, diagnosis and treatment

**Ya. S. Tsymmerman, L. G. Vologzhanina**

Perm State Medical University n. a. Ye. A. Vagner, Perm, Russia

**Key words:** drug-induced liver injury, hepatotoxins, intrahepatic cholestasis of pregnancy, acute fatty liver dystrophy of pregnancy, HELLP-syndrome, treatment

This article is a literature review on drug-induced liver injury (DILI). The authors revealed the role of liver tissue in biotransformation of drugs, and the mechanisms of hepatocytes injury under the influence of their metabolites (direct lesion of hepatocytes structure and idiosyncratic hypersensitivity). Separation of drugs into true and facultative hepatotoxins is explained. Opinion of patients and doctors of various majors about the most hepatotoxic drugs is presented. DILI classification depending on the dominant pathogenetic mechanism is given. Nuances of clinical and laboratory diagnostics and drug treatment of DILI are revealed. Advantages of ademetonine, ursodeoxycholic acid and glucocorticoids prescription are analyzed, indications for their application are listed, and the optimal therapeutic dosages of these drugs are given. Expediency of prescribing plant hepatoprotector chophytol and myotropic spasmolytic himecromone is considered.

Pathogenesis of liver injury during pregnancy is described, occurrence of hepatological pathology in this cohort of patients is briefly characterized, nuances of diagnostics and course of intrahepatic cholestasis of pregnancy, acute fatty liver dystrophy of pregnancy, HELLP-syndrome are considered. Peculiarities of the course of pregnancy on the background of the previous liver disease (viral hepatitis A, B, C, autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, Wilson's disease) are revealed. The most effective conservative (ademetonine, ursodeoxycholic acid) and operative techniques (early delivery) of correction of liver injury of pregnancy are listed.