

## ЛЕКЦИИ

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

Я.С. Циммерман, Л.Г. Вологжанина

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера

**Для корреспонденции:**  
Я.С. Циммерман.

Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера. Пермь, 614990, Петропавловская ул., 26. ludovica@mail.ru

*Щади премного печень. От нее  
Всех органов зависит бытие.  
Запомни: в ней основа всех основ —  
Здоров дух печени — и организм здоров.  
Авиценна (980-1037)*

В статье представлены современные данные о патогенезе лекарственных поражений печени, развивающихся в результате непосредственного токсического поражения печеночной ткани или вследствие опосредованного воздействия на метаболические процессы в печени и идиосинкразического ее поражения.

Приведена современная классификация лекарственных поражений печени — острых, хронических, сосудистых, опухолевых и др. Представлены диагностические критерии и возможности фармакотерапии. Перечислены и охарактеризованы поражения печени, возникающие иногда при беременности, в том числе индуцированный беременностью внутрипеченочный холестаз и его лечение с использованием препаратов урсодоэксихоловой кислоты, в части случаев — адеметионина. Представлена характеристика острой жировой дистрофии печени, ее патогенез и лечебная тактика, а также HELLP-синдром. Заключительный раздел статьи посвящен течению беременности при наличии различных заболеваний печени (вирусных гепатитов, аутоиммунных заболеваний печени, болезни Вильсона, холелитиаза и др.).

**Ключевые слова.** *Лекарственные поражения печени, поражения печени при беременности.*

**В**се 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 непольные 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) [1,2]. Образующиеся промежуточные метаболиты могут обладать даже более высокой активностью, чем сами лекарства, и оказывать токсическое воздействие на печень при участии цитохрома P 450.

Три семейства цитохрома P450 обеспечивают превращение липидов в водорастворимые метаболиты с последующей конъюгацией (связыванием) метаболитов с глюкуронидами, сульфатами и глутатионом, а образующиеся соединения выводятся из организма с желчью и мочой [1,3,4]. 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 [1-4]. 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 актив-

**Для цитирования:**  
Циммерман Я.С.,  
Вологжанина Л.Г.

Лекарственные поражения печени и поражение печени при беременности: патогенез, диагностика и лечение. Клини фармакол тер 2018;27(5):85-90.  
DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-85-90.

ность лекарственных веществ [3,4].

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 [1,2] и (2) идиосинкразическое поражение печени по механизму гиперчувствительности, обусловленное иммунными нарушениями, когда экзогенное вещество (лекарство) или его метаболиты, связываясь с белком, приобретают свойство антигена [4]. Соответственно, лекарственные средства можно разделить на истинные гепатотоксины, вызывающие облигатные патологические реакции в печени, и гепатотоксины, обладающие факультативным воздействием на печень (идиосинкразическим) [1,3-7].

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, циклоsporин, 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 [8-12].

Классификация лекарственных поражений печени [13]

1. Острые: цитолитический гепатит (фульминантная печеночная недостаточность); холестатический гепатит и холангит; гранулематозный гепатит; кананикулярный холестаз; изолированный холестаз (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 [1,13-16].

Поражение печени после приема гепатотоксических

лекарственных препаратов обычно развивается в течение 2-3 месяцев после начала лечения [1-4].

*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 (ЭРПХГ); пункционная биопсия печени с последующим гистологическим изучением биопсийного материала [1-4].

Из лабораторных диагностических тестов необходимо назвать: общеклинический анализ крови; биохимический анализ крови с определением ферментов цитолиза (АЛТ, АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гамма-глутамилтранспептидазы ( $\gamma$ -ГТП), ферментов холестаза (щелочная фосфатаза, лейцинаминопептидаза – ЛАП), общего билирубина и его фракций, альбуминов, общего холестерина, холинэстеразы, протромбинового времени, иммуноглобулинов, антинуклеарных (ANA) и антимитохондриальных антител (AMA-M2), вирусных маркеров (HBsAg+; IgM анти-HAV и др.) [1,3-7]. Важно установить время, прошедшее с начала приема гепатотоксического лекарственного средства до появления клинической реакции на него [11,12,17,18].

*Лечение.* Прежде всего необходимо немедленно отменить препарат, который предположительно мог стать причиной поражения печени. Для лечения лекарственных поражений печени чаще всего используют адemetионин (S-аденозил-L-метионин), представляющий собой естественный метаболит организма. Он обладает множеством положительных эффектов: гепатопротективным 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; нейропротективным, тонизирующим действием; участвует в синтезе АТФ и восстанавливает энергетический баланс гепатоцитов; нормализует биохимические печеночные сдвиги. Показаниями для лечения адemetионином 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 адemetионина в виде внутримышечных и внутривенных капельных инъекций лиофилизата (раствора) при медленном введении препарата [19-25].

Используют также урсодеооксиголевую кислоту (УДХК), прежде всего при алкогольной и неалкоголь-

ной жировой болезни печени; при стеатогепатите и аутоиммунном гепатите; при лекарственных гепатитах и гепатитах иной этиологии, протекающих с холестазами. 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 [26–32]. 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 гепатопротективным 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 день в течение 3–4 недель [33,34], а также внутримышечно или внутривенно 1–3 раза в день 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 пероральный прием (30 мг/сут в пересчете на преднизолон) в течение 2–3 недель [35,37].

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 холестаз и активировать воспалительный процесс в печени [36].

При приеме некоторых лекарственных препаратов повышается риск развития холелитиаза, неудачно имеваемого у нас в стране желчекаменной 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 гимекромонам 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 [38].

### Беременность и печень

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

**Внутрипеченочный холестаз беременных (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 гипохолечного 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, лейцинаминопептидазы), 5-нуклеотидазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы ( $\gamma$ -ГТП), 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 центрлобулярный холестаза без признаков повреждения гепатоцитов, воспаления и некроза, а при электронной микроскопии обнаруживают расширение желчных канальцев, потерю митохондрий и аномальные митохондрии. Уже на 2–3-и сутки после родоразрешения все перечисленные клинические симптомы и отклонения в биохимических тестах, указывающие на внутривнутрипеченочный 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 необходимо исключить вирусные, алкогольные и лекарственные гепатиты, аутоиммунный гепатит [39,40]. Кроме того, известны и другие наследственно обусловленные заболевания печени, протекающие с внутривнутрипеченочным холестазом, такие как синдром Аагенеса-Саммерскилла (возвратный доброкачественный внутривнутрипеченочный семейный холестаза) и болезнь Байлера (прогрессирующий семейный внутривнутрипеченочный холестаза с фатальным исходом). Это генетически обусловленные заболевания и синдромы с аутосомно-рецессивным типом наследования. Как стало известно, патологический ген локализован в 18 хромосоме [20,21].

При лечении ВХБ используют препараты УДХК (Урсофальк, Урсосан) в дозе 750–1000 мг/сут коротким курсом. Иногда назначают адеметионин, являющийся антагонистом холестатического действия эстрогенов и снижающий выраженность холестазы [1–4].

**Острая жировая дистрофия печени беременных** – наиболее опасное заболевание, связанное с беременностью

и характеризующееся высокой летальностью. В основе этого заболевания лежит микровезикулярное жировое поражение печени, которое характеризуется накоплением в гепатоцитах микровезикулярных капель жира, что осложняется нарушением функций их митохондрий и рибосом. В патогенезе острой жировой дистрофии печени имеет значение нарушение митохондриального окисления жирных кислот и дефицит внутриклеточной энергии в гепатоцитах.

Клинически болезнь протекает с фульминантной печеночной недостаточностью и желтухой (у 98% больных), тошнотой и рвотой. В биохимическом анализе крови характерны повышение ферментов цитолиза (АЛТ, АСТ), ферментов холестазы (щелочной фосфатазы, лейцинаминопептидазы), гипербилирубинемия (без признаков гемолиза), тромбоцитопения, нейтрофилез, повышенная концентрация мочевой кислоты. У части больных наблюдается анемия (при кровотечении и синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания).

В инструментальной диагностике используют компьютерную томографию, ультразвуковое исследование (эндоскопическую ультрасонографию), биопсию печени с гистологическим изучением биоптатов, выявляющую массивное отложение жира – жировую инфильтрацию печеночной ткани.

При дифференциальной диагностике следует исключить острый холецистит и холангит; вирусные гепатиты, протекающие с фульминантной печеночной недостаточностью.

*Лечение.* Скорейшее родоразрешение, вплоть до кесарева сечения, без чего материнская смертность достигает 80%, а после родов – варьируется от 8 до 33% [1-4,28,29].

**HELLP-синдром** (Hemolysis – H; Elevated Liver enzymes – EL; Low Platelets – LP). В переводе на русский язык означает: гемолиз; повышение уровня ферментов печени; тромбоцитопения. Впервые описан в 1982 году L. Weinstein.

Этиология этого синдрома неизвестна. Развивается обычно на поздних стадиях беременности. HELLP-синдром принято рассматривать как вариант преэклампсии, протекающей с гемолитической анемией, тромбоцитопенией, снижением уровня гемоглобина и признаками нарушения функций печени.

HELLP-синдром клинически характеризуется артериальной гипертензией за счет нарушения механизма регуляции артериального давления, рецидивирующим абдоминальным болевым синдромом, желтухой, отеками, рвотой, появлением судорог. Встречается у 5-10% беременных женщин, чаще – у молодых, первородящих. В части случаев возможен переход от преэклампсии к эклампсии. Протекает с выраженными нарушениями функций печени.

В диагностике используют биохимическое исследование крови, при котором определяют: высокий уровень ферментов цитолиза (АЛТ, АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и неконъюгированного билирубина.

Отмечается снижение уровня гаптоглобина в крови и присутствие шизоцитов, представляющих собой фрагментированные пойкилоциты. Этот синдром обозначают, как “микроангиопатический гемолиз”. При биопсии печени определяются некрозы гепатоцитов, неспецифические дегенеративные изменения. В дифференциальной диагностике необходимо исключить вирусные гепатиты путем определения соответствующих антигенов и антител.

Материнская смертность составляет в среднем 3% (от 1,5 до 25%), а перинатальная смертность новорожденных превышает 20%.

**Лечение.** Специфического лечения синдрома HELLP не существует. Наиболее эффективно досрочное родоразрешение. Используют также глюкокортикостероиды, трансфузии крови и ее компонентов [1-4].

**Беременность при наличии заболеваний печени.** При беременности течение острого вирусного гепатита А существенно не отличается от такового у небеременных. При этом инфицирования плода не происходит.

Вирусные гепатиты В и С при беременности протекают более тяжело с длительным периодом желтухи, выраженной интоксикацией и печеночной энцефалопатией. Что касается плода, то его инфицирование возможно при наличии на коже ссадин и повреждений. При выявлении в крови у матери HBeAg+ риск инфицирования плода достигает 2-15%.

При наличии у беременных женщин аутоиммунных заболеваний печени — аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза или первичного склерозирующего холангита — вопрос об искусственном прерывании беременности решается индивидуально. Высокоактивное аутоиммунное поражение печени сопровождается гипогонадизмом, аменореей и может стать причиной бесплодия. Беременность может оказать иммуномодулирующее влияние на течение всех аутоиммунных заболеваний, поэтому у беременных женщин не наблюдается обострения патологического процесса в печени и становится возможным нормальное завершение беременности (у 74%). Однако у части больных отмечается ухудшение течения заболевания, нарастает активность патологического процесса, развивается печеночная недостаточность, возможны отслойка плаценты и кровотечение [39,40].

Болезнь Вильсона развивается, как правило, в молодом возрасте, сопровождается самопроизвольными абортными или бесплодием. Однако лечение Д-пеницилламином и препаратами цинка при наступлении беременности у этих больных улучшает функциональное состояние печени и восстанавливает репродуктивную способность больной, создает условия для деторождению. Вместе с тем, после рождения ребенка на фоне лечения Д-пеницилламином грудное вскармливание противопоказано [41,42].

При наличии у беременной женщины холелитиаза или калькулезного холецистита беременность усугубляет течение болезни, способствует длительному застою желчи в желчном пузыре и росту конкрементов, осо-

бенно 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 [43,44].

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 женщины и еще не родившегося ребенка.

#### Конфликт интересов: нет.

- Герок В., Блюм Х.Е. Заболевания печени и желчных путей. Перев. с нем. М., 2009. [Gerok V, Blyum HE. Diseases of the liver and biliary tract. Translation from German. M., 2009. (In Russ.)].
- Подымова С.Д. Болезни печени: руководство для врачей. М., 2005. [Podymova SD. Liver disease: a guide for doctors. M., 2005. (In Russ.)].
- Шерлок Ш., Дули Дж. Болезни печени и желчных путей. Перев. с англ. М., 1999. [Sherlok Sh, Dooley J. Diseases of the liver and biliary tract. M., 1999. (In Russ.)].
- Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. Перев. с нем. М., 1999. [Majer K-P. Hepatitis and the consequences of hepatitis. M., 1999. (In Russ.)].
- Ушкалова Е.А. Лекарственные поражения печени. Врач 2007;3:1-4. [Ushkova EA. Drug-induced liver injury. Doctor 2007;3:1-4. (In Russ.)].
- Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. Clin Liver Dis 2000;4:73-96.
- Buratti S, Lavine JE. Drugs and the liver: Advances in metabolism, toxicity, and therapeutics. Curr Opin Pendiatr 2002;14:601-7.
- Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. N Engl J Med 2006;354:2191-3.
- Russo MW, Scobey M, Bonkowsky HL. Drug-induced liver injury associated with statins. Semin Liver Dis 2009;29:412-22.
- Драпкина О.М., Ашихмин Я.И. Стратегия снижения риска повреждения печени у пациентов, получающих нестероидные противовоспалительные средства. Эффективная фармакотерапия 2011;1:16-23 [Drapkina OM, Ashimhin YaI. Strategy for reducing the risk of liver damage in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs. Effektivnaya farmakoterapiya 2011;1:16-23. (In Russ.)].
- Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 2003;349:474-85.
- Levis JH, Ahmed M, Shobassy A, Palese C. Drug-induced acute liver disease. Curr Opin Gastroenterol 2006;22:223-33.
- Pessaure D, Larrey D. Drug-induced liver injury. In: Textbook on Hepatology From Basic Science to Clinical Practice. 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2007; 1555-64.
- Караченцев А.Н. Гепатобилиарная система, как мишень нежелательных эффектов лекарственных эстрогенов и гестагенов. Российский вестник акушерства и гинекологии 2004; 6:20-5. [Karachentsev AN. Hepatobiliary system as the target of the unwanted effects of prescription estrogen and progestogen. Rossijskij vestnik akusherstva i ginekologii 2004;6:20-5 (In Russ.)].
- Успенская Ю.Б., Кузнецова И.В. Роль женских половых гормонов в развитии билиарной патологии (обзор литературы и первый опыт собственных наблюдений). Consilium medicum 2013;1:32-7. [Uspenskaya YuB, Kuznetsova IV. The role of female sex hormones in the development of biliary pathology (literature review and the first experience of own observations). Consilium medicum 2013; 1:32-7 (In Russ.)].
- Henaghan MA, Norris SM, O'Grady JG, et al. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. Gut 2001;48:97-102.
- Chuttur S, Farrell GS. Drug-induced cholestasis. Semin Gastrointest Dis 2001; 122:113-24.
- Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. Clin Pharmacol Therapeutics 2011; 89(6):806-15.
- Белобородова Э.И. Применение гептрала в лечении заболеваний гепатобилиарной системы. Сибирский вестник гепатологии, гастроэнтерологии 2007; 21:105-7 [Beloborodova EI. The use of heptal in the treatment of diseases

- of the hepatobiliary system. *Sibirskij vestnik gepatologii gastroenterologii* 2007; 21:105-7 (In Russ.).
20. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я. Гептрал в лечении внутрипеченочного холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии и колопроктологии* 2002;1:84-8. [Yakovenko EP, Grigor'ev PYa. Heptral in the treatment of intrahepatic cholestasis. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii gepatologii i koloproktologii* 2002; 1:84-8 (In Russ.).]
  21. Подымова С.Д. Внутрипеченочный холестаз: патогенез и лечение адеметионином. *Клин фармакол и тер* 2006; 15(2):67-71. [Podymova SD. Intrahepatic cholestasis: pathogenesis and treatment with ademetonine. *Klin farmakol ter* 2006;15(2):67-71 (In Russ.).]
  22. 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; 1:3-10. [Baranovskij A.YU, Rajhel'son KL, Marchenko NV. The use of S-adenosyl-L-methionine (Heptral) in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii gepatologii* 2010;1:3-10 (In Russ.).]
  23. Харченко Н.В. Адеметионин в лечении внутрипеченочного холестаза в рутинной клинической практике: проспективное, постмаркетинговое наблюдательное исследование. *Сучасна гастроентерол* 2013;73(5):60-68. [Harchenko NV. Ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis in routine clinical practice: a prospective, postmarketing observational study. *Suchasna gastroenterol* 2013;73(5):60-68 (In Russ.).]
  24. Frezza HB. Oral S-adenosyl-L-methionin in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis: A double-blind, placebo-controlled study. *Gasstroenterology* 1990;99:2011-5.
  25. Lieber C. Role of S-adenosyl-L-methionin in the treatment of liver disease. *J Hepatol* 1999;30:1155-9.
  26. Алымбаева Д.Б., Куватова Д.О., Бычкова Н.Г. Применение урсодоэксихоловой кислоты в лечении холестатических вариантов вирусных гепатитов. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга* 2004;1:30-1. [Alymbaeva DO, Vuchkova NG. The use of ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestatic variants of viral hepatitis. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga* 2004;1:30-1 (In Russ.).]
  27. Gores GJ. Mechanisms of cell injury and death in cholestasis and hepatoprotection by ursodeoxycholic acid. *J Hepatol* 2000;2(Suppl. 2):11-3.
  28. Циммерман Я.С. Синдром холестаза: вопросы этиологии, патогенеза, классификации, диагностики и лечения. Пермь, 2005. [Tsimmerman YaS. Cholestasis syndrome: issues of etiology, pathogenesis, classification, diagnosis and treatment. Perm, 2005 (In Russ.).]
  29. Циммерман Я.С. Синдром холестаза: современные представления. *Клин мед* 2009;9:8-14. [Tsimmerman YaS. Syndrome of cholestasis: modern concepts. *Klin med* 2009;9:8-14 (In Russ.).]
  30. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодоэксихоловой кислоты. *Consilium medicum* 2005;9:8-15. [Bueverov AO. Possibilities of clinical application of ursodeoxycholic acid. *Consilium medicum* 2005;9:8-15 (In Russ.).]
  31. Rudi J, Schönig T, Stremmel W, et al. Therapy with ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis in pregnancy. *Z Gastroenterol* 1996;34:188-91.
  32. Садовникова И.В., Садовникова В.В. Клинико-экспериментальное обоснование урсанотерапии при токсическом медикаментозном гепатите. *Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии* 2007; 17(1): 69-76. [Sadovnikova IV, Sadovnikova VV. Clinical and experimental substantiation of Ursosan therapy in toxic medicinal hepatitis. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii gepatologii koloproktologii* 2007;17(1):69-76 (In Russ.).]
  33. Харченко Н.В., Родонезская Е.В. Применение препарата хофитол при заболеваниях гепатобилиарной системы. *Сучасна гастроентерол* 2001; 4:71-3. [Harchenko NV, Rodonezhskaya EV. The use of the drug hofitol in diseases of the hepatobiliary system. *Suchasna gastroenterol* 2001;4:71-3 (In Russ.).]
  34. Передерий В.Г., Шипулин В.П., Фомина А.А. Применение хофитола в лечении хронического гепатита. *Сучасна гастроентерол* 2009;3:16-9. [Pedererij VG, Shipulin VP, Fomina AA. The use of hofitol in the treatment of chronic hepatitis. *Suchasna gastroenterol* 2009;3:16-9 (In Russ.).]
  35. Leuschner M, Guldutuna S, You T, et al. 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;25:49-57.
  36. Lieber CS, Weiss DG, Groszmann R, et al. Veterans Affairs. Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcohol et al. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27(11): 1765-72.
  37. Manns MP, Bahr MJ, Woynarowski M, et al. Budesonide 3 mg TID is superior to prednisolone in combination with azathioprine in the treatment of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2008;48(Suppl. 2):369-70.
  38. Насонова С.В., Цветкова Л.И. Опыт применения одестона в лечении хронических заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии* 2000;3:87-90. [Nasonova SV, Cvetkova LI. Experience in the use of odeston in the treatment of chronic diseases of the gallbladder and biliary tract. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii gepatologii koloproktologii* 2000;3:87-90 (In Russ.).]
  39. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. *Клин мед* 2010;8:12-5. [Lejshner U. Autoimmune liver disease and overlap-syndrome. Translation from German. M., 2005 (In Russ.).]
  40. Циммерман Я.С. Аутоиммунный гепатит: патогенез, диагностика, лечение. *Клин мед* 2010;8:12-5. [Tsimmerman YaS. Autoimmune hepatitis: pathogenesis, diagnosis, treatment. *Klin med* 2010;8:12-5 (In Russ.).]
  41. Brever GJ, Johnson VD, Dick RD, et al. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. *J Hepatol* 2000;31:364-70.
  42. Solomon L, Abrams G, Dinner M, Berman L. Neonatal abnormalities associated with D-penicillamine treatment during pregnancy. *N Engl J Med* 1977;296:54-6.
  43. Browej NH. Hepatitis B therapy in pregnancy. *Curr Hepatol Rep* 2010;9:197-204.
  44. Циммерман Я.С., Михалева Е.Н. Возможности фармакотерапии при лечении гастроэнтерологических заболеваний в период беременности. *Клин мед* 2015;8:8-18 [Tsimmerman YaS, Mihaleva EN. Possibilities of pharmacotherapy in the treatment of gastroenterological diseases during pregnancy. *Klin med* 2015;8:8-18 (In Russ.).]

## Drug-induced liver disease and liver damage in pregnancy: pathogenesis, diagnosis and treatment

Ya.S. Tsimmerman, L.G. Vologzhanina

Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

The authors review data on the pathogenesis, clinical features and current treatment of the drug-induced liver disease, that is, acute, chronic, vascular, neoplastic, etc, and liver damage occurring in pregnancy. The latter can present with intrahepatic cholestasis, acute fatty liver and HELLP-syndrome. The authors also discuss the course of pregnancy in women with various liver diseases (viral hepatitis, autoimmune liver diseases, Wilson's disease, cholelithiasis, etc.).

**Key words.** *Drug-induced liver disease, liver damage in pregnancy.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** Ya.S. Tsimmerman. Wagner Perm Medical University. Petropavlovskaya, 26, Perm, 614990, Russian Federation. ludovica@mail.ru.

**To cite:** Tsimmerman YaS, Vologzhanina LG. Drug-induced liver disease and liver damage in pregnancy: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2018;27(5):85-90. DOI 10.32756/0869-5490-2018-5-85-90.