

ПЕЧЕНЬ — ОРГАН-МИШЕНЬ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН

Вологжанина Л. Г., Бородина Е. Н.

ФГБОУ ВО Пермский Государственный медицинский университет имени ак. Е. А. Вагнера Минздрава РФ (614990, г. Пермь, Россия)

LIVER — IS THE TARGET ORGAN OF THE HORMONE THERAPY IN WOMEN

Vologzhanina L. G., Borodina E. N.

E. A. Vagner Perm State Medical University (614990, Perm, Russia)

Для цитирования: Вологжанина Л. Г., Бородина Е. Н. Печень — орган-мишень гормональной терапии у женщин. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;156(8): 132–139.

For citation: Vologzhanina L. G., Borodina E. N. Liver — is the target organ of the hormone therapy in women. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;156(8): 132–139.

**Вологжанина
Людмила Георгиевна**
Vologzhanina L.
Ludovica@mail.ru

Вологжанина Людмила Георгиевна — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии

Бородина Елена Николаевна — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии

Vologzhanina Lyudmila Georgievna — Department of therapy, associate Professor, Ph D.

Borodina Elena Nikolaevna — Department of therapy, associate Professor, Ph D.

Резюме

В статье представлены: данные об эффективности применения экзогенных половых гормонов в поддержании женского здоровья, их классификация, подробно изучен механизм действия экзогенных эстрогенов и гестагенов с позиции «первого прохождения через печень». Учитывая значимость гормональной терапии для женщин, значительное внимание уделено проблеме обеспечения ее безопасности, а именно органу-мишени — печени. Подробно рассмотрены факторы риска гепатотоксичности экзогенных половых гормонов, определена тактика своевременной диагностики, лечения и профилактики поражения печени на фоне гормональной терапии эстрогенными и гестагенными лекарственными средствами.

Ключевые слова: эстрогенные и гестагенные лекарственные средства, гепатотоксичность

Summary

The article presents data of the efficiency of exogenous sex hormones use in the maintenance of women's health, their classification, and also the mechanism of action of exogenous estrogens and gestagens from the point of view of "first passage through the liver" was studied in detail. Understanding the importance of hormone therapy for women, a great attention is paid to the problem of ensuring its safety, specifically, of the target organ — the liver. The risk factors of hepatotoxicity of exogenous sex hormones are discussed in details, the tactic of early diagnosis, treatment and prevention of liver damage on the background of hormone therapy with estrogenic and gestational drugs is defined.

Key words: estrogenic and gestational drugs, hepatotoxicity

Эстрогены, гестагены и их современные синтетические аналоги (гомологи) как лекарственные средства (ЛС) широко применяются в акушерско-гинекологической практике при различной патологии, связанной с недостаточностью гормональной функции яичников (включая климактерический и посткастрационный синдромы); расстройствах менструального цикла; бесплодии; для коррекции нарушений родовой деятельности; гормональной контрацепции; профилактики и лечения остеопороза в период менопаузы; некоторых опухолей; при явлениях андрогенизации (акне, себорея, гирсутизм) [1, 2, 3]. Гормональная терапия может носить, в определенной мере, и профилактический характер.

Применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) является наиболее эффективным методом снижения количества нежелательных беременностей, оказывает благоприятное действие на здоровье женщины: снижается частота рака эндометрия на 50%, рака яичников на 40%, миомы матки, доброкачественных заболеваний молочной железы, частоты воспалительных заболеваний органов малого таза, передающихся половым путем. КОК содержат комбинацию эстрогенов и прогестинов. В качестве эстрогенного компонента используют синтетические эстрогены – этинилэстрадиол и местранол. В зависимости от количества эстрогенов в таблетках контрацептива их можно разделить на группы: низкодозированные оральные

контрацептивы – содержат не более 30 мкг эстрогенов; стандартно дозированные оральные контрацептивы – содержат 35–50 мкг эстрогенов; высокодозированные оральные контрацептивы – содержат 50 и более мкг эстрогенов.

В зависимости от вида прогестин, которые содержатся в КОК их можно разделить на три поколения: I поколение: в качестве прогестина использованы прегнаны – норэтинодрел, этинодиола ацетат (прогестины с дополнительным андрогенным компонентом); II поколение: в качестве прогестина использованы эстраны и гонаны – норэтистерон, левоноргестрел (прогестины с андрогенно-эстрогенным компонентом); III поколение: в качестве прогестина использованы производные гонана – дезогестрел, гестоден, норгестимат (прогестины без андрогенного компонента). В зависимости от фазности выделяют моно и многофазные препараты.

Механизм действия КОК реализуется через блокаду эстрогеновых и прогестероновых рецепторов клеток органов-мишеней репродуктивной системы женщины. При достижении фармакологического эффекта половыми стероидами печень занимает особое место, так как, с одной стороны, она оказывает влияние на фармакокинетику эстрогенов посредством синтеза циркулирующих эстроген-связывающих протеинов и играет доминирующую роль в биотрансформации эстрогенов, с другой стороны, она является органом-мишенью с очень важными эстроген-зависимыми метаболическими превращениями с возможными побочными эффектами. Действие эстрогенов/гестагенов на клетки-мишени и на гепатоциты зависит от природы (неотъемлемая изначальная активность) эстрогенов/гестагенов, воздействующих на эти клетки, и от достигаемой концентрации внутри клетки. Рецепторы к эстрогенам в сочетании с различными эстрогенными соединениями регулируют несколько элементов ДНК-ответа, что дает возможность эстрогенным соединениям вызывать эффекты в разных эстроген-зависимых тканях. После приема эстрогенов в общем кровотоке вместе с исходным соединением определяется ряд метаболитов. Часть этих соединений формируется до того, как исходное соединение достигает кровотока, другая часть появляется в результате биотрансформации молекулы исходного вещества и метаболитов, уже присутствующих в кровотоке. Метаболизм эстрогенов представляет собой частично обратимые реакции, способствующие поддержанию градиента концентрации. Эстрон и эстрон-сульфат являются одновременно и метаболитами, и предшественниками 17 β -эстрадиола; высокие концентрации циркулирующих в крови эстрогена и эстрон-сульфата служат также резервом для образования более активного 17 β -эстрадиола. Действие, достигаемое благодаря применению эстрогенов, является отражением сложных взаимодействий между молекулами исходного вещества и ряда метаболитов.

Существует важный феномен «первого прохождения через печень», заключающийся в значительных метаболических превращениях, происходящих в стенке тонкого кишечника и в печени после перорального применения эстрогенов/гестагенов

до того, как молекулы достигают общего кровотока. При этом происходит стимуляция синтеза ряда протеинов, таких как: транспортные белки гормонов; белки, участвующие в регуляции гемостаза; субстраты ренина. Другим примером влияния половых стероидов на печень служит изменение липидного метаболизма. Печень также участвует в биотрансформации эстрогенов после того, как они попадают в общий кровоток. В этом случае печень отвечает за формирование конъюгированных метаболитов, которые определяются в плазме в больших концентрациях и выводятся с мочой и желчью. Циркулирующие конъюгаты эстрогенов могут подвергаться регидролизу и служить резервом для образования биологически активных эстрогенов. Гидролиз конъюгатов также возможен в кишечнике после экскреции эстрогенов с желчью, в результате чего они опять поступают в кишечно-печеночный кровоток (рециркуляция). Способность печени к биотрансформации эстрогенов зависит от индивидуальных особенностей женщины, гормональных факторов и применяемых препаратов, включая гестагены.

Использование микродозированных КОК до возраста естественной менопаузы является действенной профилактикой патологии климактерия.

Возрастная группа женщин России в перименопаузе составляет более 21 млн. Менопауза – это биологическое событие, когда на фоне возрастных изменений доминируют инволютивные процессы в репродуктивной системе. Частота климактерических симптомов составляет 40–60%. Своевременно назначенная МГТ с учетом возраста женщины, продолжительности менопаузы, данных личного и семейного анамнеза позволяет снизить частоту менопаузальных симптомов, улучшить качество жизни. МГТ оказывает также профилактическое влияние на такие возраст-ассоциированные заболевания, как остеопороз и переломы костей, сердечно-сосудистые заболевания, деменцию, диабет и другие метаболические состояния. В течение более 70 лет отмечалось положительное влияние МГТ на здоровье женщин. Однако доминировали наблюдательные исследования. Крупное рандомизированное плацебо-контролируемое американское исследование WHI (Women's Health Initiative) вызвало драматический период в судьбе МГТ, что способствовало резкому снижению приема МГТ в большинстве стран мира, появлению страхов и сомнений в отношении пользы / рисков МГТ (2002 г.). В течение последующих 10–12 лет проводилась переоценка результатов WHI исследования с учетом возраста, исходного состояния здоровья включенных женщин, типа и доз препаратов. Основные недочеты WHI: возраст женщин (от 50 до 79 лет), использованы конъюгированные эстрогены, в состав которых входит 10 метаболитов, высокая доза (0,625 мг), используемый гестаген – медроксипрогестерона ацетат (МПА) обладает слабым андрогенным и глюкокортикоидным эффектом и стимулирует пролиферацию эпителия молочных желез.

Опубликованы отдаленные результаты WHI (13 лет) в возрастной группе 50–59 лет. У получавших МГТ отмечен низкий риск ИБС (ОР 0,59,

ДИ 0,38–0,90), инфаркта миокарда (ОР 0,54, ДИ 0,34–0,86) и тенденцию к снижению общей смертности (ОР 0,73, ДИ 0,53–1,00) по сравнению с группой плацебо.

Последние крупные исследования показали, что раннее начало МГТ (в пери- и ранней постменопаузе) не оказывает отрицательных побочных эффектов на здоровье женщин. Датское рандомизированное контролируемое исследование показало, что МГТ, начатая в пери- и в ранней постменопаузе, (n=1006) снижает частоту сердечно-сосудистых заболеваний почти на 50%. Рак молочной железы и других органов не увеличился. Это исследование продолжалось в течение 16 лет, из них 10 лет пациенты принимали МГТ и в последующие 6 лет продолжалось наблюдение без МГТ.

Вместе с тем сохраняется проблема безопасности гормональной терапии эстрогенными и гестагенными ЛС: прежде всего, серьезен риск их проонкогенного и тромботического (тромбоэмболического) действия [1, 5, 6, 7]. Весьма актуальна проблема НЭ лекарственных эстрогенов и гестагенов, мишенью которых является гепатобилиарная система (ГБС) [5].

Определение истинных масштабов лекарственного поражения печени (ЛПП) у женщин, принимающих гормональные препараты в рамках КОК и МГТ, вызывает большие сложности. Как и при любом ЛПП достаточно трудно доказать причинно-следственную связь повреждения печени и использование конкретного препарата, особенно если пациент получает несколько лекарственных препаратов одновременно. Процесс диагностики также затруднен отсутствием простого объективного теста для верификации ЛПП, а также патогномоничных для ЛПП биохимических маркеров. Из-за отсутствия систематической отчетности и статистического анализа по ЛПП, невозможно представить эпидемиологические характеристики данной проблемы.

Последние эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что ежегодно на 100000 человек приходится примерно 20 новых случаев заболевания в ЛПП. Важно отметить, что ЛПП вносят большой вклад в развитие острой печеночной недостаточности (ОПН), от 11 до 14% по данным различных исследований [8, 9]. Отдаленный результат таких пациентов оставляет желать лучшего, без трансплантации печени 3^х-недельная выживаемость составляет 27–51% в зависимости от виновного препарата [8, 9]. В многочисленных исследованиях, предпринявших попытку рассмотреть эпидемиологию ЛПП, среди основных причин токсического поражения печени были изониазид (чаще комбинация противотуберкулезных препаратов), амоксициллин/клавуланат, противосудорожные и нестероидные противовоспалительные препараты [8, 10, 11, 12, 13, 14]. В одном из исследований было зафиксировано 1,5% случая ОПН на фоне приема гормональных препаратов [9].

Гепатотоксичность этинилэстрадиола (ЭО), наиболее часто используемого в качестве эстрогенового компонента оральных контрацептивов и МГТ у женщин, оценили в экспериментальной модели у самок белых крыс. На 16-ой и 20-ой неделе перорального приема препарата проводилось

гистопатологическое исследование ткани печени. Было показано, что ЭО приводит к серьезным повреждениям печеночной ткани крыс в виде развития дегенерации и некроза гепатоцитов, полнокровия сосудов и фиброза печени, степень и тяжесть которых нарастают с повышением дозы и увеличением продолжительности приема препарата [15].

Для прогнозирования ЛПП на фоне гормональной терапии у женщин необходимо определять факторы риска. Надо сказать, что недостаточное количество эпидемиологических исследований, а также большое количество взаимовлияющих процессов в печени, не позволяют достоверно определить все факторы риска ЛПП, поэтому многие из них определяются эмпирически. Большинство имеющихся доказательных исследований указывают на женский пол, избыточную массу тела, пожилой возраст, заболевания печени и ВИЧ-инфекцию [8]. В последние годы был достигнут определенный прогресс в определении прогностически неблагоприятных общих характеристик лекарств, представляющих более высокий риск возникновения ЛПП. Lammert et al. в своем исследовании показали прямую корреляционную связь между дозой принимаемого перорального лекарственного препарата и развитием гепатотоксичности [16]. Еще в одном исследовании, подтверждающем ассоциацию между дозой препарата и развитием ЛПП, была показана корреляция между высокой липофильностью препарата и его токсичностью для печени. При этом, только липофильность без повышенной дозы препарата не была независимым предиктором ЛПП [17]. Метаболизм лекарственного препарата также связан с риском ЛПП. В другом исследовании Lammert et al, препараты с преимущественным печеночным метаболизмом (>50%) имели значимо более высокий риск гепатоцеллюлярного поражения печени (35% против 11%, $p=0.001$), развития печеночной недостаточности (28% против 9%, $P=0.004$) и фатальной ОПН (23% против 4%, $P=0.001$). Желтуха также встречалась чаще в случае применения лекарственных препаратов с билиарной экскрецией [18]. В качестве возможных факторов риска для ЛПП были изучены генетические вариации. В исследованиях показано, что полиморфизм UGT2B7, CYP2C8 и ABC2 связан с гепатотоксичностью диклофенака [19], полиморфизм N-Ацетилтрансферазы предрасполагает к гепатотоксичности от сульфаниламидов и изониазида [20, 21], а мутации в экспортирующей помпе желчных кислот BSEP (bilesaltexportpump) связан с повышенным риском холестаза от различных лекарственных средств [22]. Предполагается, что генетическое тестирование в будущем сможет существенно понизить риск ЛПП.

Усиление нежелательных эффектов эстрогенов и гестагенов, направленных на органы-мишени, в том числе на печень с развитием гепатотоксичности и холестаза, связывают, прежде всего, с повышением их концентрации в крови. Таким образом, к факторам риска, нарушающим печеночный метаболизм женских половых гормонов, прежде всего посредством ингибирования активности «заинтересованных» изоферментов CYP-450 [23], можно отнести:

1. Неблагоприятные факторы внешней среды (прием алкоголя, курение, дефицит нутриентов, например, низкобелковая диета) [24].
2. Генетическая предрасположенность (полиморфизмы генов, кодирующих ферменты I и II фаз детоксикации – CYP 1F1, CYP1B1, CYP 3A4, COMT, MTHFR, GST и др.) [25, 26].
3. Ожирение.
4. Возраст старше 50 лет. У женщин старших возрастных групп отмечается снижение печеночного клиренса, что требует для уменьшения гепатотоксичности эстрогенов и гестагенов либо применять их в меньшей дозировке, либо использовать парентеральные (местные, трансдермальные) пути их введения.
5. Хронические заболевания печени (вирусные гепатиты В и С, в меньшей степени НАЖБП), включая анамнестические указания на них [8]. Отмечено, что при имеющихся заболеваниях ГБС характер возможных структурно-функциональных и биохимических нарушений в ходе гормональной терапии более серьезен. Известно, что гепатоцеллюлярная недостаточность снижает скорость метаболизма липидорастворимых ЛС (в том числе эстрогенов и гестагенов) и нарушает их связывание, а патология желчевыведения уменьшает всасывание и выведение с желчью липидорастворимых ЛС.
6. Прием некоторых пищеварительных агентов (сок грейпфрута), и лекарственных препаратов: блокаторов H₂- рецепторов (ранитидин), фторхинолонов (ципрофлоксацин), противогрибковых препаратов (клотримазол, кетоконазол, миконазол, итраконазол), метронидазола, макролидов (эритромицин, кларитромицин) и пр. [27].
7. Путь введения препарата. Подавляющее большинство лекарственных эстрогенов и гестагенов характеризуется высоким печеночным клиренсом, т.е. при пероральном применении они подвергаются активному метаболизму в печени и лишь затем поступают в систему кровообращения для реализации своей биологической активности [1, 6]. Так, преимущественно энтеральные формы лекарственных эстрогенов и гестагенов приводят к развитию холестаза с изменением характеристик желчи в сторону повышения литогенных ее свойств и невоспалительного повреждения гепатоцитов [27, 28]. Если не использовать пероральный путь введения, то можно избежать эффекта первого прохождения через печень и тем самым уменьшить их сильное гепатоцеллюлярное действие [1, 6]. Пресистемная (печеночная) элиминация ведет к существенному уменьшению биодоступности эстрогенов и гестагенов.
8. Вид, применяемых эстрогенов и гестагенов. Известно, что воздействие конъюгированных эстрогенов на печень в 2–3 раза выше, чем 17-β-эстрадиола. Эстрогены и производные 19нортестостерона оказывают наиболее гепатоцеллюлярное влияние в сравнении с натуральным прогестероном и его производными. Хотя ряд современных норстероидов третьего поколения (дезогестрел, гестоден, норгестимат

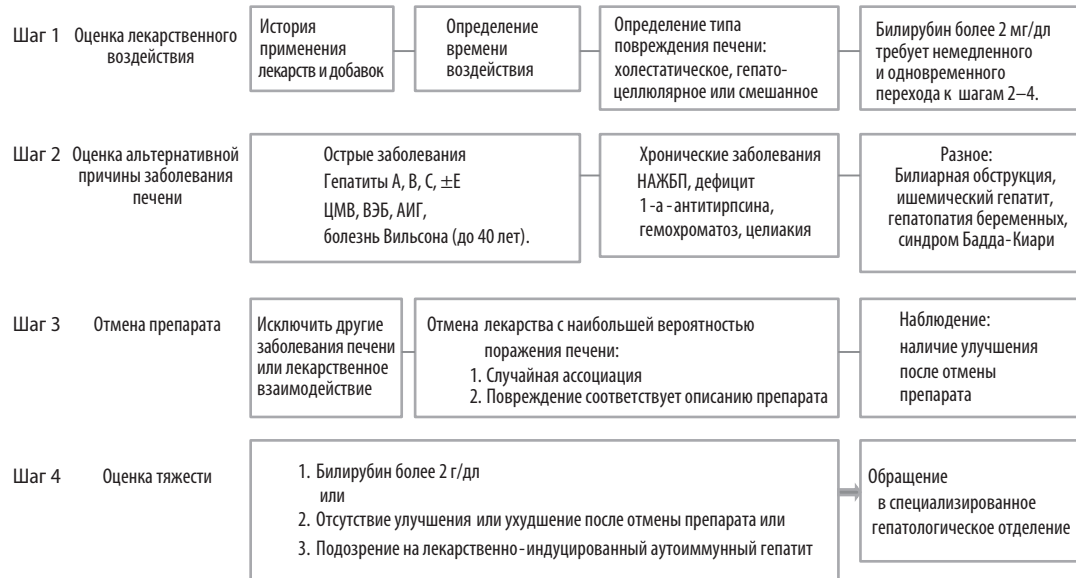
и «гибридные» гестагены (диеногест) практически лишены гепатоцеллюлярной активности и соответственно гепатотоксичности [29, 30].

9. Период применения. В ходе длительного применения ЛС, содержащих эстрогены и гестагены, может наблюдаться ухудшение исходно нормальных печеночных биохимических показателей и проб, и даже формироваться функциональные и структурные изменения ГБС.

Согласно биохимической классификации ЛПП CIOMS (Councilsfor International Organizations of Medical Sciences), специально созданной для сужения дифференциально диагностического ряда при патологии печени, гепатотоксичность экзогенных женских гормонов чаще всего манифестирует холестатическим типом (повышение активности ЩФ > 2 × ВПН или R (АЛТ/ЩФ) ≤ 2) повреждения печени [31]. Значительно реже при применении эстрогенов и гестагенов наблюдаются гепатоцеллюлярное (АЛТ > 2 × ВПН или R ≥ 5) или смешанное (АЛТ > 2 × ВПН, так и ЩФ, при этом 2 < R < 5) поражение печени. Однако, несмотря на то, что многие лекарства, ответственные за ЛПП, производят стереотипные биохимические изменения, следует отметить, что разные биохимические модели могут быть вызваны одним и тем же лекарством. Неизвестен период времени воздействия лекарственного препарата, приводящий к изменению типа повреждения печени, что усложняет использование биохимических маркеров в качестве определения этиологии заболевания печени [8, 32]. ЛПП на фоне приема эстрогенов и гестагенов охватывает весь спектр возможного повреждения печени, начиная от бессимптомного повышения уровня трансаминаз до тяжелых заболеваний, таких как острый гепатит, приводящий к ОПН. Согласно гистологической классификации ЛПП, предложенной в 2007 г. Dominique Pessayre and Dominique Larey, наиболее часто встречающимися формами поражения печени на фоне приема эстрогенов и гестагенов являются: острый холестатический гепатит, тромбоз воротной вены и пелиоз, а также гепатоцеллюлярная аденома и фокальная узловая гиперплазия [33]. Прогностически весьма неблагоприятный фактор инициирования эстрогенами протромботических, веноокклюзионных и тромбозэмболических реакций, повышающий риск развития венозных тромбозов и тромбозэмболий в сосудистой системе печени, связывают с изменением синтетической активности печени под действием экзогенных половых гормонов. Установлено, что развитие опухолевой патологии печени (нодулярной гиперплазии, аденомы, гепатоцеллюлярной карциномы) индуцируется чрезмерными и длительными режимами дозирования эстрогенов и гестагенов могут [7, 34, 35, 36]. К сожалению, при ЛПП, в том числе на фоне приема эстрогенов и гестагенов, не наблюдается специфических гистологических изменений в печени. Обнаруживаемые морфологические изменения могут быть связаны с приемом других препаратов или развиваться на фоне патологии печени иной этиологии. Поэтому не могут служить основанием для верификации диагноза.

В любом случае подозрения ЛПП необходимо тщательное обследование пациента в целях

Схема 1.
Алгоритм диагностического поиска при подозрении на ЛПП



исключения другого острого или хронического заболевания печени, в первую очередь вирусных гепатитов. В большинстве случаев все диагностические шаги проводятся одновременно, особенно если пациент, подозреваемый на ЛПП, считается тяжелым (схема 1). В процессе диагностического поиска рекомендуется определение латентного периода, т.е. временного интервала от начала приема препарата до появления первых симптомов поражения печени. Для ЛПП латентный период обычно составляет около 6 мес., однако в редких случаях ЛПП может развиваться в течение нескольких дней или до года и больше от начала приема виновного препарата. Кроме того, диагностическим критерием может служить регресс симптоматики и нормализация биохимических тестов после отмены виновного лекарственного препарата. В исследовании DILIN [12], среднее время разрешения желтухи после отмены лекарственного препарата, вызвавшего ЛПП, для смешанного и холестатического вариантов поражения печени составило в среднем 38, для гепатоцеллюлярного – 30 дней. При диагностике ЛПП следует учитывать, что одним из самых распространенных заболеваний печени является неалкогольная жировая болезнь (37,2%) [37], которая имеет высокую вероятность наличия у пациента. В тоже время, нельзя исключить, что ЛПП может развиваться на фоне НАЖБП. Значения трансаминаз выше 2–5N, а щелочной фосфатазы выше 2–3N не характерны для НАЖБП, и позволяют предположить другую патологию печени, включая ЛПП. Важно также отметить, что умеренное повышение ферритина не всегда может указывать на гемохроматоз, так как, являясь белком острой фазы, ферритин может быть увеличен при любом воспалении, включая ЛПП [8]. По последним данным, достаточно высокий процент пациентов с подозрением на ЛПП страдают вирусным гепатитом Е (HEV). Так, в одном из проспективных исследований, посвященном вопросам ЛПП в США, положительный результат на HEV IgG дали 50 из 318 (16%) пациентов с подозрением на ЛПП, а 9 – положительный результат

на HEV IgM (3%) [38]. В Великобритании, 6 из 47 (13%) предполагаемых случаев ЛПП имели подтвержденный HEV. Поездки в эндемичные районы, потребление мяса свинины или печени, переливание крови и владение домашними животными могут быть факторами риска HEV и должны быть оценены при сборе анамнеза заболевания [39].

Для количественной оценки причинно-следственных связей при подозрении на ЛПП предлагается использование специальных диагностических шкал, наиболее популярной из которых является шкала RUCAM (/Rossel Uclaf Causality Assessment Method), предложенная в начале 1990-х годов исследователями из Франции G. Danan и С. Benichou. В 2016 году шкала была обновлена спецификацией использования алкоголя и биомаркеров вируса гепатита HEV с упрощением обработки элементов для дальнейшего снижения вариабельности между наблюдателями [40].

Лечение большинства форм ЛПП, в том числе связанных с применением эстрогенов и гестагенов, включает отмену виновного препарата при первых симптомах ЛПП, регулярный мониторинг самочувствия пациента и биохимических печеночных тестов, рекомендации по лечебному питанию с содержанием белка не менее 60–100 г/сут, а также поддерживающую симптоматическую терапию. Специфического лечения ЛПП, связанного с воздействием лекарственных эстрогенов и гестагенов, основанного на принципах доказательной медицины, не существует. В ряде случаев возможно использование стероидной терапии, однако нет достаточных данных для введения данной рекомендации в рутинную практику. Показаниями для назначения глюкокортикоидов являются высокая активность процесса, когда уровень трансаминаз превышает норму в 5–10 раз и более, и выраженная гипербилирубинемия. Авторы рекомендуют использование от 20 до 40 мг перорального преднизолона в сутки с медленной приблизительно в течение 6 месяцев отменой при условии нормализации печеночных тестов [8]. Также рассматриваются схемы, начинающиеся с внутривенного введения

преднизолона сроком от 3 до 5 дней с дальнейшим переходом на пероральный прием препарата. Наличие сопутствующей инфекции, сахарного диабета и желудочно-кишечного кровотечения являются противопоказаниями для назначения системных глюкокортикоидов [41]. Несмотря на некоторую ограниченность данных подтверждающих терапевтическую эффективность урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) при ЛПП, она остается одним из самых распространенных препаратов, применяющихся при данной патологии, и показывает положительный результат в 2/3 случаев ЛПП [42]. Препараты УДХК, обладающие цитопротективным, антиапоптотическим и иммуномодулирующим эффектами, а также увеличивающие экскрецию токсичных метаболитов лекарств, положительно влияют на показатели цитолиза и холестаза, а также уменьшают выраженность стеатоза печени при ее лекарственном поражении. Они применяются при всех клинических формах ЛПП и особенно эффективны при наличии холестаза. Назначение препаратов УДХК оправдано в качестве

гепатопротекторов «прикрытия» при продолжающемся приеме ЛС [43]. Препараты УДХК могут комбинироваться с любыми другими гепатопротекторами и глюкокортикоидами. При ЛПП препараты УДХК применяются в дозе 13–15 мг/кг массы тела в сутки в 1–3 приема длительно (3–6 месяцев и более). Важно отметить, что лекарственный гепатит является показанием к назначению УДХК согласно инструкции к препарату. К недостаткам препаратов УДХК могут быть отнесены лишь отсутствие парентеральной формы и возможность преходящего послабления стула при больших суточных дозах [41]. Согласно имеющимся рекомендациям в случае ЛПП профилактическим и лечебным эффектом кроме УДХК обладают адеметионин, многокомпонентный препарат ремаксол, эссенциальные фосфолипиды и бициклол [44]. Для пациенток с ОПН на фоне терапии экзогенными женскими гормонами и отвечающим критериям King's College показана трансплантация печени [45]. Одним из перспективных направлений терапии тяжелых ЛПП является применение стволовых клеток.

Выводы

Применение экзогенных женских половых гормонов является эффективной тактикой поддержания женского здоровья. Однако может вызывать ряд НЭ, прежде всего, связанных с развитием ЛПП. В целях предотвращения повреждения печени на фоне эстроген-гестагеновой терапии и пролонгирование ее курса на необходимый промежуток времени рекомендуется перед назначением лечения определить факторы риска ЛПП, подобрать наиболее безопасную дозу и вариант гормонального препарата, использовать преимущественно парентеральный путь введения, а также минимизировать сопутствующую

медикаментозную терапию, особенно с печеночным метаболизмом. Возможно применение терапии «прикрытия» препаратами УДХК. На фоне назначения эстрогенов и гестагенов у женщин необходим мониторинг биохимических печеночных тестов и ультразвукографической картины печени и желчного пузыря. В случае развития ЛПП требуется немедленная отмена препарата с определением регресса биохимических печеночных показателей, в ряде случаев применение одного из препаратов симптоматической терапии (ГК, УДХК, адеметионин, ремаксол, эссенциальные фосфолипиды и бициклол).

Литература | Reference

1. Бороян Р. Г. Клиническая фармакология для акушеров-гинекологов. – М.: Медицинское информационное агентство, 1999 – С. 8–123.
Boroyan R. G. Klinicheskaya farmakologiya dlya akusherov-ginekologov [Clinical pharmacology for obstetrician-gynaecologists]. – М.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo – [Medical information Agency], 1999, pp 8–123.
2. Руководство по эндокринной гинекологии. Под ред. Е. М. Вихляевой. – М.: 2000–768 с.
Rukovodstvo po ehndokrinnoj ginekologii [Guide to the endocrine gynecology]. Edited by E. M. Vikhlyeva. – Moscow, 2000, pp 768.
3. Сметник В. П., Тумилович Л. Г. Неоперативная гинекология. – М.: 1997–480 с.
Smetnik V. P., Tumilovich L. G. Neoperativnaya ginekologiya [Non-operative gynecology]. Moscow, 1997, pp 480.
4. Караченцев А. Н., Кузнецова И. В. Тез. докл. 10-го Рос. национ. конгр. «Человек и лекарство». – М.: 2003–502 с.
Karachencev A. N., Kuznecova I. V. Tez. dokl. 10-go Ros. nacion. kongr. "Chelovek i lekarstvo" [Thesis report of the 10th Russian national Congress "Man and medicine"]. Moscow, 2003, pp 502.
5. Арзамасцев А. П., Садчикова Н. О. Гинекол. – 2001. – № 3(5) – С. 160–166.
Arzamascev A. P., Sadchikova N. O. Ginekol – [Gynecology]. 2001, vol. 3, no. 5, pp 160–166.
6. Базисная и клиническая фармакология. Под ред. Г. Б. Катцунга. Пер. с англ. (Под ред. Э. Э. Звартау). М–Ст-Петербург.: Бином – Невский Диалект – 1998. – 1: С. 53–86. – 2: С. 147–180.
Bazisnaya i klinicheskaya farmakologiya [Basic and clinical pharmacology]. Edited by G. B. Katzung. Translation from Eng. (Edited by E.H. Zvartau). M-St-Peterburg.: Binom – Nevskij Dialekt – [Binom – Nevskii Dialekt]. 1998–1: pp 53–86. – 2: pp 147–180.
7. Буеверов А. О. Болезни органов пищеварения (для специалистов и врачей общей практики). Библиотека РМЖ. – 2001. – № 3 (1). – С. 16–18.
Bueverov A. O. Bolezni organov pishchevareniya (dlya specialistov i vrachej obshchej praktiki) [Diseases of the digestive system (for specialists and general practitioners)]. Biblioteka RMZH – [Library of the Russian Medical Journal]. 2001, vol. 3, no. 1, pp 16–18.
8. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *MayoClinProc.* – 2014. – № 89 (1). – С. 95–106.

9. *Devarbhavi H, Patil M, Reddy VV et al.* Drug-induced acute liver failure in children and adults: Results of a single-centre study of 128 patients. *Liver Int.* – 2017. – № 9.
10. *Sgro C., Clinard F., Ouazir K. et al.* Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology.* – 2002. – № 36. – С. 451–455.
11. *Andrade R.J., Lucena M. I., Fernandez M. C. et al.* Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology.* – 2005. – № 129. – С. 512–521.
12. *Chalasanani, N., Fontana, R.J., Bonkovsky, H.L. et al.* Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. (1934.e1–4) *Gastroenterology.* – 2008. – № 135. – С. 1924–1934.
13. *Bjornsson, E.S., Bergmann, O.M., Bjornsson, H.K. et al.* Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. (1425.e1–3; quiz e19–20) *Gastroenterology.* – 2013. – № 144. – С. 1419–1425.
14. *Zhou, Y., Yang, L., Liao, Z. et al.* Epidemiology of drug-induced liver injury in China: a systematic analysis of the Chinese literature including 21789 patients. *Eur J GastroenterolHepatol.* – 2013. – № 25. – С. 825–829.
15. *Pandey G., Pandey S. P., Sharma M.* Experimental Hepatotoxicity produced by ethinyl estradiol. *Toxicol. Int.* – 2011. – № 18 (2). – С. 160–162.
16. *Lammert, C., Einarsson, S., Saha, C. et al.* Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals. *Hepatology.* – 2008. – № 47. – С. 2003–2009.
17. *Chen, M., Borlak, J., and Tong, W.* High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. *Hepatology.* – 2013. – № 58. – С. 388–396.
18. *Lammert, C., Bjornsson, E., Niklasson, A., and Chalasanani, N.* Oral medications with significant hepatic metabolism at higher risk for hepatic adverse events. *Hepatology.* – 2010. – № 51. – С. 615–620.
19. *Daly, A.K., Aithal, G.P., Leathart, J.B. et al.* Genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatotoxicity: contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABCC2 genotypes. *Gastroenterology.* – 2007. – № 132. – С. 272–281.
20. *Huang, Y.S., Chern, H.D., Su, W.J. et al.* Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology.* – 2002. – № 35. – С. 883–889.
21. *Rieder, M.J., Shear, N.H., Kanee, A. et al.* Prominence of slow acetylator phenotype among patients with sulfonamide hypersensitivity reactions. *Clin Pharmacol Ther.* – 1991. – № 49. – С. 13–17.
22. *Lang, C., Meier, Y., Stieger, B. et al.* Mutations and polymorphisms in the bile salt export pump and the multidrug resistance protein 3 associated with drug-induced liver injury. *Pharmacogenet Genomics.* – 2007. – № 17. – С. 47–60.
23. *Маслова А. С.* Медикаментозное поражение печени при лечении нарушений репродуктивной функции у женщин. *Світ медицини та біології.* – 2015. – № 3(51). – С. 136–142.
Maslova A. S. Medikamentozne porazhenie pecheni pri lechenii narushenij reproduktivnoy funktsii u zhenshchin [Drug-induced liver damage in the treatment of reproductive disorders in women]. *Svitmedicini ta biologii* – [World of medicine and biology]. 2015, vol. 3, no. 51, pp 136–142.
24. *Engineer AD, Gupta V, Tandon P.* Liver function tests in patients on oral progestogens. *J Obstet Gynaecol India.* – 1968 Apr. – № 18(2). – С. 598–605.
25. *Дубоссарская З. М., Дубоссарская Ю. А.* Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты). Днепропетровск. – Лира ЛТД. – 2008. – 414 с.
Dubossarskaya Z. M., Dubossarskaya YU.A. Reproductivnaya ehndokrinologiya (perinatal'nye, akusherskie i ginekologicheskie aspekty) [Reproductive endocrinology (perinatal, obstetric and gynecological aspects)]. Dnepropetrovsk, Lira LTD Publ., 2008, pp 414.
26. *Примаков А. В.* Метаболизм эстрогенов у женщин (общие представления и клиническая практика). *Эстетическая медицина.* – 2006. – № 2. – С. 208–214.
Primakov A. V. Metabolizm ehstrogenov u zhenshchin (obshchie predstavleniya i klinicheskaya praktika) [Estrogen metabolism in women (General concepts and clinical practice)]. *Ehsteticheskaya medicina* – [Aesthetic medicine]. 2006, vol. 2, pp 208–214.
27. *Караченцев А. Н.* Гепатобилиарная система как мишень нежелательных эффектов лекарственных эстрогенов и гестагенов. *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2004. – № 6. – С. 20–25.
Karachentsev A. N. Gepatobiliarnaya sistema kak mishen' nezhelatel'nyh ehffektov lekarstvennyh ehstrogenov i gestagenov [Hepatobiliary system as a target of undesirable effects of medicinal estrogens and gestagens]. *Rossiyskij vestnik akushera-ginekologa* – [Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist]. 2004, vol. 6, pp 20–25.
28. *Игнатова Т. М.* Заболевания печени у беременных. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* – 2009. – Т. 2. – С. 88–93.
Ignatova T. M. Zabolevaniya pecheni u beremennyh [Liver disease in pregnant women]. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza* – [Medical Bulletin of the North Caucasus]. 2009, vol. 2, pp 88–93.
29. *Кулаков В. И., Серов В. Н., Абакарова П. П.* Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. Руководство для практикующих врачей. – М.: Литтера, 2005–1152 с.
Kulakov V. I., Serov V. N., Abakarova P. P. Racional'naya farmakoterapiya v akusherstve i ginekologii [Rational pharmacotherapy in obstetrics and gynecology]. *Rukovodstvo dlya praktikuyushchih vrachej* – [Guidelines for medical practitioners]. Moscow, Littera Publ., 2005, pp 1152.
30. *Лихачев В. К.* Практическая гинекология. – М.: МИА, 2007–663 с.
Lihachev V. K. Prakticheskaya ginekologiya [Practical gynecology]. Moscow, MIA Publ., 2007, pp 663.
31. *Reporting adverse drug reactions definitions of terms and criteria for their use.* Geneva: CIOMS, 1999.
32. *Fontana, R.J., Seeff, L.B., Andrade, R.J. et al.* Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology.* – 2010. – № 52. – С. 730–742.
33. *Textbook of Hepatology, From Basic Science to Clinical Practice.* Third edition, sections 1–10 and index. Chapter 14.1. Drug-induced liver injury. Dominique Pessayre and Dominique Larrey:1211–77.
34. *Гепатотоксичные лекарственные средства. Обзор лекарственных средств, гепатотоксические воздействия которых доказаны (рефераты). Топ-Медицина.* – 2001. – № 5. – С. 16.
Gepatotoksichnye lekarstvennye sredstva. Obzor lekarstvennyh sredstv, gepatotoksicheskie vozdeystviya kotorykh dokazany (referaty) [Hepatotoxic drugs. Review of drugs with proven hepatotoxic effects (abstracts)]. *Top-Medicina* – [Top Medicine]. 2001, vol. 5, pp 16.

35. *Никитин И.Г., Сторожаков Г.И.* В кн.: *Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей.* Под ред. В. Т. Ивашкина. М.: 2002. – С. 122–131.
Nikitin I. G., Storozhakov G. I. V kn.: *Bolezni pecheni i zhelchevyvodyashchih putej: rukovodstvo dlya vrachej* [In the book.: Liver and biliary diseases: a guide for doctors]. Edited by V. T. Ivashkin. Moscow, 2002, pp 122–131.
36. *Шерлок Ш., Дули Дж.* *Заболевания печени и желчевыводящих путей.* Практич. рук.: Пер. с англ. Под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. М.: 2002. – С. 386–423.
Sherlok SH., Duli Dzh. *Zabolevaniya pecheni i zhelchevyvodyashchih putej.* Praktich. Ruk [Diseases of the liver and biliary tract. Practical guide]: Translation from Eng. Edited by Z. G. Aprosina, N. A. Muhin. Moscow, 2002, pp 386–423.
37. *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. *Российск. журн. гастроэнтер., гепатол. и колопроктол.* – 2015. – № 6. – С. 31–41.
Ivashkin V. T., Drapkina O. M., Maev I. V. and other. Rasprostranennost' nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni u pacientov ambulatorno-poliklinicheskoy praktiki v Rossijskoj Federacii: rezul'taty issledovaniya DIREG 2 [Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients of outpatient practice in the Russian Federation: results of the DIREG 2 study]. *Rossijsk. zhurn. gastroehnter., gepatol. i koloproktol* – [Russian journal gastroenterology, hepatology and coloproctology]. 2015, vol. 6, pp 31–41.
38. *Davern, T.J., Chalasani, N., Fontana, R.J. et al.* Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology.* – 2011. – № 141. – С. 1665–1672.
39. *Dalton, H.R., Fellows, H.J., Stableforth, W. et al.* The role of hepatitis E virus testing in drug-induced liver injury. *AlimentPharmacolTher.* – 2007. – № 26. – С. 1429–1435.
40. *Danan G, Benichou C.* Causality assessment of adverse reactions to drugs-I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* – 1993. – № 46. – С. 1323–30.
41. *Еремина Е. Ю.* Лекарственные поражения печени. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* – 2012. – № 1. – С. 16–23.
Eremina E. YU. *Lekarstvennyye porazheniya pecheni* [Drug-induced liver injury]. *Gastroehnterologiya Sankt-Peterburga* – [Gastroenterology Of St. Petersburg]. 2012, vol. 1, pp 16–23.
42. *Nathwani R.A. and Kaplowitz N.* Drug hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2006.
43. *Садовникова И.В., Садовникова В.В.* Клинико-экспериментальное обоснование урсанотерапии при токсическом медикаментозном гепатите. *Рос.журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2007. – Т. 1, № 17. – С. 69.
Sadovnikova I. V., Sadovnikova V. V. *Kliniko-ehksperimental'noe obosnovanie ursosanoterapii pri toksicheskom medikamentoznom gepatite* [Clinical and experimental substantiation of Ursosan therapy in toxic drug-induced hepatitis]. *Ros.zhurn. gastroehnterol., gepatol., koloproktol* – [Russian journal gastroenterology, hepatology and coloproctology]. 2007, vol. 1, no. 17, pp 69.
44. *Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В. и др.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *РЖГГК.* – 2015. – Т. 25. – № 2. – С. 41–57.
Ivashkin V. T., SHirokova E.N., Maevskaya M. V. and other. *Klinicheskie rekomendacii Rossijskoj gastroehnterologicheskoy associacii i Rossijskogo obshchestva po izucheniyu pecheni po diagnostike i lecheniyu holestaza* [Clinical recommendations of the Russian gastroenterological Association and the Russian society for the study of the liver for the diagnosis and treatment of cholestasis]. *RZHGGK.* 2015, vol. 25, no. 2, pp 41–57. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
45. *Практические рекомендации EASL по ведению острой (молниеносной) печеночной недостаточности.* *JournalofHepatology.* – 2017. – vol. 66. – С. 1047–1081.
Prakticheskie rekomendacii EASL po vedeniyu ostroy (molnienosnoj) pechenochnoj nedostatochnosti [EASL practical guidelines for management of acute (fulminant) liver failure]. *JournalofHepatology.* 2017, vol. 66, pp 1047–1081.