

# Стеатогепатит — вариант лекарственного поражения печени

Е. Ю. Плотникова<sup>1</sup>, Е. В. Ержанова<sup>1</sup>, Е. А. Талицкая<sup>2</sup>,  
Е. Н. Баранова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Кемеровская государственная медицинская академия,  
Кемерово, Россия

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 1, Новокузнецк,  
Россия

<sup>3</sup> Кузбасский областной гепатологический центр городской  
клинической больницы № 3 им. М. А. Подгорбунского,  
Кемерово, Россия

**Ключевые слова:** лекарственная болезнь печени, лекарственно-индуцированный стеатоз печени, стеатогепатит, гепатопротекторы, эссенциальные фосфолипиды

Лекарственно-индуцированная болезнь печени (ЛБП) является клинико-патологической формой поражения печени, которое развивается на фоне приема лекарственных препаратов [25]. Истинная частота ЛБП неизвестна, но было подсчитано, что в Соединенных Штатах тяжелые лекарственные поражения печени составляют 5% всех больничных госпитализаций, занимая с четвертого по шестое место среди ведущих причин смертности [31]. В 1970-х гг. ЛБП была причиной от 2% до 5% госпитализаций по поводу желтухи, а в 1980-х — уже более 10% [33].

Стеатогепатит является редкой формой ЛБП, менее 2% всех случаев неалкогольных стеатогепатитов (НАСГ) относятся к лекарственно-индуцированным [38]. Роль одного или нескольких лекарственных препаратов с их перекрестным метаболизмом требует доказательства в развитии стеатогепатита. Необходимо установить временную связь между болезнью и началом приема лекарств, отсутствие заболевания печени до приема медикаментов, а также положительную клиническую динамику после отмены препарата. Кроме того, в настоящее время отмечается высокая распространенность НАСГ в популяционном масштабе, что также создает определенные сложности в уточнении этиологических факторов данного заболевания [28]. Медикаментозный стеатогепатит имеет большее сходство с алкогольной болезнью печени, чем с неалкогольной болезнью печени, которая связана с ожирением, сахарным диабетом и синдромом инсулинорезистентности. Прогрессирование фиброза, трансформация его в цирроз печени при лекарственном стеатогепатите происходит гораздо быстрее (в течение недель или месяцев), в то время как цирроз печени в исходе НАСГ развивается крайне редко, а когда это все же происходит, то время формирования цирроза растягивается на десятки лет [27].

Препараты, которые способны спровоцировать стеатоз и стеатогепатит, можно разделить на три основные группы:

1. Лекарства, которые непосредственно вызывают стеатоз и стеатогепатит. Механизм гепатотоксичности этих пре-

паратов достаточно хорошо изучен. К ним относятся амидодарон, пергексиллина малат, синтетические эстрогены, тетрациклин, метотрексат, статины.

2. Лекарства, которые могут утяжелять и осложнять течение НАСГ у предрасположенных лиц, усиливая резистентность к инсулину, центральное ожирение, сахарный диабет и гипертриглицеридемию. Например: тамоксифен, ацетилсалициловая кислота, вальпроат натрия, триметоприм/сульфаметоксазол, антагонисты кальция (нифедипин), аминоксилоны (дслагит, плаквенил), антиретровирусные препараты [6, 39].

3. Лекарства, которые вызывают спорадические случаи стеатоза/стеатогепатита без изученных патологических механизмов повреждения печени, например, карбомазепин [35].

Лекарственно-индуцированный стеатогепатит связан с длительной терапией (более 6 месяцев) и, возможно, накоплением препарата в организме. Патогенез медикаментозного стеатоза/стеатогепатита имеет сходство с алкогольной болезнью печени. Морфологические изменения в печени при лекарственном стеатогепатите: возникает значительная воспалительно-клеточная инфильтрация, угнетается процесс  $\beta$ -окисления жирных кислот в митохондриях и нарушаются процессы переноса электронов в дыхательной цепи, что способствует активации перекисного окисления липидов. Высокая концентрация в крови некоторых препаратов может непосредственно ингибировать ферменты дыхательной цепи, в результате снижается протонный градиент, уровень аденозинтрифосфата и наступает истощение никотинамидадениндинуклеотида (NADH), который оказывает дополнительное негативное влияние на  $\beta$ -окисление [26, 29]. Тельца Меллори являются характерной чертой ультраструктурных изменений медикаментозного стеатогепатита. Они связаны с фосфолипидозом, который является дозозависимым осложнением, и с физико-химическими свойствами гепатотоксичного препарата [19]. Лекарства, вызывающие фосфолипидоз, могут нарушать синтез лизосомальных фосфолипаз непосредственно или путем связывания с фосфолипидами, подавляя тем самым формирование липидного бислоя мембраны гепатоцита [34]. В то время как активность печеночных ферментов (трансаминаз и щелочной фосфатазы) обычно нормализуется после отмены препарата, стойкие поражения печени и цирроз печени сохраняются даже после отмены препарата [17, 23, 36].

Еще один морфологический вариант лекарственной жировой дистрофии печени, когда острый, подострый или хронический макровезикулярный стеатоз является результатом «митохондриальной травмы» и возникает при приеме таких препаратов, как кокаин, тетрациклин, вальпроевая кислота, зидовудин, аминептин, амидодарон, ибупрофен, пирпрофен, фиадуридин, панадиплон, тианептин, ацетаминофен [22, 30].



Распознавание гепатотоксичности препаратов имеет решающее значение для предотвращения развития тяжелых форм заболевания печени. Ранняя диагностика лекарственных поражений печени представляет особую важность из-за высокого риска прогрессирования заболевания без отмены препарата. Возможность поражений такого рода учитывается при нарушении функции печени у пациентов, получающих различные лекарственные препараты, а также фитотерапию и препараты альтернативной медицины [2, 14]. Для оценки степени поражения печени необходимо оценивать уровень цитолиза и функциональные возможности печени, биохимическими маркерами которых являются сывороточный билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, уровень общего белка и альбумина сыворотки крови, липидный профиль.

Диагноз ЛБП устанавливается при наличии в анамнезе указаний на прием любого препарата или альтернативных средств, при исключении других причин и, в первую очередь, вирусных гепатитов (гепатит А, В, С, цитомегаловирусный, Эпштейна — Барр и др.), аутоиммунного гепатита, метаболических и холестатических заболеваний печени и билиарной системы. По клинической, биохимической и морфологической картине ЛБП в большинстве случаев неотличима от аналогичных заболеваний другой этиологии (острый или хронический гепатит, острые или хронические холестатические нарушения, алкогольная болезнь печени и т. д.), ее диагноз основывается преимущественно на предположениях лечащего врача. Проведенный в Великобритании анализ спонтанных сообщений о гепатотоксических реакциях показал, что примерно в половине случаев причинно-следственная связь с лекарственным средством (ЛС) отсутствует [18]. С целью определения причинно-следственной связи ЛБП с препаратом разработано несколько шкал, среди которых наиболее широкое применение у производителей и регуляторных органов получила шкала RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method), основанная на оценке следующих критериев: время возникновения ЛБП, ее клиническое течение, факторы риска, сопутствующие препараты, «нелекарственные» причины ЛБП, опубликованная информация о гепатотоксичности «подозреваемого» препарата и ответ на его повторное введение [21]. Однако целенаправленное исследование, проведенное по выявлению лекарственных поражений печени (Drug-Induced Liver Injury Network), показало, что метод RUCAM не может рассматриваться в качестве надежного инструмента изучения ЛБП. Таким образом, на сегодняшний день отсутствуют надежные методы определения причинно-следственной связи ЛБП с препаратом. Одним из наиболее важных критериев при определении причинно-следственной связи является возобновление нежелательной реакции при повторном введении препарата. Однако повторное назначение ЛС после прекращения лечения связано с высоким риском, так как может привести к быстрому развитию более тяжелого рецидива ЛБП [12, 37].

Для подтверждения этиологической роли лекарственного препарата в поражении печени учитываются следующие параметры [20]:

1. Временной интервал между приемом препарата и развитием гепатотоксической реакции. Этиологическая связь считается предположительной, если продолжительность интервала составляет от 5 до 90 дней и определенной — в случае 90 и более дней.

2. Скорость нормализации нарушенных функций после отмены препарата. Этиологическая связь считается очень предположительной, если повышенный уровень печеночных ферментов снижается на 50% в течение 8 дней; предположительной — в течение 30 дней для гепатоцеллюлярного и 180 дней для холестатического поражения печени.

3. Исключение других причин поражений печени.

4. Развитие аналогичных поражений печени (по крайней мере, повышение уровня ферментов в два раза) при повторном введении препарата, если это допустимо.

Развитие патологических изменений в печени считается связанным с приемом препарата при наличии трех первых критериев или двух из первых трех и четвертого критерия [7]. Биопсия печени показана в случае сомнений относительно диагноза лекарственно-индуцированной гепатотоксичности или опасений относительно ранее не установленной предполагаемой гепатотоксичности ЛС. Биопсия обычно не показана в тех случаях, когда доказана известная ранее гепатотоксичность ЛС [24, 32].

**Лечение лекарственных поражений печени.** В большинстве случаев первым этапом лечения является отмена лекарственного препарата, что само по себе может способствовать улучшению клинико-лабораторных данных. При развитии тяжелого гепатита требуется отмена препарата. Основные гепатопротекторы, используемые в лечении ЛБП: урсодезоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), силимарин, компоненты гепатоцеллюлярных метаболических циклов (адеметионин, орнитин-аспартат,  $\alpha$ -липоевая кислота). При наличии высокой степени активности гепатита, а также иммуноопосредованных реакций используются глюкокортикостероиды. При ЛБП, протекающей по типу стеатоза/стеатогепатита, положительный эффект может быть достигнут при назначении ЭФЛ [4, 8].

Учитывая важную роль перекисного окисления липидов клеточных мембран в патогенезе лекарственного гепатита, представляется целесообразным назначение гепатопротекторов из группы ЭФЛ при различных формах ЛБП. Фосфолипиды регулируют проницаемость оболочки клетки для ионов, поддерживают процессы окисления и фосфорилирования в клетке и непосредственно в митохондриях. Ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов способствуют повышению активности и текучести мембран, нормализуют их проницаемость. В спектр действия ЭФЛ входит также активация синтеза РНК, нормализация метаболизма белков, повышение содержания гликогена в печени, повышение детоксикационной функции печени, преобразование нейтральных жиров и холестерина в легко метаболизирующиеся формы, уменьшение уровня энергетических затрат печени, уменьшение и исчезновение жировой инфильтрации гепатоцитов, стабилизация физико-химических свойств желчи [15]. Мембраностабилизирующее и гепатопротекторное действие достигается путем непосредственного встраивания молекул ЭФЛ в фосфолипидную структуру поврежденных печеночных клеток, замещения дефектов и восстановления барьерной функции мембран. Гепатопротекторное действие препарата основывается на ингибировании процессов перекисного окисления липидов, которые рассматриваются как один из ведущих патогенетических механизмов поражений печени.

Представителем группы ЭФЛ является препарат эссливер форте (производства Nabros Pharma, Индия, ОАО «Нижфарм», Россия), представляющий собой комбинированный

препарат, содержащий ЭФЛ (фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин и фосфатидилинозитол) [5, 10] в сочетании с витаминами В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, РР и Е. Витамины дополняют многочисленные эффекты фосфолипидов:

- витамин В<sub>1</sub> защищает мембраны клеток от токсического воздействия продуктов перекисного окисления, т. е. выступает в качестве антиоксиданта и иммуностимулятора;
- витамин В<sub>2</sub> — участник процессов регуляции высшей нервной деятельности;
- витамин В<sub>6</sub> служит кофактором для аминокислотных декарбоксилаз и трансаминаз, регулирующих белковый обмен;
- витамин В<sub>12</sub> обеспечивает образование фермента, необходимого для продукции липопротеида в миелиновой ткани;
- витамин РР (никотинамид) участвует в процессах тканевого дыхания, жирового и углеводного обмена;
- витамин Е — мощный природный антиоксидант, защищает полиненасыщенные жирные кислоты и липиды клеточных мембран от перекисного окисления и повреждения свободными радикалами. Может выполнять структурную функцию, взаимодействуя с фосфолипидами биологических мембран.

Данные о несовместимости эссливер форте с другими лекарственными препаратами отсутствуют, что свидетельствует о целесообразности его использования в комплексной терапии различных заболеваний в качестве гепатопротектора. Особенно важна такая гепатопротекция у пациентов группы риска по лекарственному стеатозу/стеатогепатиту.

Г. М. Бондаренко и соавт. включили в комплексную терапию урогенитального трихомониаза эссливер форте с целью гепатопротекции [3]. При проведении исследований биохимических показателей крови, отражающих функцию печени у больных урогенитальным трихомониазом в двух сравниваемых группах, было установлено, что прием эссливер форте, содержащего ЭФЛ, параллельно с приемом имидазолов и антибиотиков позволил существенно снизить их негативный эффект в отношении гепатоцитов.

О. А. Чернов с целью защиты больных фтизиатрического профиля от побочных эффектов антибактериальной терапии исследовал гепатопротектор эссливер форте и сравнил его эффективность с другими гепатопротекторами растительного происхождения [13]. Выводы данного исследования: применение эссливер форте у пациентов с легочным туберкулезом, получающих массивную антибактериальную терапию, позволило значительно уменьшить количество и выраженность гепатотоксических реакций, избежать ситуаций, требующих временного прекращения полихимиотерапии, что сокращает сроки лечения и предотвращает развитие полирезистентности микобактерий туберкулеза; сохранить в схеме лечения один из наиболее эффективных препаратов (рифампицин); добиться лучших результатов противотуберкулезной терапии.

В. А. Поливанов выявил значительные экономические преимущества применения препарата эссливер форте перед препаратом эссенциале форте Н при стеатозе/стеатогепатите алкогольной этиологии [9].

Одним из исследований стал опыт применения эссливер форте в терапии жирового гепатоза и стеатогепатита, который проводился с ноября 2006 г. по март 2007 г. на

базе Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии [16]. В исследовании принимали участие пациенты с хроническими заболеваниями печени, находящиеся на стационарном или амбулаторном лечении. Пациенты, участвующие в исследовании, прошли курс терапии эссливер форте продолжительностью 12 недель (3 месяца). На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что эссливер форте является препаратом выбора для больных с диагнозами стеатогепатит и жировая дистрофия печени.

Сравнительное исследование эффективности эссливер форте и эссенциале Н у пациентов с алкогольной болезнью печени в стадии стеатоза/стеатогепатита проводилось в четырех клинических центрах (Москва, Екатеринбург, Казань, Нижний Новгород). В исследование были включены 100 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 65 лет с диагностированной алкогольной болезнью печени. Было выявлено статистически достоверное незначительное различие общего клинического эффекта: у больных в группе эссливер форте — 48%, в группе эссенциале Н — 46%. В обеих группах было отмечено статистически и клинически значимое снижение выраженности астено-вегетативного синдрома, нормализация уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, альбумина,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, глобулинов, общего белка, протромбина и щелочной фосфатазы и улучшение ультразвуковой картины (уменьшение размеров печени, снижение ее эхогенности и высоты «столба затухания звука» в печени). Кроме того, в группе эссливер форте наблюдалась статистически значимая положительная динамика уровня глюкозы, общего билирубина и непрямого фракции билирубина,  $\alpha$ -амилазы в крови. В обеих группах отмечено восстановление белково-синтетической функции печени и синтеза факторов свертывания крови. Также было отмечено значимое улучшение оценок качества жизни в обеих группах больных. Оценка жизнеспособности и социальной активности после завершения терапии в группе эссливер форте была статистически значимо выше, чем в группе эссенциале Н. Таким образом, несомненно достаточно высокая клиническая эффективность эссливер форте [11].

Клинические исследования, проведенные с эссливер форте в России, еще раз доказывают высокую эффективность в лечении различных заболеваний печени ЭФЛ в комплексе с витаминами, которые применяются в гепатологии уже более 50 лет и также имеют большое количество положительных клинических наблюдений. Опыт использования гепатопротекторного комбинированного ЛС эссливер форте в клинической практике у больных с хроническими метаболическими заболеваниями печени показал, что препарат способствует замедлению трансформации гепатита любой этиологии в цирроз печени, нормализует липидный и углеводный профиль. За счет комплексного влияния на различные звенья патогенеза позволяет уменьшить количество одновременно принимаемых препаратов, способствует повышению комплаентности терапии и улучшению качества жизни [1].

Таким образом, эссливер форте имеет выраженный профиль безопасности. Он хорошо переносится больными и даже при длительном приеме редко вызывает побочные эффекты. Это обусловлено, прежде всего, сходством ЭФЛ и фосфолипидов организма. Безопасность при длительном приеме, хорошая переносимость и эффективность



позволяют отнести ЭФЛ к препаратам первой линии для профилактики и лечения различных форм лекарственно-индуцированных стеатозов/стеатогепатитов.

#### Литература:

1. Агаркова Е. В. Применение Эссливера форте в комплексной терапии заболеваний гепатобилиарной зоны / Е. В. Агаркова // РМЖ. — 2008. — Т. 10, № 2. — С. 68–71.
2. Бацков С. С. Лекарственные поражения печени: учеб. пособие для слушателей / С. С. Бацков, А. В. Гордиенко. — СПб.: ВМЕДА, 2002. — 56 с.
3. Бондаренко Г. М. Эссливер Форте: обоснованная необходимость в комплексной терапии урогенитального трихомониаза / Г. М. Бондаренко, С. В. Унучко, Т. Д. Носовская // Клінічні спостереження. Дерматологія та венерологія. — 2010. — № 1. — С. 70–74.
4. Буеверов А. О. Лекарственные поражения печени / А. О. Буеверов // Рус. мед. журнал. — 2001. — № 9. — С. 13–14.
5. Ивашкин В. Т. Болезни печени и желчевыводящих путей (руководство для врачей) / В. Т. Ивашкин. — М.: «Дом М — Вести», 2002. — 111 с.
6. Ключарева А. А. Лекарственный гепатит / А. А. Ключарева // Медицинские новости. — 2007. — № 14. — С. 19–24.
7. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение / А. В. Ковтун, А. В. Яковенко, А. Н. Иванов [и др.] // Лечащий врач. — 2011. — № 11. — С. 16–21.
8. Новиков В. Е., Климкина Е. И. Фармакология гепатопротекторов / В. Е. Новиков, Е. И. Климкина // Обзор клин. фармакол. лекарственной терапии. — 2005. — Т. 4, № 1. — С. 2–20.
9. Поливанов В. А. Фармакоэкономический анализ терапии алкогольной болезни печени в стадии стеатоза и гепатита препаратами Эссливер Форте и Эссенциале Форте Н / В. А. Поливанов // Фармакоэкономика. — 2009. — № 1. — С. 7–11.
10. Справочник лекарств РАС® <http://www.rlsnet.ru/>
11. Топорков А. С. Применение эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольной болезни печени / А. С. Топорков // РМЖ. — 2003. — № 14. — С. 836–838.
12. Ушкалова Е. А. Лекарственные поражения печени и регуляторные решения / Е. А. Ушкалова, Э. А. Коровякова // Рус. мед. журнал. — 2012. — № 1. — С. 36–41.
13. Чернов А. О. Опыт применения гепатопротектора «Эссливер форте» для коррекции побочных эффектов противотуберкулезной терапии / А. О. Чернов // РМЖ. — 2003. — № 11. — С. 12–38.
14. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей (пер. с англ.) / Ш. Шерлок, Дж. Дули. — М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. — 864 с.
15. Шульпекова Ю. О. Лекарственные поражения печени / Ю. О. Шульпекова // Consilium medicum. — 2006. — № 8. — С. 37–44.
16. Эссенциальные фосфолипиды в терапии неалкогольных стеатогепатитов / Л. Б. Лазебник, Е. В. Голованова, И. О. Ковязина, Н. А. Шапошникова // Consilium medicum. — 2007. — № 9. — С. 27–32.
17. Acute liver failure due to enalapril / M. Jeserich, C. Ihling, H. P. Allgaier [et al.] // Herz. — 2000. — Vol. 25. — P. 689–693.
18. Aithal G. P. Accuracy of hepatic adverse drug reaction reporting in one English health region / G. P. Aithal, M. D. Rawlins, Ch. P. Day // BMJ. — 1999. — Vol. 319. — P. 1541.
19. Amiodarone-induced hepatic phospholipidosis: correlation of morphological and biochemical findings in an animal model / M. Pirovino, O. Muller, T. Zysset, U. Honegger // Hepatol. — 1988. — Vol. 8. — P. 591–598.
20. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders: report of an international consensus meeting / C. Benichou // J. Hepatol. — 1990. — Vol. 11. — P. 272–276.
21. Danan G. 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 / G. Danan, C. Benichou // J. Clin. Epidemiol. — 1993. — Vol. 48. — P. 1323–1330.
22. Das S. K. Drugs and non-alcoholic steatohepatitis / S. K. Das, D. M. Vasudevan // Indian J. Pharmacol. — 2006. — Vol. 38. — P. 238–242.
23. Droste H. T. Chronic hepatitis caused by lisinopril / H. T. Droste, R. A. de Vries // Neth. J. Med. — 1995. — Vol. 46. — P. 95–98.
24. Drug-related hepatotoxicity / M. E. McDonnell, L. E. Braverman, K. P. Patel [et al.] // NEJM. — 2006. — Vol. 354. — P. 2191–2193.
25. Epatite da farmaci (Drug induced liver disease) / G. Gasbarrini, A. Grieco, L. Miele [et al.] // Ann. Ital. Med. Int. — 2001. — Vol. 16, Suppl. 4. — P. 1S–80S.
26. Farrell G. C. Drugs and non-alcoholic steatohepatitis / G. C. Farrell // Falk Symposium 121-Steatohepatitis (NASH and ASH) / U. Leuschner, O. James, H. Dancygier. — Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2000.
27. Farrell G. C. Drugs and steatohepatitis / G. C. Farrell // Semin. Liver Dis. — 2002. — Vol. 22. — P. 185–194.
28. Fatty liver and drugs / A. Grieco, A. Forgione, L. Miele [et al.] // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. — 2005. — Vol. 9. — P. 261–263.
29. Inhibition by perhexiline of oxidative phosphorylation and the beta-oxidation of fatty acids: possible role in pseudo-alcoholic liver lesions / D. Deschamps, V. Debeco, C. Fisch [et al.] // Hepatology. — 1994. — Vol. 19. — P. 948–961.
30. Labbea G. Drug-induced liver injury through mitochondrial dysfunction: mechanisms and detection during preclinical safety studies / G. Labbea, D. Pessayreb, B. Fromenty // Fundamental & Clinical Pharmacology. — 2008. — Vol. 22. — P. 335–353.
31. Lazarou J. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies / J. Lazarou, B. H. Pomeranz, P. N. Corey // JAMA. — 1998. — Vol. 279. — P. 1200–1205.
32. Lee W. M. Drug-induced hepatotoxicity / W. M. Lee // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349. — P. 474–485.
33. Lewis J. H. Drug-induced liver disease / J. H. Lewis, H. J. Zimmerman // Med. Clin. North. Am. — 1989. — Vol. 73. — P. 775–792.
34. Lullmann H. Drug-induced phospholipidoses II. Tissue distribution of the amphiphilic drug chlorphentermine / H. Lullmann, R. Lullmann-Rauch, O. Wassermann // CRC Crit. Rev. Toxicol. — 1975. — Vol. 4. — P. 185–218.
35. Non-alcoholic steatohepatitis induced by carbamazepine and variegate porphyria / A. Grieco, B. Alfei, P. Di Rocco [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2001. — Vol. 13. — P. 973–975.



36. Ramipril-associated hepatotoxicity / E. Yeung, F. S. Wong, I. R. Wanless [et al.] // Arch. Pathol. Lab. Med. — 2003. — Vol. 127. — P. 1493–1497.
37. Reliability of the Roussel Uclaf Causality Assessment Method for assessing causality in drug-induced liver injury / J. Rochon, P. Protiva, L. B. Seeff [et al.] // Hepatology. — 2008. — Vol. 48. — P. 1175–1183.
38. Stravitz R. T. Drug-induced steatohepatitis / R. T. Stravitz, A. J. Sanyal // Clin. Liver Dis. — 2003. — Vol. 7. — P. 435–451.
39. Tamoxifen induced hepatotoxicity in breast cancer patients with pre-existing liver steatosis: the role of glucose intolerance / I. S. Elefsiniotis, K. D. Pantazis, A. Ilias [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2004. — Vol. 16. — P. 593–598.

УДК 616.36.-002-06:615.035.3

### RU **Стеатогепатит — вариант лекарственного поражения печени**

**Е. Ю. Плотникова<sup>1</sup>, Е. В. Ержанова<sup>1</sup>, Е. А. Талицкая<sup>2</sup>, Е. Н. Баранова<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово, Россия

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 1, Новокузнецк, Россия

<sup>3</sup>Кузбасский областной гепатологический центр городской клинической больницы № 3 им. М. А. Подгорбунского, Кемерово, Россия

**Ключевые слова:** лекарственная болезнь печени, лекарственно-индуцированный стеатоз печени, стеатогепатит, гепатопротекторы, эссенциальные фосфолипиды

Данная работа посвящена лекарственным поражениям печени, которые развиваются по типу стеатоза/стеатогепатита. Данная патология является не часто встречающейся, но если она развивается уже на фоне жировой дистрофии печени (алкогольной или неалкогольной), то течение ее может быть достаточно серьезным. Представлена классификация препаратов, которые вызывают различные варианты жировой дистрофии печени. Описаны патогенетические механизмы лекарственно-индуцированного повреждения печени по типу стеатоза/стеатогепатита. В разделе лечения лекарственно-индуцированного стеатоза/стеатогепатита приводятся современные данные о применении эссенциальных фосфолипидов как препаратов выбора при описываемой патологии. Препарат эссливер форте является одним из эффективных средств, назначаемых как для профилактики, так и для лечения лекарственно-индуцированного стеатоза/стеатогепатита.

УДК 616.36.-002-06:615.035.3

### UA **Стеатогепатит — вариант лікарського ураження печінки**

**К. Ю. Плотнікова<sup>1</sup>, О. В. Єржанова<sup>1</sup>, О. А. Таліцька<sup>2</sup>, Є. М. Баранова<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Кемерівська державна медична академія, Кемерово, Росія

<sup>2</sup>Міська клінічна лікарня № 1, Новокузнецьк, Росія

<sup>3</sup>Кузбаський обласний гепатологічний центр міської клінічної лікарні № 3 ім. М. О. Подгорбунського, Кемерово, Росія

**Ключові слова:** лікарська хвороба печінки, лікарсько-індукований стеатоз печінки, стеатогепатит, гепатопротектори, есенціальні фосфоліпіди

Дана робота присвячена лікарським ураженням печінки, що розвиваються за типом стеатозу/стеатогепатиту. Така патологія зустрічається не часто, але якщо вона розвивається вже на тлі жирової дистрофії печінки (алкогольної або неалкогольної), то її перебіг може бути досить серйозним. Представлена класифікація препаратів, які викликають різні варіанти жирової дистрофії печінки. Описано патогенетичні механізми лікарсько-індукованих уражень печінки за типом стеатозу/стеатогепатиту. У розділі лікування лікарсько-індукованого стеатозу/стеатогепатиту наведено сучасні дані про застосування есенціальних фосфоліпідів як препаратів вибору при описуваній патології. Препарат ессливер форте є одним з ефективних засобів, що призначаються як для профілактики, так і для лікування лікарсько-індукованого стеатозу/стеатогепатиту.

### EN **Steatohepatitis is a variant of the drug-induced liver disease**

**E. Y. Plotnikova<sup>1</sup>, Y. V. Yerzhanova<sup>1</sup>, E. A. Talitskaja<sup>2</sup>, Y. N. Baranova<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia

<sup>2</sup>City clinical hospital No 1, Novokuznetsk, Russia

<sup>3</sup>City clinical hospital No 3 n. a. M. A. Podgorbunsky, Kuzbass Regional Centre for Hepatology, Kemerovo, Russia

**Key words:** drug liver disease, drug-induced hepatic steatosis, steatohepatitis, hepatoprotectors, essential phospholipids.

This work is devoted to drug liver lesions that develop of the type of steatosis/steatohepatitis. This disease is not frequent, but if it has been developing on the background of hepatic steatosis (alcoholic or non-alcoholic), its course can be quite serious. The classification of drugs causing a variety of options of fatty liver is presented. We describe the pathogenic mechanisms of drug-induced liver lesions of the type of steatosis/steatohepatitis. Chapter considering the treatment of drug-induced steatosis/steatohepatitis provides current data on the use of essential phospholipids as the drugs of choice upon the described pathology. The drug essliver forte is one of the effective means appointed for both prevention and treatment of drug-induced steatosis/steatohepatitis.