

УДК 618.1+616.36-002]-08

А. С. Маслова

ВІУЗ України «Українська медичинська стоматологічна академія», г. Полтава

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН

В статье приведены современные данные о ведущих патогенетических механизмах возникновения медикаментозных поражений печени на фоне лечения репродуктивной функции женщины. Описаны основные пути метаболизма и выведения эстроген- и гестагенсодержащих препаратов с сравнительной характеристикой возможных гепатотоксических реакций отдельных лекарственных средств. Применение эстрогенов, гестагенов и их комбинации, в том числе и оральных контрацептивов, у пациенток группы риска может приводить к развитию внутриспеченочного и внепеченочного холестаза, способствовать формированию и прогрессированию желчекаменной болезни, несколько реже вызывать развитие стеатоза и стеатогепатита, пелиоза. Отмечено, что лекарственные повреждения печени могут с патогенетической точки зрения проходить с превалированием синдрома холестаза, цитолиза или по смешанному типу. Указан алгоритм диагностики гепатотоксических реакций и подходы к медикаментозной коррекции с учетом типа повреждения гепатоцитов.

Ключевые слова: медикаментозные повреждения печени, эстрогены, гестагены, беременность, гепатопротекторы.

В современной гинекологической практике с целью гормональной контрацепции, а также для лечения и профилактики гормонозависимой гинекологической патологии (невынашивание беременности, нарушение менструального цикла, бесплодие, андрогенизация (акне, себорея, гирсутизм) эндометриоз, лейомиома матки, гиперплазия эндометрия, дисгормональные заболевания молочных желез, климактерические расстройства) широко применяются эстрогены, гестагены и их комбинации. Для большинства лекарственных эстрогенов и гестагенов характерен высокий печеночный клиренс, т.е. при пероральном применении они подвергаются активному метаболизму в печени, а затем поступают в систему кровообращения [4, 13, 19, 20, 33, 34], что создает серьезные предпосылки к развитию гепатотоксических реакций. В свою очередь необходимость назначения эстроген- и гестагенсодержащих препаратов требует тщательного динамического наблюдения за пациентками, проведения медикаментозных профилактических мероприятий при наличии факторов риска, а также своевременной диагностики и коррекции возникших поражений печени. Следует обратить внимание, что все лекарственные вещества обладают в той или иной степени гепатотоксичностью, которая напрямую зависит от уровня биотрансформации препарата в печени [36]. Таким образом, функциональная нагрузка на печень усиливается в связи с необходимостью обеспечения метаболизма медикаментозных препаратов, применяемых для лечения акушерско-гинекологической патологии, особенно в период беременности [32].

Метаболизм лекарственных веществ в печени проходит в две фазы [36]: - I фаза состоит из окислительно-восстановительных реакций, связанных с системой цитохрома CYP-450, которая локализуется в эндоплазматическом ретикулуме; - II фаза представляет собой биотрансформацию метаболитов I фазы путем реакций глюкуронидации, сульфатации, а также при помощи связи с системой глутатиона.

Длительное воздействие лекарственных веществ, в том числе эстрогенов и гестагенов, приводит к активации ферментов, участвующих в их метаболизме. Так, длительная стимуляция системы цитохрома CYP-450 ведет к накоплению свободных радикалов, инициирующих процессы перекисного окисления липидов с повреждением мембран гепатоцитов, а также к истощению метаболического потенциала цитохрома CYP-450. Снижение эффективности метаболизма препаратов I фазы приводит к накоплению в гепатоцитах гидрофобных ксенобиотиков, а так же к увеличению нагрузки на II фазу биотрансформации поступающих в организм лекарственных веществ [32].

Основным направлением метаболизма экзогенных эстрогенов в печени является гидроксилирование стероидного ядра их молекулы в различных положениях с образованием основных метаболитов: 2-гидроксиэстрогена (2-OHE1) и 16-альфа-гидроксиэстрогена (16 α - OHE1). 2-OHE1 обладает слабым эстрогенным действием, не оказывает пролиферативного действия, нормализует клеточный рост. 16 α - OHE1 представляет собой «агрессивный» метаболит с онкогенным потенциалом. Интенсивность C16-гидроксилирования возрастает при увеличении массы тела, дисфункции печени, снижении концентрации тиреоидных гормонов, что приводит к дисбалансу в соотношении 2-OHE1/16 α - OHE1 в сторону повышения синтеза «агрессивного»

метаболита и тем самым способствует развитию дисплазии шейки матки, аденомиоза, лейомиомы матки, фиброзно-кистозной мастопатии [12, 13, 27].

Нарушение метаболизма эстрогенов в организме женщины может быть обусловлено как воздействием неблагоприятных факторов внешней среды (прием гормональных препаратов, алкоголя, курение, ожирение, токсическое воздействие фталатов, дефицит нутриентов), так и генетической предрасположенностью (полиморфизмы генов, кодирующих ферменты I и II фаз детоксикации – CYP 1F1, CYP1B1, CYP 3A4, COMT, MTHFR, GST и др.) [13, 27].

Патогенетическая классификация медикаментозных повреждений печени предусматривает выделение цитолитического, холестатического, фибротического и сосудистого типов повреждения печени [11, 22, 26, 35, 36]. Развитие холестаза с изменением характеристик желчи в сторону повышения литогенных ее свойств и невоспалительного повреждения гепатоцитов представляют собой наиболее типичные гепатопатические эффекты преимущественно энтеральных форм лекарственных эстрогенов и гестагенов [16, 17]. Оральные эстрогены могут значимо инициировать холелитиаз вследствие снижения синтеза желчных кислот и повышения коэффициента насыщенности желчи со снижением растворимости желчных кислот. Эстрогены и производные 19-нортестостерона 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 [2, 19, 24, 25]. Известно, что воздействие конъюгированных эстрогенов на печень в 2-3 раза выше, чем 17-β-эстрадиола. Риск развития внутриспеченочного холестаза без некрозов и гепатотоксического эффекта при применении эстрогенов и гестагенов (последние повышают токсичность первых) возрастает в период постменопаузы и при анамнестической желтухе во время беременности [17]. Неиспользование перорального пути введения позволяет избежать эффекта первого прохождения эстрогенов и гестагенов через печень и тем самым уменьшить их гепатоцеллюлярное действие [4,9,10, 13, 20, 25].

С учетом факторов риска возникновения гепатотоксических медикаментозных реакций, а так же механизмов биотрансформации эстрогенов и гестагенов в печени выделяют следующие противопоказания к их применению [12, 13, 17]: - острые (обострение хронических) гепатит, холангит, холецистит; - цирроз печени; желчнокаменная болезнь; - тяжелые нарушения функции печени (печеночная недостаточность); - кистозная и опухолевая патологии печени; - желтуха, генерализованный кожный зуд и кожные высыпания (в том числе во время предшествовавшей беременности); - доброкачественные гипербилирубинемии (синдромы Дибина-Джонсона, Ротора, Жильбера-Мейленграхта); - пигментный гепатоз.

При длительном применении лекарственных средств, содержащих эстрогены и гестагены, возможно ухудшение исходно нормальных печеночных биохимических показателей, а также формирование функциональных и структурных изменения гепатобилиарной системы [28].

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 (вагинальные и трансдермальные) пути их введения [8, 10, 26].

Прогестины инактивируются печенью в меньшей степени, что дает возможность их орального применения. В развитии клинических эффектов гестагенов основную роль играет их биодоступность и первичный метаболизм в печени, которые значительно отличаются у различных гестагенов, входящих в комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и препараты [7, 9], используемые для заместительной гормонотерапии (ЗГТ). Норэтистерон и левоноргестрел метаболизируются так же, как и натуральные стероиды. Это включает редукцию, гидроксилирование, конъюгирование с сульфатами и глюкуронидами, которые экскретируются с мочой и калом. Контрацептивный эффект КОК снижается у женщин, имеющих большую массу тела, принимающих лекарственные препараты, которые являются индукторами цитохромов системы P450, участвующих в метаболизме левоноргестрела: противосудорожные средства (фенобарбитал, карбамазепин и др.), рифампицин, противовоспалительные средства. Ускорение метаболизма левоноргестрела сопровождается понижением его концентрации в крови и уменьшением контрацептивного действия [23, 24].

Гестоден, как фармакологически активное вещество, не требует активации и не подвергается первичному метаболизму в печени, биодоступность его близка к 100%. В дальнейшем гестоден полностью метаболизируется в печени, образуя практически неактивные метаболиты, выводящиеся преимущественно почками и в малой степени кишечником. Дезогестрел обладает вариабельной

биодоступностью и требует активации в печени. Диеногест также фармакологически активен (биодоступность 92-95%), однако обладает минимальным влиянием на ферменты печени – не угнетает активность ферментов СYP-450. Метаболиты дроспиренона (биодоступность 76-85%) формируются без участия ферментов СYP-450 [5, 6, 7, 15, 17, 18].

С целью прогнозирования, профилактики и коррекции нежелательных эффектов лекарственных эстрогенов и гестагенов (табл. 1) Караченцев А.Н. (2004) предлагает как наиболее значимые, учитывать следующие факторы [17]: - широкий спектр патологии гепатобилиарной системы у женщин, распространенность и выраженность которой с возрастом повышается; - центральную роль печеночного метаболизма не только в фармакокинетике, но и в реализации фармакодинамических параметров (включая токсическое действие) эстрогенов и гестагенов; - детерминированность индивидуальным состоянием гепатобилиарной системы характера воздействия эстрогенов и гестагенов на обменные процессы, гемостаз и фибринолиз, иммунитет, гомеостаз в целом; - взаимоизменение характера биологической и фармакологической активности многих ксенобиотиков (включая лекарственные средства), подвергающихся биотрансформации в печени, в условиях одновременного приема эстрогенов и гестагенов; - нескоррегированные нежелательные эффекты эстрогенов и гестагенов, направленные на гепатобилиарную систему, могут провоцировать развитие патологии желудочно-кишечного тракта, реактивного панкреатита и сахарного диабета, нарушение липидного обмена и возникновение атеросклероза, нарушение гемокоагуляции и появление веноокклюзионных реакций, развитие дерматитов и дерматозов, почечной недостаточности и даже могут инициировать возникновение опухолевой патологии печени.

Таблица 1

Нежелательные эффекты лекарственных эстрогенов и гестагенов, направленных на гепатобилиарную систему [20]

Лекарственные эстрогены и гестагены	Нежелательные эффекты, направленные на гепатобилиарную систему
Натуральные эстрогены	Холестатическая желтуха, холестатический гепатит, токсический гепатит, желчнокаменная болезнь, камни желчного пузыря.
Синтетические и полусинтетические эстрогены	Стеатогепатит, канальцевый холестаз, холестатическая желтуха, холецистит, желчно-каменная болезнь, камни желчного пузыря, пелиоз.
Прогестагены производные прогестерона (антиандрогены)	Гепатомегалия, холестатический гепатит и гепатоз, желтуха, калькулезный холецистит, печеночная недостаточность
Прогестагены производные 19-нортестостерона	Канальцевый холестаз, холестатический гепатоз, холестатическая желтуха, холецистит, пелиоз.

Ингибирование активности «заинтересованных» изоферментов СYP-450, может существенным образом нарушать печеночный метаболизм эстрогенов и гестагенов, приводя к резкому возрастанию их концентрации в крови и усилению нежелательных эффектов, направленных на органы-мишени. При этом также повышается риск гепатотоксичности и холестаза. Угнетение активности микросомальной системы печени и СYP-450 могут вызывать как пищеварительные агенты (сок грейпфрута), так и лекарственные препараты: блокаторы H₂-рецепторов (ранитидин), фторхинолоны (ципрофлоксацин), противогрибковые препараты (клотримазол, кетоконазол, миконазол, итраконазол), метронидазол, макролиды (эритромицин, кларитромицин) и пр. [17]. Причем различные гестагены неодинаково изменяют активность системы СYP-450; так, если диеногест не вызывает ингибирования СYP-450, то гестоден индуцирует прямую инактивацию изофермента СYP3A4 [17, 21, 26].

Указанная особенность должна учитываться при комбинированном назначении эстрогенов и гестагенов с индукторами печеночного метаболизма: барбитуратами (фенобарбитал), противосудорожными лекарственными средствами (карбамазепин, фенитоин), производными пиразолона (фенилбутазон), рифампицином, гризеофульвином и пр. [1, 4, 13, 17]. Антибиотики широкого спектра (пенициллины, тетрациклины и пр.), изменяя сапрофитный микробный гомеостаз в кишечнике, приводят к снижению экстрагепатической (кишечной) фазы метаболизма энтерально вводимых эстрогенов и гестагенов, т.е. усиливают их нагрузку на печеночные ферментные системы, повышая вероятность токсического действия на гепатобилиарную систему [14, 17].

КОК снижают синтез желчных кислот и увеличивают коэффициент насыщенности желчи со снижением растворимости желчных кислот, что может у предрасположенных женщин способствовать камнеобразованию в желчном пузыре [13, 29].

В свою очередь, прием КОК, андрогенов, антиэстрогенов (тамоксифен), антигонадотропинов (даназол) может приводить к развитию пелиоза с последующим развитием

перисинусоидального фиброза. Сладж-синдром, обусловленный, с одной стороны, нарушением транспорта желчных кислот в печени, с другой – экскрецией липидов желчью, наиболее часто развивается при применении цефалоспоринов (цефтриаксона и цефтазидама) [12, 13, 30].

Диагностика лекарственных повреждений печени, особенно у беременных женщин, представляет достаточно трудную задачу. Подозрение на гепатотоксическую реакцию может возникнуть при увеличении в сыворотке крови трансаминаз (преимущественно АЛТ) в 3-4 и более раз, появление желтухи, кожного зуда [36]. Алгоритм диагностики лекарственных повреждений печени предусматривает в первую очередь исключение целого ряда острых и хронических заболеваний печени различной этиологии (вирусной, аутоиммунной, алкогольной и т.д.), которое основывается на проведении следующих клинико-лабораторных тестов [36]: 1. HBsAg, anti-HCV, anti-HAV-IgM, TTV DNA в сыворотке крови – исключение вирусных гепатитов; 2. ANA, антитела к гладкой мускулатуре, SMA, LKM-1, LKM-2, AMA M2, IgG – исключение аутоиммунных гепатитов, первичного билиарного цирроза; 3. Алкогольный анамнез, в сыворотке крови активность АСТ/АЛТ > 2, повышение гаммаглутамилтранспептидазы, IgA – исключение алкогольной болезни печени; 4. Концентрация в сыворотке крови меди, церулоплазмينا, железа, α 1-антитрипсина – исключение наследственных заболеваний; 5. Ультразвуковое исследование печени, компьютерная томография, магнитнорезонансная томография, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография – исключение опухолевых, сосудистых повреждений печени, заболеваний желчевыводящих путей и поджелудочной железы.

Следовательно, только при условии исключения всех других причин возникновения повреждений печени, можно думать про развитие медикаментозной гепатотоксической реакции [34].

В зависимости от характера изменения аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) и их соотношения с клинической точки зрения выделяют цитолитический, холестатический или смешанный варианты медикаментозных повреждений печени [12, 22, 26, 32] (табл. 2).

Таблица 2

Основные типы медикаментозных повреждений печени

Тип поражения	АЛТ	ЩФ	Соотношение АЛТ/ЩФ
Гепатоцеллюлярный	>2	норма	Высокое (>5)
Холестатический	норма	>2	Низкое (<2)
Смешанный	>2	>2	2-5

Первым правилом в ведении пациентов с диагностированными медикаментозными поражениями печени является отмена препарата, который ее вызвал. Далее предусматривается проведение медикаментозной коррекции в зависимости от диагностированного типа лекарственной гепатотоксической реакции [11, 36].

Профилактика нежелательных эффектов при назначении гормональной терапии основывается на выявлении у пациенток индивидуальных противопоказаний к препаратам, персонализированном прогнозировании возможных нежелательных эффектов, предварительном лабораторно-инструментальном обследовании пациенток, сведении к минимуму назначаемых одновременно гепатотропных и гепатотоксических ксенобиотиков. По возможности целесообразно преимущество отдавать использованию парентеральных (вагинальных и трансдермальных) путей введения эстрогенов и гестагенов. Диетотерапия (ограничение острой, жирной и мясной пищи), подогретые минеральные воды с низкой минерализацией, другие немедикаментозные воздействия уменьшают неблагоприятное влияние гормональной терапии на гепатобилиарную систему. Включение моно- и комбинированных фитопрепаратов с желчегонной активностью (бессмертник, барбарис, кукурузные рыльца, тысячелистник, мята перечная, артишок, ЛИВ-52 и др.), корректоров печеночного метаболизма (инозин, метионин, липоевая кислота и др.) также позволяет оптимизировать показатели гепатоцеллюлярных нежелательных эффектов эстрогенов и гестагенов [31, 37, 40] (табл. 3).

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) являются признанными препаратами, применяемыми для профилактики и лечения медикаментозных поражений печени преимущественно цитолитического и смешанного типа [29, 32, 38]. ЭФЛ представляют собой комплекс экзогенных фосфолипидов, функциональное значение которых основывается на их амфифильных свойствах, позволяющих регулировать проницаемость клеточной оболочки. Они улучшают функцию мембран, в частности ионный обмен, процесс внутриклеточного дыхания, биологического окисления, влияют на связывание ферментов внутриклеточного дыхания в митохондриях, а также на процесс окислительного фосфорилирования в энергетическом обмене клеток. Благодаря своим фармакологическим свойствам

ЭФЛ, способствует регенерации клеточных мембран, реактивирует нарушенные мембраносвязанные ферментные системы и рецепторы. В свою очередь, фосфатидилхолин является источником холина – важнейшего вещества в формировании центральной нервной системы плода в период его внутриутробного развития [3, 15]. ЭФЛ рекомендуется применять для улучшения функции плаценты у женщин с угрозой прерывания беременности [1, 2, 29, 30], при ранних токсикозах беременных [3, 8, 14, 31], преэклампсии [3, 6, 8, 23, 30], задержке внутриутробного развития плода [1, 27, 28], сахарном диабете [31], антифосфолипидном синдроме [37], анемии беременных [25]. Гиполипидемические свойства препарата Т.Ф. Татарчук и Т.В. Шевчук (2006) рассматривают как важный компонент при лечении метаболических расстройств у пациенток старшего возраста с нейроэндокринной патологией [34].

Таблица 3

Рекомендуемые лекарственные средства для коррекции нежелательных эффектов эстроген-гестагенной гормональной терапии, направленных на гепатобилиарную систему [20]

Действующее вещество	Основные фармакодинамические эффекты	Торговые названия препаратов	Режим дозирования
Гепатопротекторы			
Силимарин, силибинин, силибор, плоды расторопши пятнистой	Гепатопротективный, дезинтоксикационный, регенерирующий, антиоксидантный, стабилизация мембран гепатоцитов, нормализация печеночных биохимических показателей	Карсил, силегон, лепротек, легалон, гепабене, сибектан, сиромин	До 0,42 г/сут (в 2-3 приема), до еды, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды
Урсодезоксихолевая кислота	Гепатопротективный, иммуномодулирующий, противовоспалительный, стабилизация мембран гепатоцитов, индукция холереза, уменьшение холестеринемии, растворение холестериновых желчных камней, нормализация печеночных биохимических показателей	Урсофальк, урсосан	10-15 мг/кг/сут (в 1-2 приема), не разжевывая; суточная доза принимается вечером (перед сном) или делится на 2(3) приема
S-адметионин	Гепатопротективный, дезинтоксикационный, регенерирующий, антиоксидантный, нейропротективный, антихолестатический, антидепрессантный, тонизирующий, нормализация печеночных биохимических показателей	Гептрал	0,8 г/сут (в 2 приема), утром и в обед, за 20-30 мин. до еды, не разжевывая (начинать с в/в введения с переходом на прием per os)
Эссенциальные фосфолипиды	Гепатопротективный, дезинтоксикационный, регенерирующий, антиоксидантный, стабилизация структуры гепатоцитов, нормализация липидного и белкового обмена и печеночных биохимических показателей	Эссенциале Н, энерлив, липостабил	1,8 г/сут (в 2-3 приема), за 20-30 минут до еды, запивая небольшим количеством воды (начинать с в/в введения, разводить кровью пациентки)

Во время продолжительного и массивного медикаментозного лечения всегда встает задача максимально уменьшить медикаментозную агрессию на организм женщины, предупредить возможные побочные эффекты антивирусных, трихомонацидных, бактериоцидных и антимикотических препаратов, ограничить их нежелательное влияние на органы и системы [26, 32]. В схему комплексного лечения воспалительных заболеваний органов малого таза традиционно включаются препараты для коррекции дисбактериоза и диспептических явлений, а также лекарственные средства, обладающие гепатопротекторными, антиоксидантными и детоксикационными свойствами [5, 12, 24].

В гинекологической практике широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты (комплексное лечение воспалительных заболеваний органов малого таза, эндометриоза, дисменореи и др.) [4, 19, 20, 33], которые, способствуя повреждению митохондрий, индукции холестаза, образованию активных метаболитов и угнетению активности циклооксигеназы, приводят к прямому гепатотоксическому действию, нарушению микроциркуляции и развитию тканевой гипоксии [38, 39].

Заключение

Таким образом, особенности патогенеза и клинико-лабораторных проявлений функционального нарушения печени у беременных с ранними гестозами и преэклампсией, а

также профилактика нежелательных эффектов лекарственных препаратов при лечении гинекологической патологии требуют назначения терапии, направленной на восстановление целостности мембран гепатоцитов, метаболической и детоксикационной функции печени.

Список литературы

1. Арджанова О. Н. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение / О. Н. Арджанова, Н. Г. Кошелева, Т.Г.Ковалева [и др.] // Учебное пособие. – СПб. – 2002. – 31 с.
2. Агаджанова А. А. Современные методы терапии больных с привычным невынашиванием беременности / А.А. Агаджанова // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т.11. – №1 (173). – С. 3 – 6.
3. Анохіна Г. А. Есенціальні фосфоліпіди, їх біологічна роль, застосування при захворюваннях гепатобіліарної системи та супутній патології / Г. А. Анохіна, В.В. Марченко, І.Я Лопух // Методичні рекомендації. – К. – 2008.-30 с.
4. Бороян Р. Г. Клиническая фармакология для акушеров-гинекологов / Р.Г. Бороян // М.: Медицинское информационное агентство. – 1999. – 224 с.
5. Боровикова Е. И. Комплексная терапия хламидийной инфекции в акушерстве и гинекологии / Е.И. Боровикова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 90-93.
6. Борис О. М. Роль гепатопротекторів у складі комплексного лікування фетоплацентарної недостатності у вагітних із преєклампсією та ураженням гепатобіліарної системи / О.М. Борис, О.Я. Тупіс, І.О.Гак [та ін.] // Здоровье женщины. – 2009. – №6 (42). – С. 79-84.
7. Вовк И. Б. Влияние свойств прогестинов на клинические характеристики эстроген-гестагенных комбинаций / И.Б. Вовк // Здоровье женщины. – 2004. – №2. – С.90 – 93.
8. Венцовский Б. М. Гестозы / Б.М. Венцовский, В.Н. Запорожан, А.Я. Сенчук [и др.] // – М.:МИА. – 2005. – 310 с.
9. Венцовський Б. М. Пероральні гормональні контрацептиви. Клінічне керівництво // Б.М. Венцовський, І.Б. Вовк, Л.І. Воробйова [та ін.] // Міждисциплінарний консенсус. – Київ. – 2007. – 36 с.
10. Губергриц Н. Б. Внутрпеченочный холестаза. Этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение / Н. Б. Губергриц // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – №2(12). – С. 12 – 18.
11. Герок В. Заболевания печени и желчевывделительной системы / В. Герок, Хуберт Е. Блюм // – М.: МЕДпресс-информ, - 2009. – 200 с.
12. Дубоссарская З. М. Оптимизация заместительной гормонотерапии у больных с патологией гепатобилиарной системы / З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – №2. – С. 92 – 96.
13. Дубоссарская З. М. Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты) / З. М. Дубоссарская, Ю. А. Дубоссарская // Днепрпетровск. – Лири ЛТД. – 2008. – 414 с.
14. Игнатко И. В. Патогенез, диагностика и терапия раннего токсикоза беременных / И.В. Игнатко, А.И. Давыдов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – №4, Т.5. – С. 1 – 7.
15. Игнатко И. В. Профилактика репродуктивных потерь и плацентарной недостаточности у беременных с ранним токсикозом / И. В. Игнатко, Г. Г. Гониянц // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – № 6, Т.7. – С. 2 – 7.
16. Игнатова Т. М. Заболевания печени у беременных / Т.М. Игнатова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2009. – Т. 2. – С. 88-93.
17. Караченцев А. Н. Гепатобилиарная система как мишень нежелательных эффектов лекарственных эстрогенов и гестагенов / А. Н. Караченцев // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – №6. – С. 20 – 25.
18. Кузнецов И. В. Заместительная гормональная терапия. Влияние препаратов половых стероидных гормонов на углеводный и липидный обмен / И. В. Кузнецов // Consilium medicum. – 2005. – Т.7, №9. – С. 15 – 16.
19. Кулаков В. И. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. Руководство для практикующих врач / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, П.Р. Абакарова [и др.] // – М.: Литтера, - 2005. –1152 с.
20. Коханевич Е. В. Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и репродуктологии / Е. В.Коханевич // – М.: Триада – X, - 2006. – 380 с.
21. Кахраманова В. А.Функциональные изменения печени у женщин, перенесших гестоз: клинко-лабораторное обоснование выбора метода коррекции / В. А. Кахраманова, А. М. Торчинов, И. В. Маев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 43 – 47.
22. Калинин А.В. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: руководство для врачей / А.В. Калинин, А.Ф. Логинова, А.И. Хазанова // – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, - 2013. – 848 с.
23. Лихачев В. К. Поздний гестоз. Диагностика нарушений, влияние на течение беременности, патогенетическое лечение / В. К. Лихачев // – Полтава: Соломия, - 2000. – 104 с.
24. Лихачев В. К. Практическая гинекология / В.К. Лихачев // – М.: МИА, - 2007. – 663 с.
25. Наказ МОЗ України № 582 від 15. 12. 2003 р. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги. – Київ, - 2003. – 162 с.
26. Подымова С. Д. Болезни печени / С. Д. Подымова // М.: Медицина, - 2005. – 767 с.
27. Примак А. В. Метаболизм эстрогенов у женщин (общие представления и клиническая практика) / А. В. Примак // Эстетическая медицина. – 2006. – №2. – С. 208 – 214.
28. Резниченко Г. І. Корекція порушень фосфоліпідного обміну при внутрішньоутробній гіпотрофії плода – шлях до зменшення захворюваності новонароджених / Г.І. Резниченко, Ю.Г. Резниченко // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2006. – №2.
29. Романенко Т. Г. Гепатопротектор эссенциале форте Н в профилактике плацентарной недостаточности у женщин с невынашиванием беременности / Т.Г. Романенко // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – №5. – С. 98 – 100.
30. Романенко Т. Г. Профилактика преэклампсии у беременных с патологией печени // Т.Г. Романенко, Г.Н.Жалоба, О.В. Морозова // Здоровье женщины. – 2009. – №3. – С. 74 – 78.
31. Сидельникова В. М. Эндокринология беременности в норме и патологии / В.М. Сидельникова // – М.: МЕДпресс-информ. – 2009. – 251 с.
32. Скрыпник И. Н Эссенциальные фосфолипиды в лечении и профилактике медикаментозных поражений печени / И. Н. Скрыпник // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – №4. – С. 22 – 30.

33. Татарчук Т. Ф. Эндокринная гинекология (клинические очерки) / Т.Ф. Татарчук, Я.П. Сольский // - Ч.1. - К., - 2003. - 299 с.
34. Татарчук Т. Ф. Функциональные заболевания печени в практике гинеколога / Т. Ф. Татарчук, Т.В. Шевчук // Здоровье женщины. - 2006. - №3 (27). - С.250 - 260.
35. Харченко Н.В. Гастроэнтерология / Н.В. Харченко, О.Я. Бабака // - К.: Друкар, - 2007. - 720 с.
36. Хомерики С. Г. Лекарственные поражения печени: учебное пособие для врачей / С.Г. Хомерики, Н.М. Хомерики // - М.: Форте Принт, - 2012, 40 с.
37. Чайка В. К. Антифосфолипидный синдром в акушерстве, гинекологии и перинатологии / В.К. Чайка, Т.Н. Демина, Э.Б. Яковлева [и др.] // Методические рекомендации. - Донецк. - 2000. - 19 с.
38. Harish K. Prospective evaluation of abnormal liver function tests in pregnancy / K. Harish ., R. Nitha, R. Harikumar [et al.] // Trop. Gastroenterol. - 2005. - №26 (4). - P. 188-193.
39. Hay J. E. Liver disease in pregnancy / J.E. Hay // Hepatology. - 2008. - N 47(3). - P. 1067-1076.
40. Wilson R. K Wernicke's encephalopathy: beyond alcoholism / R. K Wilson, R. W. Kuncl // Corse. Nat. Clin. Pract. Neurol. - 2006. - № 2 (1). - С. 54 - 58.

Реферати

МЕДИКАМЕНТОЗНІ УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ ПРИ ЛІКУВАННІ ПОРУШЕНЬ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ У ЖІНОК

Маслова Г. С.

У статті наведені сучасні дані про провідні патогенетичні механізми виникнення медикаментозних уражень печінки на фоні лікування репродуктивної функції печінки у жінок. Описані основні шляхи метаболізму естроген- і гестагенвмісних препаратів із порівняльною характеристикою можливих гепатотоксичних реакцій окремих лікарських засобів. Використання естрогенів, гестагенів та їх комбінації, в тому числі і оральних контрацептивів, у пацієнок групи ризику може приводити до виникнення внутрішньо печінкового та зовнішньо печінкового холестазу, сприяє формуванню та прогресуванню жовчечкам'яної хвороби, дещо рідше викликати розвиток стеатозу і стеатогепатиту, пеліозу. Відмічено, що медикаментозні ураження печінки з патогенетичної точки зору можуть проходити з перевагою синдрому холестазу, цитолізу або за змішаним типом. Наведений алгоритм діагностики гепатотоксичних реакцій та підходи до і підходи к медикаментозної корекції з урахуванням типу пошкодження гепатоцитів.

Ключові слова: медикаментозні ураження печінки, естрогени, гестагени, вагітність, гепатопротектори.

Стаття надійшла 11.06.2015 р.

DRUG DAMAGE TO THE LIVER TREATMENT OF REPRODUCTIVE FUNCTION IN WOMEN

Maslova G. S.

In the article the modern data about leading pathogenetic mechanisms of drug liver lesions during treatment of liver reproductive function in women. The basic ways estrogen- metabolism of drugs and gestagen- metabolism of drugs and comparative characteristics of potential hepatotoxic reactions of certain medicines. Using estrogens, progestogens and combinations thereof, including oral contraceptives, in patients at risk could rise to hepatic internally and externally hepatic cholestasis, and promote the progression of cholelithiasis, more rarely cause steatosis and steatohepatitis development, peliozu. It is noted that drug liver damage from pathogenic point of view can take advantage of the syndrome of cholestasis, cytolysis or mixed type. The algorithm hepatotoxic reactions and diagnostic approaches and approaches for pharmacological therapy, taking into account the type of damage to hepatocytes.

Key words: drug liver damage, estrogens, progestins, pregnancy, hepatoprotectors.

УДК 575.191+371.7

В. М. Поморайбо, А. В. Петрушов

Полтавський національний педагогічний університет і м. В.Г. Короленка, м. Полтава

ГЕНЕТИЧНІ КОМУНІКАЦІЇ В СИСТЕМІ «ПАРАЗИТ – ЖИВИТЕЛЬ»

Генетичні комунікації (горизонтальне, або латеральне перенесення генів) між різними, навіть чужорідними організмами є загальнобіологічним явищем і джерелом швидкої та масової мінливості організмів без мутацій та рекомбінацій. Вони здійснюються за допомогою векторів (вірусів, плазмід та мобільних генетичних елементів), за умови тісного фізичного контакту (копуляції, кон'югації, симбіозу, паразитизму, трансплантації), а також за допомогою паразитів-кур'єрів. В системі «паразит – живитель» генетичні комунікації відбуваються в обох напрямках. Подальше їх вивчення дозволить краще зрозуміти процеси геномної коєволюції та паразитарної епідеміології.

Ключові слова: генетичні комунікації, горизонтальне перенесення генів, паразит, живитель, вектори, фізичний контакт, коєволюція, паразитарна епідеміологія.

Передача організмом своїх генів іншому організмові, який не є його потомком, у науковому обігу звичайно називається горизонтальним перенесенням генів (horizontal gene transfer), або бічним перенесенням генів (lateral gene transfer). Вираз «генетичні комунікації» нами вжито в значенні обміну генетичною інформацією, бо він точніше відображує явище взаємного обміну генів, яке має місце в системах «паразит – живитель». Цим терміном користуються також деякі автори, описуючи обмін генетичним матеріалом у випадку паразитизму, симбіозу та коменсалізму [88]. Горизонтальне перенесення генів (ГПГ) вперше було виявлено в середині минулого століття групою японських генетиків у вигляді передачі резистентності до антибіотиків