

Обзоры литературы

© НОВРУЗОВА Д.Р., СОСНОВА Е.А., 2018
УДК 618.3.-02:615.2/31-07:618.26

Новрузова Д.Р., Соснова Е.А.

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ И НА ФОНЕ ПРИЁМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва

Для корреспонденции: Новрузова Деляра Рафаэловна, аспирант каф. акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва, e-mail: delchonok@icloud.com

В обзоре приведены сведения о клинико-физиологических особенностях функционирования гепатобилиарной системы у женщин во время нормально протекающей беременности. Проанализированы причины и величина изменений отдельных биохимических показателей крови у беременных. Представлен также анализ различных патологий печени у беременных женщин, связанных с приёмом часто назначаемых лекарственных препаратов.

Ключевые слова: печень; печёночные пробы; беременность; изменения функции печени; гепатобилиарная система; лекарственные поражения печени; гепатотоксичность.

Для цитирования: Новрузова Д.Р., Соснова Е.А. Особенности состояния гепатобилиарной системы при физиологическом течении беременности и на фоне приёма лекарственных препаратов. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва.* 2018; 5(2): 60-64. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-2-60-64>

Novruzova D.R., Sosnova E.A.

PECULIARITIES OF THE STATE OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM IN THE PHYSIOLOGICAL COURSE OF PREGNANCY AND AGAINST THE BACKGROUND OF DRUG ADMINISTRATION

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

The review provides information on the clinical and physiological features of the functioning of the hepatobiliary system in women during a normally developing pregnancy. The causes and magnitude of changes in specific blood biochemical indices in pregnant women are analyzed. An analysis of various liver pathologies in pregnant women associated with the administration of frequently prescribed medications is also presented.

Keywords: liver; hepatic tests; pregnancy; changes in liver function; hepatobiliary system; drug liver damage; hepatotoxicity.

For citation: Novruzova D.R., Sosnova E.A. Peculiarities of the state of the hepatobiliary system in the physiological course of pregnancy and against the background of drug administration. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal.* 2018; 5(2): 60-64. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-2-60-64>

For correspondence: Delyara R. Novruzova, MD, post-graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1 of the Medical Faculty of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation; e-mail: delchonok@icloud.com

Information about author:

Novruzova D.R., <https://orcid.org/0000-0003-3775-8563>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 19.02.2018
Accepted 21.02.2018

Важнейшей проблемой современного акушерства является предупреждение тяжёлых осложнений беременности, родов, заболеваемости и смертности новорождённых. Нарушение функции печени во время беременности является важной медицинской проблемой, так как в последнее время отмечается рост акушерской и перинатальной патологии, обусловленной гепатоцеллюлярной недостаточностью. Патология гепатобилиарной системы встречается у женщин в 4,7 раза чаще, чем

у мужчин, что ведёт к увеличению числа беременных с заболеваниями печени [1, 2]. Вышесказанное предопределяет актуальность изучения особенностей клиники и диагностики нарушений функции печени у беременных.

Основными клеточными элементами печени являются эпителиальные клетки — гепатоциты, которые расположены в дольках так, что один полюс их обращён к кровеносным сосудам, а другой к жёлчным канальцам. Функции гепатоцитов в печени многооб-

разны. Железа представляет собой центральный орган химического гомеостаза организма, где создаётся единый обменный и энергетический пул для метаболизма различных веществ. К основным функциям печени относятся обмен белков, углеводов, липидов, ферментов и витаминов [3]. Печень реализует и барьерную функцию, обезвреживая токсичные вещества, поступающие в кровь из кишечника (индол, фенол, скатол). При дезаминировании аминокислот, нуклеотидов и других промежуточных продуктов белкового обмена в печени образуется высокотоксичное соединение — аммиак [4]. Инактивация аммиака осуществляется в ходе синтеза мочевины, выделяемой в последующем почками. Физиологическая активность печени также взаимосвязана с метаболизмом белково-пептидных и стероидных гормонов, синтезируемых из производных аминокислот. В эмбриональном периоде печени свойственна функция кроветворения [5, 6]. Печень также выполняет функцию депо крови, участвует в разрушении эритроцитов, биохимических трансформациях с образованием жёлчных пигментов. Печень участвует и в иммунных реакциях организма, что требует более детального изучения проблемы [7].

Важным фактором, осложняющим деятельность печени при беременности, является изменение её анатомо-топографического расположения. Если на протяжении первых месяцев беременности расположение органов в брюшной полости значимо не меняется, то в III триместре увеличенная матка смещает печень вверх и вправо, она становится более полнокровной и объёмной. В то же время значительно уменьшается экскурсия диафрагмы, что приводит к нарушению оттока крови и затруднению опорожнения жёлчного пузыря [8]. Как указывалось выше, основными функциями печени являются образование желчи, обезвреживание токсинов, участие в белковом, углеводном и жировом обмене, утилизация продуктов распада гемоглобина путём преобразования его в жёлчные пигменты, кроветворение у плода во время беременности, синтез факторов свёртываемости крови, разрушение и утилизация избытка гормонов, витаминов и других биологически активных веществ [9].

Благодаря работе печени осуществляется метаболизм углеводов, липидов и аминокислот, а также обезвреживание токсичных веществ эндогенной и экзогенной природы. Поддержание оптимального уровня глюкозы за счёт гликогенолиза и глюконеогенеза, синтез альбумина, мочевины, факторов свёртывания крови, антитромбина III, протеинов C и S также осуществляется в гепатоцитах [2]. Во время беременности отмечается значительное снижение запасов гликогена, что обусловлено интенсивным переходом глюкозы от организма матери к плоду. Усиление процессов гликолиза не сопровождается гипергликемией, поэтому у здоровых беременных характер гликемических кривых существенно не изменяется. Однако изменяется интенсивность липидного обмена, что проявляется развитием липемии, увеличением содержания в крови холесте-

рина и эфиров холестерина, что указывает на повышение синтетической функции печени [10].

При физиологическом течении беременности изменяется и белковообразовательная функция печени, что направлено прежде всего на обеспечение растущего плода необходимым количеством аминокислот, из которых он синтезирует собственные белки. В начале беременности содержание общего белка в крови беременных находится в пределах нормальных величин, характерных для небеременных женщин. Однако со второй половины беременности концентрация общего белка в плазме крови начинает несколько снижаться. Выраженные сдвиги наблюдаются и в белковых фракциях крови, а именно снижение концентрации альбуминов и повышение уровня глобулинов [11]. Это, по-видимому, обусловлено повышенным выходом мелкодисперсных альбуминов через стенки капилляров в ткани матери, а также усилением их расхода растущим организмом плода.

Во время беременности функция печени может значительно меняться. Это нередко осложняет своевременную диагностику заболеваний, связанных с дисфункцией печени. При физиологической беременности наблюдается ряд изменений, главным образом лабораторных показателей, которые необходимо учитывать при оценке патологических состояний печени [12]. Большая часть изменений обусловлена действием эстрогена и прогестерона, которые оказывают значительное влияние на организм во время беременности. Повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и церулоплазмينا обусловлено синтезом данных ферментов в плаценте [13]. Кроме того, увеличение объёма циркулирующей крови и простой эффект разведения обуславливают снижение уровней общего белка и альбумина.

Все вышеперечисленные отклонения имеют наибольшую выраженность в III триместре беременности, однако уровень билирубина, γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), сывороточных аминотрансфераз (АСТ, АЛТ) в норме не повышается. Специфических гистологических изменений в печени при физиологически протекающей беременности также не происходит [14]. Возросшее содержание эстрогенов во время беременности усиливает синтез печенью ряда веществ, включая прокоагулянты, жирные кислоты и предшественники стероидов, повышается активность окислительного пути с участием цитохрома P450. Среди прокоагулянтов особенно сильно возрастает в III триместре беременности концентрация фибриногена, факторов VII, VIII, IX и X [15]. Высокие концентрации факторов свёртывания крови предотвращают интенсивную кровопотерю в родах, однако эти изменения повышают риск тромбозных осложнений как при самой беременности, так и в послеродовом периоде.

Нормально протекающая беременность не сопровождается нарушением функционального состояния печени. Вместе с тем при беременности мобилизуются функциональные резервы печени для детоксикации

продуктов жизнедеятельности плода и обеспечения его пластическим материалом. Существенно увеличивается продукция многих гормонов стероидной природы, особенно эстрогенов и прогестерона [16]. Дезинтоксикационная функция печени во время беременности может быть несколько снижена. Пигментный обмен при беременности существенно не изменяется, лишь в конце беременности содержание билирубина в сыворотке крови несколько повышается, что указывает на усиление процесса гемолиза в организме беременных. Отклонения отдельных показателей от нормы следует рассматривать как выражение повышенной метаболической активности и адаптации организма беременной [7].

При биохимическом исследовании крови отмечается отклонение от нормы ряда параметров, что может имитировать заболевание печени (см. таблицу). Эти изменения требуют правильной оценки и при выявлении отклонений — совместного наблюдения пациентки гастроэнтерологами, акушерами-гинекологами и анестезиологами-реаниматологами [17, 18].

Таким образом, увеличение во время беременности концентраций аминотрансфераз, прямого или общего билирубина, жёлчных кислот в сыворотке крови более чем в 1,5–2 раза может свидетельствовать о патологических процессах в организме и требует дальнейшего изучения и обследования. С другой стороны, незначительная гипоальбуминемия и повышение щелочной фосфатазы в сыворотке крови могут быть нормальными компонентами беременности и не указывать на наличие заболевания печени [19].

Всё вышеизложенное свидетельствует о том, что у пациенток с физиологически протекающей беременностью необходимо учитывать изменения функции печени на протяжении всего срока гестации. Приведённые литературные данные иллюстрируют особенности функционирования гепатоцитов при воздействии различных провоцирующих факторов, а следовательно, необходима разработка дифференцированной тактики

ведения пациенток с нарушениями функции печени различного генеза.

Не менее важной проблемой, с которой сталкиваются врачи в своей практической деятельности, являются лекарственные поражения печени (ЛПП). Особенно актуальна эта проблема для беременных, поскольку применение лекарственных препаратов во время беременности, в том числе многокомпонентных схем лечения, стало рутинной практикой. Следуя различным программам, протоколам и рекомендациям, направленным на улучшение состояния беременной, плода и новорождённого, врачи подчас забывают об опасности развития ЛПП у женщины, возможного на фоне приёма любого лекарственного препарата, растительного средства или БАД. Кроме того, соответствие стереотипов профилактики и лечения большинства заболеваний при беременности некоторым отечественным рекомендациям вовсе не мешает им существенно отличаться от международных стандартов [20]. Для обозначения потенциального риска лекарственного средства (ЛС) для плода в большинстве стран применяют классификации категорий риска при беременности. Первая из них была введена в Швеции в 1978 г. (FASS), следующей стала классификация FDA (1979 г.), получившая наиболее широкое распространение в мире. На их основе в 1989 г. разработана австралийская классификация (ADEC).

Безусловно, современная медицина немыслима без применения ЛС. Прежде чем новый препарат поступит на фармацевтический рынок, он проходит ряд стадий клинических испытаний, в которых важнейшим этапом является проверка безопасности ЛС. К сожалению, наименее изученной областью клинической фармакологии является изучение влияния ЛС на течение и исходы беременности, состояние беременной, плода и новорождённого. Данные о безопасности ЛС во время беременности основаны, как правило, на результатах экспериментальных исследований, которые далеко не всегда подтверждаются в клинической практике [21].

Изменения печёночных функциональных тестов у беременных

Биохимические показатели крови	Изменение концентрации	Причина изменений
Альбумин	Снижение в 1,6 раза	Гемодилюция, снижение синтеза в печени
Антитромбин III	Снижение	Гемодилюция, снижение синтеза в печени
Триглицериды	Увеличение в 3 раза	Увеличение потока свободных жирных кислот в печень
Холестерин	Увеличение в 1,6 раза	Увеличение потока свободных жирных кислот в печень
Фибриноген	Увеличение в 1,5 раза	Увеличение синтеза в печени
α_1 -, α_2 -, β -глобулины	Увеличение в 1,6 раза	Увеличение синтеза в печени
Жёлчные кислоты	Увеличение в 2 раза	Нарушение транспорта в печени и/или билиарной секреции
Щелочная фосфатаза	Увеличение в 2–4 раза	Освобождение плацентарной фракции энзимов
Билирубин	Незначительное повышение	Умеренное снижение печёночного клиренса
Протромбиновое время	Не изменяется	—
Аланинаминотрансфераза	Повышение в 1,5–2 раза	Умеренное снижение печёночного клиренса
Аспаратаминотрансфераза	Повышение в 1,5–2 раза	Умеренное снижение печёночного клиренса

Не менее 80—90% женщин принимают различные ЛС во время беременности по назначению врача и без врачебного назначения [22, 23]. Применение же поливитамино-минеральных комплексов, препаратов железа, кальция и йода беременными вообще стало рутинной практикой, хотя и для них соотношение «польза—риск» для беременной и плода на сегодняшний день окончательно не установлено. В ряде случаев их приём может иметь нежелательные последствия для матери и плода [23, 24]. Следует также признать, что в мире нет средств «охраняющих» беременность, «улучшающих маточно-плодный кровоток» и ликвидирующих гипоксию плода.

В настоящее время в связи с избытком ЛС, применяемых беременными, постепенно встаёт новая проблема. Это проблема гепатотоксичности ЛС для беременной. Согласно результатам российского исследования «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных», среднее количество одновременно назначенных препаратов составило 3,8 (0—16), а в I триместре — 3,2 (0—10) [21].

Развитие ЛПП у беременных, как правило, ассоциируется с одновременным приёмом как минимум трёх ЛС (3—12 препаратов одновременно и от 4 до 32 таблеток в день), среди которых чаще всего встречаются витаминно-минеральные комплексы (Витрум пренатал форте, Элевит пронаталь, компливит), прогестерон- и эстрогенсодержащие препараты (чаще дюфастон и утрожестан), кальцеин, йодомарин, курантил, различные препараты железа, Магне В₆, актовегин, парацетамол, флебодиа, бруснивер, антибиотики (амоксиклав, азитромицин) и др.

Прямые гепатотоксические эффекты ЛС реализуются посредством цитолитического, холестатического или смешанного механизма поражения печени [25, 26]. В развитии ЛПП, связанных с токсическим действием метаболитов ЛС, имеет значение снижение активности ферментных систем гепатоцита (глутатионовой системы, активности цитохрома P450, оксидазной активности микросомальной фракции и др.) под влиянием активных метаболитов ЛС [27]. При этом нарушается детоксикационная, белковосинтетическая функции печени, повреждаются клеточные и субклеточные мембраны ввиду снижения их резистентности [27]. Идиосинкразия характеризуется индивидуальной непереносимостью ЛС вследствие иммуноопосредованных воспалительных реакций печени на ЛС либо образования высокотоксичных метаболитов ЛС в процессе биотрансформации [28, 29]. Описана возможность повторного развития ЛПП не только при назначении лекарственных средств одной группы, но и при применении не связанных по химической структуре препаратов [29]. Иммуноаллергические ЛПП проявляются гранулематозным поражением печени в сочетании с системными проявлениями (лихорадка, сыпь, эозинофилия) на фоне аллергических реакций на ЛС по типу гиперчувствительности замедленного типа [30]. В ряде случаев ЛПП может приобретать аутоиммунный ха-

рактер — так называемый аутоиммунный вариант лекарственного гепатита [30].

Лекарственная терапия может спровоцировать развитие специфической патологии печени у беременных, такой как преэклампсия, эклампсия и внутриспечёночный холестаз беременных, а также усугубить выраженность их клинических проявлений и последствий. Установлено, что потенциально фатальное осложнение, наблюдаемое у беременных, — острый жировой гепатоз беременных, в 21% случаев ассоциируется именно с приёмом ЛС [31].

Лечение беременной с ЛПП должно осуществляться совместно гастроэнтерологом/терапевтом, акушером-гинекологом и клиническим фармакологом с детальным мониторингом функций печени, почек, системы гемостаза и состояния плода. Предпочтительным способом родоразрешения беременных с ЛПП является операция кесарева сечения (с учётом высокого риска кровотечения вследствие коагулопатии) под перидуральной анестезией (с учётом гепатотоксичности анестетиков, применяемых для общей анестезии).

Лечение ЛПП должно быть продолжено у женщины и в послеродовом периоде — в родовспомогательном учреждении, а затем в амбулаторных условиях у гастроэнтеролога или терапевта. При этом следует учитывать, что в раннем послеродовом периоде в течение нескольких дней может отмечаться продолжающийся рост активности показателей печёночного цитолиза. Сведения о женщине, перенесшей ЛПП в период беременности, должны быть активно переданы в амбулаторно-поликлиническое учреждение по месту жительства. На период лечения ЛПП кормление ребёнка грудью нежелательно или противопоказано в зависимости от применяемых ЛС. Поскольку в настоящее время отсутствуют данные об отдалённых последствиях перенесённых ЛПП, в том числе во время беременности, но существует вероятность их хронизации, особенно при иммуноаллергическом механизме ЛПП, динамическое наблюдение за женщиной следует продолжить до полной нормализации показателей функционального состояния печени (чаще — активности трансаминаз). После завершения кормления ребёнка грудью целесообразно проведение комплексного обследования женщины на предмет формирования хронического лекарственного гепатита или иной хронической патологии гепатобилиарной системы, индуцированной ЛС в период беременности (аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза печени, жёлчно-каменной болезни и др.).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п. 2, 6, 8-19, 25-31 см. REFERENCES)

1. Гарбузенко Д.В. Механизмы адаптации сосудистого русла к гемодинамическим нарушениям при портальной гипертензии. *Вестник РАМН*. 2013; (1): 52-7.

3. Абдуллаев С.М. Гепатопульмональный синдром. *Клиническая гепатология*. 2007; 3 (3): 43-6.
4. Левитан Ю.Б., Рассказов Н.И., Левитан Б.Н. Изучение кожной микроциркуляции при хронических диффузных заболеваниях печени. *Врач, провизор, пациент*. 2011; (1): 6-10.
5. Булатова И.А., Щёктова А.П., Третьякова Ю.И. Дисфункция эндотелия при хронических диффузных заболеваниях печени. *Казанский медицинский журнал*. 2009; 90 (1): 46-8.
7. Скворцов В.В., Лешина О.А. Клинические синдромы в гепатологии: желтуха, цитоллиз и портальная гипертензия. *Мед. алфавит*. 2012; 2 (12): 54-8.
14. Циммерман Я. С., Михалёва Е.Н. Возможности фармакотерапии при лечении гастроэнтерологических заболеваний в период беременности. *Клин. мед.* 2015; 93 (8): 8-18.
20. Радзинский В.Е., Тотчиев Г.Ф. Полипрагмазия при лечении беременных женщин. *Фарматека*. 2011; (13): 10-1.
21. Ткачёва О.Н., Бевз А.Ю., Ушкалова Е.А., Чухарева Н.А. Первое Всероссийское фармакоэпидемиологическое исследование «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных»: основные результаты. *Акушерство и гинекология*. 2011; (4): 112-7.
22. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. *Акушерство. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
23. Ерёмкина Е.Ю. *Патология органов пищеварительной системы у беременных*. Германия: Lambert Academic Publishing; 2011.
24. Ушкалова Е.А., Ткачёва О.Н., Чухарева Н.А. Проблемы безопасности применения лекарственных средств во время беременности и кормления грудью. *Акушерство и гинекология*. 2011; (2): 4-7.
11. Akinlade K.S., Adediji I.O., Rahamon S.K., Fawole A.O., Tongo O.O. Serum copeptin and pregnancy outcome in preeclampsia. *Niger. Med. J.* 2015; 56(5): 362-8. doi: 10.4103/0300-1652.170385
12. Katz D., Beilin Y. Disorders of coagulation in pregnancy. *Br. J. Anaesth.* 2015; 115 (Suppl. 2): ii75-ii88. doi: 10.1093/bja/aev374.
13. Minami S., Shibata M., Matsuhashi T., Hiura M., Abe S., Harada M. Acute liver failure complicated with severe heart failure. *Intern. Med.* 2015; 54(19): 2443-7. doi: 10.2169/internalmedicine.54.2913.
14. Tsimmerman Ya.S., Mikhaleva E.N. Possibilities for pharmacotherapy of gastroenterological diseases during pregnancy. *Klinicheskaya meditsina*. 2015; 93(8): 8-18. (in Russian)
15. Bacak S.J., Thornburg L.L. Liver Failure in Pregnancy. *Crit. Care Clin.* 2016; 32(1): 61-72. doi: 10.1016/j.ccc.2015.08.005
16. Pařízek A., Dušková M., Vitek L., Šrámková M., Adamcová K., Šimják P. et al. The role of steroid hormones in the development of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Physiol. Res.* 2015; 64 (Suppl. 2): S203-9.
17. Biberoglu E., Kirbas A., Daglar K., Kara O., Karabulut E., Yakut H.I., Danisman N. Role of inflammation in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2016. doi: 10.1111/jog.12902.
18. Crochemore T., de Toledo Piza F.M., Silva E., Corrêa T.D. Thromboelastometry guided hemostatic therapy: an efficacious approach to manage bleeding risk in acute fatty liver of pregnancy: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2015; 9(1): 202. doi: 10.1186/s13256-015-0690-9
19. Kirbas A., Daglar K., Timur H., Biberoglu E., Inal H.A., Kara O. et al. Maternal circulating levels of irisin in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2016; 29(21): 3483-7.
20. Radzinskiy V.E., Totchiyev G.F. Polypharmacy in the treatment of pregnant women. *Farmateka*. 2011; (13): 10-1. (in Russian)
21. Tkacheva O.N., Bevs A.Yu., Ushkalova E.A., Chukhareva N.A. The first All-Russian pharmacoepidemiological study "Epidemiology of drug use in pregnant women": the main results. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011; (4): 112-7. (in Russian)
22. Aylamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinskiy V.E., Savel'yeva G.M. *Obstetrics. National leadership. [Akusherstvo. Natsional'noye rukovodstvo]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (in Russian)
23. Eremina E.Yu. *Pathology of the digestive system in pregnant women. [Patologiya organov pishchevareitel'noy sistemy u beremennykh]*. Germany: Lambert Academic Publishing; 2011. (in Russian)
24. Ushkalova E.A., Tkacheva O.N., Chukhareva N.A. *Problems of safety of use of medicines during pregnancy and lactation. [Problemy bezopasnosti primeneniya lekarstvennykh sredstv vo vremya beremennosti i kormleniya grud'yu]*. Akusherstvo i ginekologiya. 2011; (2): 4-7. (in Russian)
25. Zimmerman H.J. Drug-induced liver disease. *Clin. Liver Dis.* 2000; 4: 73-96.
26. Marschall H.U., Wagner M., Zollner G., Trauner M. Clinical hepatotoxicity. Regulation and treatment with inducers of transport and cofactors. *Molecular pharmaceutics*. 2007; 4: 895-910.
27. Buratti S., Lavine J.E. Drugs and the liver: advances in metabolism, toxicity, and therapeutics. *Curr. Opin. Pediatr.* 2002; 14: 601-7.
28. Andrade R., Lucena M., Kaplowitz N., Pachkova K. Outcome of acute idiosyncratic drug induced liver injury. *J. Hepatol.* 2006; 44: 1581-8.
29. Lucena M.I., Kaplowitz N., Hallal H. et al. Recurrent Drug-Induced Liver Injury (DILI) with different drugs in the Spanish Registry: The dilemma of the relationship to autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.* 2011; 19: 1136-42.
30. Liu Z.X., Kaplowitz N. Immune-mediated drug-induced liver disease. *Clin. Liver Dis.* 2002; 6: 467-86.
31. Bjornsson E., Jerlstad P., Bergqvist A., Olsson R. Fulminant drug-induced hepatic failure leading to death or liver transplantation in Sweden. *Scand. J. Gastroenterol.* 2005; 40: 1095-101.

REFERENCES