

Медикаментозные поражения печени во время беременности

Е.Н. Гопчук

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

Высокая частота медикаментозных поражений печени при беременности, отсутствие единых подходов к вопросам прогнозирования, стандартам диагностики и медикаментозной коррекции, а также недооценка степени риска заболевания для исхода беременности характеризуют данную проблему как в высшей степени актуальную и значимую для современного акушерства.

Любые лекарственные средства у беременной могут вызвать лекарственный гепатит, поэтому все они должны назначаться беременным только по строгим клиническим показаниям. При этом следует учитывать генетическую предрасположенность, анамнез и факторы риска развития заболевания, избегать полипрагмазии и корректировать дозы и пути введения применяемых препаратов (особенно гормональных), исходя из состояния печени. При отклонениях печеночных показателей от нормы необходим тщательный мониторинг медикаментозной терапии с ежемесячным или более частым определением уровня сывороточных трансаминаз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы и билирубина.

Тактика ведения беременных с лекарственным гепатитом требует высокой врачебной ответственности при принятии решения о пролонгировании беременности или же о ее прерывании, о возможности кормления ребенка грудью, определения вида родоразрешения, анестезиологического пособия, а также наблюдения пациентки в послеродовой период.

Ключевые слова: медикаментозные поражения печени, гепатотоксичность, холестатический гепатоз беременных, острый жировой гепатоз, HELLP-синдром, эстрогены, гестагены, сублингвальный прогестерон, парентеральный прогестерон, гепатопротекторы.

Medicated liver damage during pregnancy

Е.Н. Gopchuk

The significant frequency of drug-related liver damage during pregnancy, the lack of unified approaches to forecasting issues, the standards for diagnosis and drug correction, as well as the underestimation of the risk of disease for pregnancy outcomes characterize this problem as highly relevant and significant for modern obstetrics.

Any drugs in a pregnant woman can cause drug hepatitis, so all of them should be prescribed to pregnant women only for strict clinical indications. In this case, one should take into account the genetic predisposition, history and risk factors for the development of the disease, avoid polypharmacy and adjust the dose and route of administration of the drugs used (especially hormonal ones) based on the state of the liver. If the liver indices deviate from the norm, careful monitoring of drug therapy with a monthly or more frequent determination of the level of serum transaminases, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase and bilirubin is necessary.

The tactics of managing pregnant women with drug-induced hepatitis requires high medical responsibility when deciding whether to prolong the pregnancy or to terminate it, on the possibility of breastfeeding, determining the type of delivery, anesthetic management and managing the patient in the postpartum period.

Key words: drug-induced liver damage, hepatotoxicity, pregnant cholestatic hepatitis, acute fatty hepatitis, HELLP-syndrome, estrogens, progestogens, sublingual progesterone, parenteral progesterone, hepatoprotectors.

Медикаментозні ураження печінки під час вагітності

О.М. Гопчук

Висока частота медикаментозних уражень печінки під час вагітності, відсутність єдиних підходів до питань прогнозування, стандартів діагностики та медикаментозної корекції, а також недооцінювання ступеня ризику захворювання для результату вагітності характеризують дану проблему як надзвичайно актуальну і значущу для сучасного акушерства.

Будь-які лікарські засоби у вагітної можуть спричинити медикаментозний гепатит, тому всі вони повинні призначатися вагітним лише за суворими клінічними показаннями. При цьому слід урахувати генетичну схильність, анамнез і фактори ризику розвитку захворювання, уникати поліпрагмазії і коригувати дози і шляхи введення застосовуваних препаратів (особливо гормональних), виходячи зі стану печінки. При відхиленнях печінкових показників від норми необхідний ретельний моніторинг медикаментозної терапії зі щомісячним або більш частим визначенням рівня сироваткових трансаминаз, лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази і білірубину.

Тактика ведення вагітних з медикаментозним гепатитом вимагає високої лікарської відповідальності під час ухвалення рішення про пролонгацію вагітності або ж про її переривання, про можливість годування дитини груддю, визначення виду розродження, анестезіологічної допомоги, а також спостереження пацієнтки у післяпологовий період.

Ключові слова: медикаментозні ураження печінки, гепатотоксичність, холестатичний гепатоз вагітних, гострий жировий гепатоз, HELLP-синдром, естрогени, гестагени, сублінгвальний прогестерон, парентеральний прогестерон, гепатопротектори.

Тенденцією нинішнього часу є збільшення числа хронічних захворювань печінки во всіх індустріальних розвинутих країнах [1]. Сьогодні все частіше в своїй практичній діяльності лікарі стикаються з **лекарственными** (медикаментозними) **поражениями печени** (ЛПП). І хоча ця тема поки ще не часто зустрічається в освітніх проектах, тем не менше, вона вже стала дуже актуальною для практичного здоров'я.

За останні 10 років поширеність ЛПП в світі багаторазово зросла і в даний час зберігає стійку тенденцію до зростання [2, 3]. Во багатьох це пов'язано з ли-

бералізацією доступу населення до лікарських препаратів внаслідок появи в продажі великої кількості безрецептурних засобів, часто супроводжується агресивною рекламою при відсутності адекватної інформації про можливий побічний ефект [4, 5].

Багатообразність причин зростання поширеності медикаментозних уражень печінки в популяції не обійшло стороною і таку специфічну категорію пацієнтів, як вагітні. Ця проблема особливо актуальна в цій групі пацієнток, оскільки застосування лікарських препаратів во время вагітності, в тому числі багатокомпонентних

схем лечения, стало рутинной практикой. Следуя различным программам, протоколам и рекомендациям, направленным на улучшение состояния беременной, плода и новорожденного, врачи подчас забывают о возможности развития ЛПП у женщины, что может произойти на фоне приема любого лекарственного препарата, растительного средства или БАД [4]. Кроме того, соответствие стереотипов профилактики и лечения большинства заболеваний при беременности некоторым отечественным рекомендациям отнюдь не мешает им существенно отличаться от международных стандартов [6].

Развитию медикаментозных поражений печени у беременных способствуют многие факторы, а именно:

- проведение любой, особенно длительной и поликомпонентной, терапии во время беременности или даже до ее наступления, в том числе в связи с длительно не наступающей беременностью или процедурой экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), когда задействованы мощные гормональные схемы;
- нередко встречающаяся патология беременности – исходно существующая у женщины патология печени;
- ряд вредных привычек в анамнезе;
- физиологические изменения в организме беременной, которые в результирующей степени сопровождаются повышением функциональной нагрузки на печень;
- гипоальбуминемия вследствие увеличения объема циркулирующей крови и развития внепеченочного холестаза, который может быть функционально обусловленным беременностью или же быть билиарно опосредованным, в том числе с манифестацией во время гестации [7].

Внепеченочный холестаз в свою очередь способствует накоплению лекарственных средств и их метаболитов в организме женщины. Наблюдаемые в период беременности гормональные сдвиги способствуют нарушению сократимости желчного пузыря, застою желчи и повышению ее литогенности. Все это создает предпосылки для клинической манифестации гепатобилиарной патологии и ассоциированных с ней состояний [7].

Распространенность лекарственного гепатита у беременных растет год от года. Большинство регистрируемых случаев медикаментозных поражений печени у беременных, по данным литературы, ассоциировалось с приемом множества лекарственных препаратов, среди которых преобладали поливитаминно-минеральные комплексы, гормональные эстроген- и прогестеронсодержащие препараты, а также препараты железа и кальция [7–11].

Для большинства лекарственных эстрогенов, гестагенов и их комбинаций, широко применяемых в современной гинекологической практике, характерен высокий печеночный клиренс, то есть при пероральном применении они подвергаются активному метаболизму в печени, а затем поступают в систему кровообращения [12, 13]. Это 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 на тот факт, что все лекарственные средства (ЛС) обладают в той или иной степени гепатотоксичностью, которая напрямую зависит от уровня биотрансформации препарата в печени [14].

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 [15].

Не оспаривая необходимости назначения ЛС беременным по показаниям, хотелось бы акцентировать внимание на обязательности более строгого мониторинга побочных эффектов медикаментозной терапии у данной категории пациентов и, прежде всего, в плане развития ЛПП. Метаболизм лекарственных веществ в печени проходит в две фазы:

I фаза состоит из окислительно-восстановительных реакций, связанных с системой цитохрома СYP450, которая локализуется в эндоплазматическом ретикулуме;

II фаза представляет собой биотрансформацию метаболитов I фазы путем реакций глюкуронидации, сульфатации, а также при помощи связи с системой глутатина [14].

Длительное воздействие лекарственных веществ, в том числе эстрогенов и гестагенов, приводит к активации ферментов, участвующих в их метаболизме. Так, длительная стимуляция системы цитохрома СYP450 приводит к накоплению свободных радикалов, инициирующих процессы перекисного окисления липидов с повреждением мембран гепатоцитов, а также к истощению метаболического потенциала цитохрома СYP450. Снижение эффективности метаболизма препаратов I фазы приводит к накоплению в гепатоцитах гидрофобных ксенобиотиков, а также к увеличению нагрузки на II фазу биотрансформации поступающих в организм лекарственных веществ [3].

Традиционно в классическом акушерстве принято относить к группе атипичных гестозов три осложнения беременности:

- холестатический гепатоз беременных (внутрипеченочный холестаз беременных),
- острый жировой гепатоз (острая желтая дистрофия печени)
- и HELLP-синдром [16].

Физиология беременности такова, что при нормальном ее течении увеличиваются уровни холестерина, желчных кислот и щелочной фосфатазы (ЩФ). Причем уровень последней при беременности резко повышается за счет ее выработки плацентой и поэтому изолированно ни в коей мере не может служить маркером развития патологии печени у беременных. Нормальным остается количество в сыворотке крови билирубина и гамма-глутамилтранспептидазы.

Следует отметить, что акушерам-гинекологам необходимо помнить о пяти синдромах повреждения печени (желтуха, холестаз, цитолиз, мезенхимально-воспалительный синдром и синдром печеночной недостаточности) и понимать, какая акушерская патология соответствует каждому из этих синдромов. Чрезвычайно важным для акушерства является цитолиз (существенное увеличение уровней аланин- и аспартатамино-трансферазы, лактатдегидрогеназы), который свидетельствует о развитии HELLP-синдрома [13]. Синдром печеночной недостаточности соответствует острому жировому гепатозу, холестаз – холестатическому гепатозу беременных (ХГБ).

ХГБ – это осложнение беременности, характеризующееся нарушением функции печени, желтушной окраской кожи и слизистых оболочек, что обусловлено гипербилирубинемией, и кожным зудом, который обычно предшествует желтухе и обусловлен гиперхололецидемией. Клинически ХГБ представляет собой зуд с наличием или без желтухи, а лабораторно – наличие холецидемии и, возможно, гипербилирубинемии [4, 5, 16].

Говоря об акушерской значимости ХГБ, следует напомнить, что на первом месте среди его осложнений – преждевременные роды и послеродовые маточные кровотечения вследствие нарушения синтеза витаминов К-зависимых факторов свертывания. Важно, что холестаз беременных предрасполагает к развитию желчнокаменной болезни, следовательно, женщинам, имеющим в анамнезе это заболевание, в перспективе противопоказаны пероральные контрацептивы [17]. Частота рецидивов ХГБ при последующих беременностях достигает 50% [16]. Гиперхололецидемия может быть связана с генетическими факторами, гормональной терапией

ей (до и во время беременности), гипофункцией коры надпочечников. Генерализованный зуд, в свою очередь, связан с отложением желчных кислот в подкожной жировой клетчатке. Холестаз объясняется изменением соотношения фосфолипидов и белков в мембранах гепатоцитов с нарушением экскреции желчи и липидов. Развитию желтухи способствует функциональная недостаточность печени из-за перенесенных ранее вирусного гепатита и/или других заболеваний печени [18]. Кроме того, предполагается роль генетически повышенной чувствительности к эстрогенам (эстрогены снижают образование и выделение желчи). Установлено, что при холестазе беременных уровень конъюгированных эстрогенов в сыворотке повышен, а экскреция их с желчью и мочой снижена [17].

Не менее 80–90% женщин принимают различные ЛС во время беременности по назначению врача и без врачебного назначения [19]. Использование же поливитаминно-минеральных комплексов, препаратов железа, кальция и йода беременными вообще стало рутинной практикой, хотя и для них соотношение «польза–риск» для беременной и плода на сегодня окончательно не установлено. В ряде случаев их прием может иметь нежелательные последствия для матери и плода [20, 21].

Если о токсичном влиянии на функцию печени ряда антибиотиков врачи, как правило, хорошо помнят, то о воздействии гормонов акушеры-гинекологи почему-то знают мало. При длительном применении лекарственных средств, содержащих эстрогены и гестагены, возможно ухудшение исходно нормальных печеночных биохимических показателей, а также формирование функциональных и структурных изменений гепатобилиарной системы [13].

В связи с изменением функционирования печени и других органов и систем, гипоальбуминемией, вызванной эффектом «разведения», склонностью к развитию внутрипеченочного и непеченочного холестаза, нарушающего выведение ЛС и их метаболитов, появлением дополнительного плацентарного «круга кровообращения» у беременных заметно изменяется фармакокинетика ЛС [19, 22]. Поэтому многие, считающиеся безопасными, медикаменты могут быть потенциально опасными для беременных [23]. К сожалению, далеко не каждый врач владеет полной информацией о действии ЛС. Во многом это объясняется отсутствием у нас классификации категорий риска применения ЛС во время беременности, существующей в других странах. Но все они делают препараты по степени риска при их применении по отношению к плоду [4].

Для обозначения потенциального риска ЛС для плода в большинстве стран применяют классификации категорий риска при беременности. Первая из них была введена в Швеции в 1978 г. (FASS), следующей была классификация FDA (1979), получившая наиболее широкое распространение в мире [24]. В медицинской практике обычно используют упрощенную трактовку классификации FDA:

- A – отсутствие риска;
- B («best» – лучшие) – нет доказательств наличия риска;
- C («caution» – осторожность) – риск не исключен;
- D («dangerous» – опасные) – риск доказан;
- X – противопоказаны при беременности.

Если следом за названием препарата указано две буквы, то это свидетельствует о разном повреждающем эффекте препарата на разных сроках беременности. Начиная с 1997 г., FDA разрабатывает новые регламентации по улучшению системы определения риска при беременности. Буквенные обозначения категорий риска в инструкции по медицинскому применению ЛС заменяются более подробной текстовой информацией об их безопасности в период гестации и кормления грудью. На основании этой информации в инструкциях представлены клинические рекомендации по применению ЛС и их дозированию у беременных [25, 26].

В особую группу риска по развитию ЛПП следует отнести пациенток с ЭКО. Данная процедура подразумевает большую лекарственную, в том числе гормональную, нагрузку. Вместе с тем, как минимум, в 4,3% случаев острый лекарственный гепатит с гепатоцеллюлярным механизмом повреждения обусловлен приемом половых гормонов [27]. Роль гормональных препаратов в развитии ЛПП у беременных обусловлена еще и тем фактом, что они способствуют нарушению желчевыделения, а следовательно, задержке в печени токсичных метаболитов [20].

Поскольку печень принимает на себя основной удар, в первую очередь при пероральном приеме ЛС, особенно обладающих выраженным эффектом «первого пассажа», для уменьшения гепатотоксичности эстрогенов и гестагенов следует либо применять их в меньшей дозе, либо использовать более «щадящие» пути их введения [15].

Так, при пероральном приеме предпочтительнее сублингвальный путь введения препарата, при котором наступает быстрая его максимальная концентрация, отсутствует первичный метаболизм, что снижает нагрузку на печень, а также позволяет достичь максимальной концентрации в крови при низких дозах [28].

Парентеральный прием – это вагинальный путь введения, когда максимальная концентрация отмечается через несколько часов, но держится на достаточно высоком уровне продолжительное время (до 12 ч). При этом увеличивается биодоступность препарата (накапливаясь в матке и эндометрии, он постепенно повышает уровень прогестерона в плазме крови) [28] и уменьшается первичный метаболизм, что снижает вероятность токсического действия на гепатобилиарную систему [17, 21, 29].

Мониторинг возможных нежелательных проявлений и оценка переносимости микронизированного прогестерона в форме сублингвальных и вагинальных таблеток у пациенток с симптомами угрозы выкидыша имеет существенную доказательную базу, а полученные результаты клинических исследований свидетельствуют об отсутствии местных или системных побочных реакций [28, 30, 31]. Таким образом, неиспользование традиционного перорального пути введения при беременности позволяет избежать эффекта первого прохождения эстрогенов и гестагенов через печень и тем самым уменьшить их гепатоцеллюлярное действие [12, 17, 31, 32].

В этой связи заслуживает внимания информация, представленная белорусскими коллегами, о микронизированном прогестероне в форме желатиновых капсул, который в Республике Беларусь по инструкции к препарату 2011 г. следовало применять внутрь в дозе 400 мг каждые 6–8 ч до 36 нед беременности, то есть до 1600 мг/сут. Однако еще в 1998 г. производитель препарата распространил информационное письмо по всем странам, где использовалось данное средство. В письме, признавая, что имело место развитие холестаза у пациенток, принимавших желатиновые капсулы прогестерона перорально в течение II и III триместров беременности для предотвращения преждевременных родов, производитель предлагал изменения в инструкцию, ограничив суточную дозу 400 мг только интравагинально и срок гестации максимум 12 нед беременности [16].

В качестве иллюстрации осложнений при приеме желатиновых капсул прогестерона перорально интересен пример российских коллег об истории клинического наблюдения за больной Л., 28 лет, консультированной на сроках беременности 24–26 нед, у которой после приема препарата появилась желтуха, сопровождаемая 10–12-кратным повышением уровня АЛТ и АСТ [4]. Прогестерон был назначен с целью профилактики угрожающего аборта, но применялся не интравагинально, как было назначено и предписано инструкцией, а per os в течение 1 мес. Беременность у женщины была первой желаемой, предыдущие две беременности закончились абортами. Каких-либо жалоб пациентка не предъявляла. Был диагностирован острый лекарственный гепатит с высокой

активностью, назначено лечение метилпреднизолоном и адemetионином парентерально. Однако показатели активности трансаминаз продолжали расти, несмотря на проводимую терапию. Состояние было расценено как угрожающее по развитию острой «жировой печени» беременных и принято решение об искусственном прерывании беременности, которое было выполнено под эпидуральной анестезией. После родоразрешения потребовалось длительное стационарное и амбулаторное лечение по поводу острого лекарственного гепатита, развившегося во время беременности [4].

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 влияние ЛС на течение и исходы беременности, состояние беременной, плода и новорожденного. Данные о безопасности ЛС во время беременности основаны, как правило, на результатах экспериментальных исследований, которые далеко не всегда подтверждаются в клинической практике [21, 23].

Диагностика лекарственных повреждений печени, особенно у беременных, представляет достаточно трудную задачу. Подозрение на гепатотоксическую реакцию может возникнуть при увеличении в сыворотке крови уровней трансаминаз (преимущественно АЛТ) в 3–4 и более раз, появление желтухи, кожного зуда [14]. Алгоритм диагностики лекарственных повреждений печени предусматривает, в первую очередь, исключение целого ряда острых и хронических заболеваний печени различной этиологии (вирусной, аутоиммунной, алкогольной, наследственной и т.д.). Это должно основываться на проведении определенных клинико-лабораторных тестов, ультразвуковом исследовании печени (УЗИ), компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии (КТ и/или МРТ), эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРПХГ) для исключения опухолевых, сосудистых повреждений печени, заболеваний желчевыводящих путей и поджелудочной железы [14, 18]. Следовательно, только при условии исключения всех других причин возникновения повреждений печени можно думать о развитии медикаментозной гепатотоксической реакции [3, 7, 27, 33].

ЛПП у беременных могут иметь самую разнообразную клиническую картину, и их довольно сложно дифференцировать, поскольку требуется проведение значительного объема диагностических исследований за короткий срок [34]. К тому же часть высокоинформативных исследований, таких, как КТ, МРТ, ЭРПХГ, нежелательно проводить в период гестации. В этих случаях могут помочь общие принципы диагностики ЛПП [35], к которым прежде всего относятся тщательное изучение лекарственного анамнеза, как минимум, в течение 3 мес, и исключение иного генеза поражения печени (вирусного, аутоиммунного гепатита, наследственных гепатозов).

Выделить конкретный препарат, ответственный за ЛПП у беременной в условиях полипрагмазии, чрезвычайно сложно. Развитие ЛПП определяется многими факторами: дозой препарата, продолжительностью его приема и путем введения (для гормонотерапии), концентрацией в сыворотке крови, возрастом больных, генетическими факторами, одновременным приемом нескольких ЛС, предшествующими заболеваниями печени, нарушением функции почек, сердечно-сосудистой системы и др. [6, 12]. Для построения оптимальной тактики лечения беременной с ЛПП принципиально важным является определение основного механизма токсического действия ЛС на печень: прямого гепатотоксического, токсического действия метаболитов ЛС, идиосинкразии или иммуноаллергического [13].

В зависимости от характера изменения уровней АЛТ и ЩФ и их соотношения, с клинической точки зрения, выделяют цитолитический, холестатический или смешанный варианты медикаментозных повреждений печени [15]. В развитии ЛПП, связанных с токсическим действием метаболитов ЛС, имеет значение снижение активности ферментных систем гепатоцита (глутатионовой системы, активности цитохрома СYP450, оксидазной активности микросомальной фракции и др.) под влиянием активных метаболитов ЛС. При этом нарушается детоксикационная, белково-синтетическая функции печени, повреждаются клеточные и субклеточные мембраны ввиду снижения их резистентности [36]. Идиосинкразия характеризуется индивидуальной непереносимостью ЛС вследствие иммуноопосредованных воспалительных реакций печени на ЛС либо образования высокотоксичных метаболитов ЛС в процессе биотрансформации [27, 37].

Продемонстрирована возможность повторного развития ЛПП не только при назначении ЛС одной группы, но и при применении не связанных по химической структуре препаратов [37]. Иммуноаллергические ЛПП проявляются гранулематозным поражением печени в сочетании с системными проявлениями (лихорадка, сыпь, эозинофилия) на фоне аллергических реакций на ЛС в виде гиперчувствительности замедленного типа [27]. В ряде случаев ЛПП может приобрести аутоиммунный характер – так называемый аутоиммунный вариант лекарственного гепатита [37].

Таким образом, различие механизмов лекарственных поражений печени обуславливает многообразие клинических форм, среди которых у беременных преобладает лекарственный гепатит. Наиболее часто он представлен острым гепатитом с изолированным повышением уровня сывороточных трансаминаз, холестатическим лекарственным гепатитом и несколько реже – псевдохирургической формой острого гепатита [7].

Течение лекарственного гепатита у беременных отличается асимптомностью или его малосимптомностью с манифестацией на стадии уже выраженных нарушений функций печени. У 76% женщин ЛПП было диагностировано лишь на основании повышения активности сывороточных трансаминаз. При целенаправленном анализе жалоб было выявлено, что половину пациенток беспокоила слабость, у 23% женщин наблюдался периодический кожный зуд незначительной интенсивности, у 11% – умеренная периодическая боль в эпигастрии и/или правом подреберье, у 5% – миалгии, артралгии и вечерний субфебрилитет [27]. Желтуха была отмечена у 9% пациенток, умеренная гепатомегалия – у 27%, спленомегалия, расширение селезеночной, портальной вены – у 8%, небольшой асцит – у 2%, кожные аллергические высыпания (крапивница, дерматит) – у 2% беременных с ЛПП. У 56% беременных с ЛПП наблюдалось преобладание цитолиза с тенденцией к прогрессированию. Особенно выраженным прогрессирование цитолиза, несмотря на проводимую терапию преднизолоном, адemetионином и урсоедексихолевой кислотой, отмечалось в тех случаях, когда на момент диагностики ЛПП уровень трансаминаз нормальных показателей превышал в 7–10 раз. У 32% женщин были выявлены признаки иммуноаллергического синдрома (эозинофилия, повышение уровня глобулинов, антиядерных антител, изменения в иммунограмме). У 27% беременных с ЛПП была диагностирована коагулопатия на фоне прогрессирования цитолиза или смешанного биохимического синдрома [27].

На основании анализируемых случаев можно говорить о превалировании смешанного – цитолитического и холестатического – синдрома с тенденцией к прогрессированию цитолиза (особенно быстрому в III триместре). Это способ-

ствуется высокой вероятности развития осложнений беременности, среди которых наиболее частыми являются коагулопатия, гестоз, острая «жировая печень» беременных, HELLP-синдром, синдром Багда-Киари.

Также прослеживается определенная зависимость между количеством принимаемых ЛС и активностью гепатита. Наиболее высокая активность трансаминаз отмечалась у женщин, принимающих одновременно более шести наименований ЛС. Особенно высокими показатели печеночного цитолиза были у пациентов, в схемы лечения которых входили гормональные препараты (дидрогестерон, пероральные желатиновые капсулы прогестерона) в сочетании с поливитаминно-минеральными комплексами [4, 15, 16]. Именно у данной категории пациенток чаще всего выполнялось прерывание беременности по медицинским показаниям и преждевременное родоразрешение [27]. Действительно, пероральный прием прогестерона ассоциирован с низкой биодоступностью (из-за мощного эффекта первого прохождения через печень), вызывает немало побочных эффектов, поэтому сегодня следует рассматривать такие схемы лечения гормональными препаратами, путь введения которых при беременности позволяет избежать эффекта первого прохождения эстрогенов и гестагенов через печень (сублингвальные и интравагинальные формы) и тем самым уменьшить их гепатоцеллюлярное действие.

К особенностям лекарственного гепатита относится сложная дифференциальная диагностика заболевания вследствие его частой коморбидности, необходимости выполнения множества исследований в короткий срок при ограниченных возможностях диагностики во время беременности. Кроме того, необходимо проводить динамический, а при высокой активности процесса – ежедневный многокомпонентный мониторинг показателей функций печени, показателей функций почек и гемостаза [7].

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 [14, 17]. Несомненно, задачей медикаментозной коррекции должно стать назначение таких препаратов, которые бы защищали гепатоциты от разрушения; восстанавливали их мембранные структуры; устраняли или предотвращали развитие жировой дистрофии печени; сдерживали явления фиброза; препятствовали прогрессированию морфологической деструкции печени; не вступали в антагонистические взаимодействия с препаратами базисной терапии [5].

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 количества назначаемых одновременно гепатотропных и гепатотоксических ксенобиотиков.

По возможности целесообразно преимущество отдавать использованию парентеральных, а из пероральных – сублингвальному, 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, корректоров печеночного метаболизма также позволяет оптимизировать показатели гепатоцеллюлярных нежелательных эффектов эстрогенов и гестагенов [38, 39].

С целью коррекции функциональных и структурных нарушений печени при ее лекарственном поражении у беременных могут использоваться эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, урсодезоксихолевая кислота.

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) являются признанными препаратами, применяемыми для профилактики и лечения медикаментозных поражений печени, преимущественно цитолитического и смешанного типа [15, 40]. 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 [3]. 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]. ЭФЛ рекомендуется применять:

- для улучшения функции плаценты у женщин с угрозой прерывания беременности [17, 23, 38],
- при ранних токсикозах беременных [5, 20],
- при преэклампсии [4, 27],
- при задержке внутриутробного развития плода [14, 35],
- при сахарном диабете [3],
- при антифосфолипидном синдроме [41],
- при анемии беременных [17].

Адеметионин относится к группе гепатопротекторов, оказывающих холеретическое и холекинетическое действие, обладает детоксикационными, регенерирующими, антиоксидантными, антифиброзирующими и нейропротекторными свойствами. Восполняет дефицит S-аденозил-L-метионина (адеметионина) и стимулирует его выработку в организме, содержится во всех средах организма. Наибольшая концентрация адеметионина отмечена в печени и мозге. Выполняет ключевую роль в метаболических процессах организма, принимает участие в важных биохимических реакциях: трансметилировании, транссульфатировании, трансаминировании. Увеличивает содержание глутамина в печени, цистеина и таурина в плазме; снижает содержание метионина в сыворотке, нормализует метаболические реакции в печени [3]. У пациентов с синдромом внутрипеченочного холестаза адеметионин снижает выраженность кожного зуда и изменений биохимических показателей, в том числе концентрации прямого билирубина, активности ЩФ, АЛТ. Холеретический и гепатопротекторный эффекты сохраняются до 3 мес после прекращения лечения. Доказана эффективность при гепатопатиях, обусловленных различными гепатотоксичными препаратами [42], что позволяет применять адеметионин беременным в любом сроке [16].

Накоплен достаточно большой опыт применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДКХ) при различных патологиях печени, в том числе у беременных, поскольку длительное время они были единственными из этой категории препаратов, строго не противопоказанных во время беременности [7]. Основным их преимуществом является возможность безопасного применения при всех формах ЛПП, особенно при наличии холестаза, когда значительное количество других препаратов с гепатопротекторными свойствами противопоказаны [43]. УДКХ способствует экскреции гепатотоксических метаболитов ЛС, улучшает функционирование печени, снижает транспорт токсичных желчных кислот к плоду и уменьшает риск его токсического поражения. Препарат может применяться во II и III триме-

страх беременности, однако при наличии показаний возможен прием и в I триместре, но, конечно, при подписании информированного согласия пациентки [7, 27].

Тактика ведения беременной с медикаментозным поражением печени в значительной степени определяется активностью процесса и сроком беременности. При этом учитывается, что наиболее тяжелое течение заболевания отмечается при его развитии в III триместре беременности. В I триместре прогноз, как правило, менее серьезен. И при условии динамического наблюдения за пациенткой и ответа на проводимое лечение допустимо пролонгирование беременности. Следует учитывать, что холестатический вариант лекарственного гепатита разрешается значительно медленнее и чаще вызывает коагулопатию. И наконец, наиболее неблагоприятный прогноз ассоциирован с выраженным цитолизом, гипербилирубинемией и желтухой.

В I триместре при бессимптомном повышении активности трансаминаз в пределах трех норм и отсутствии противопоказаний допустимо использование растительных гепатопротекторов в стандартных терапевтических дозах при отмене другой медикаментозной терапии. Это желательное условие. Лечение может проводиться амбулаторно при еженедельном или даже более частом биохимическом мониторинге. При более высокой активности цитолиза и наличии холестаза требуется госпитализация пациентки и назначение гепатопротекторов. Кроме того, в ряде случаев приходится решать вопрос об использовании глюкокортикостероидов или даже о прерывании беременности.

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 [7, 15, 27]. В этой связи можно выделить следующие основные ее принципы:

1. Назначение любой лекарственной терапии беременным должно быть обосновано исключительно индивидуальными медицинскими показаниями, и ее ожидаемая польза должна превалировать над возможным риском для здоровья самой женщины и плода.

2. Терапию следует проводить только теми препаратами, которые допустимы для соответствующего срока беременности.

3. При клинически обоснованной необходимости применения ЛС, потенциально небезопасных для беременной, течения беременности и плода, женщина должна быть подробно информирована о необходимости медикаментозной терапии и ее возможных последствиях.

4. При назначении медикаментозной терапии беременным следует избегать полипрагмазии, которая увеличивает риск возникновения нежелательных побочных реакций и ЛПП.

5. При назначении столь распространенной в настоящее время профилактической терапии витаминами и микроэлементами следует придерживаться принципа «показанности» в каждом конкретном случае, а также соблюдать этапность их применения, предусматривающую их последовательное назначение с учетом срока гестации и индивидуальных потребностей женщины. При этом необходимо помнить о наличии у данных препаратов разнообразных, в том числе негативных,

межлекарственных взаимодействий, особенно опасных для беременных.

6. Любое назначение ЛС беременной должно осуществляться с учетом особенностей их фармакокинетики у данной категории пациентов. При этом следует руководствоваться принципом назначения минимально эффективной дозы на минимальный промежуток времени и учитывать способ введения препаратов, особенно гормональных (сублингвально и интравагинально), для уменьшения негативного нежелательного побочного действия.

7. Назначая лекарственные препараты беременной, врач должен постоянно контролировать состояние пациентки, обращая особое внимание на функционирование печени. Мониторинг функционального состояния печени, включающий в себя, как минимум, исследование активности сывороточных трансаминаз, щелочной фосфатазы, глутамилтранспептидазы и уровня билирубина, должен осуществляться в динамике в течение всего срока использования любого ЛС, растительного препарата или БАД.

8. Лечение беременной с медикаментозным поражением печени должно осуществляться совместно с гастроэнтерологом/терапевтом, акушером-гинекологом, клиническим фармакологом с детальным мониторингом (в ряде случаев – ежедневным) функций печени, почек, системы гемостаза и состояния плода.

9. Предпочтительным способом родоразрешения беременных с ЛПП является кесарево сечение (с учетом высокого риска кровотечения вследствие коагулопатии) под перидуральной анестезией (с учетом гепатотоксичности анестетиков, применяемых для общей анестезии).

10. Лечение ЛПП должно быть продолжено у женщины и в послеродовой период. При этом следует учитывать, что в ранний послеродовой период в течение нескольких дней может отмечаться продолжающийся рост активности показателей печеночного цитолиза. На период лечения ЛПП кормления ребенка грудью нежелательно или противопоказано – в зависимости от применяемых ЛС.

Поскольку на сегодня отсутствуют данные об отдаленных последствиях перенесенных 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) [21]. После завершения кормления ребенка грудью целесообразно проведение комплексного обследования женщины для выявления формирования хронического лекарственного гепатита или иной хронической патологии гепатобилиарной системы, индуцированной ЛС в период беременности [35].

Таким образом, патология печени при беременности – не частое, но одно из самых трудных в дифференциальной диагностике осложнений гестации, определяющих тактику дальнейшего ведения беременной. Причем верифицированный ХГБ при адекватной терапии позволяет пролонгировать беременность с благоприятным исходом как для матери, так и для ребенка. Другие же верифицированные осложнения (острый жировой гепатоз, HELLP-синдром) после специфической подготовки требуют немедленного бережного родоразрешения и последующей интенсивной терапии [16]. Только такая тактика обеспечивает улучшение исхода беременности, снижение перинатальной и материнской заболеваемости и летальности.

Сведения об авторе

Гопчук Елена Николаевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: gopchuk@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Tracking Universal Health Coverage: 2017 Global Monitoring Report. 2017. WHO and the International Bank for Reconstruction and Development: 88.
- Haflicadottir S, Jonasson JG, Norland H et al. 2014. Long-term follow-up and liver-related death rate in patients with non-alcoholic and alcoholic related fatty liver disease. BMC Gastroenterol. 146:166.
- Беловол АН, Князькова ИИ. 2019. Клиническая фармакология гепатопротекторов. Ліки України. 5-6 (231-232):18-25.
- Еремина ЕЮ. 2012. Лекарственные поражения печени. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 1:16-23.
- Бабак ОЯ. 2008. Лекарственные поражения печени: вопросы теории и практики. Ліки України. 4 (120):83-88.
- Радзинский ВЕ, Тотчиев ГФ. 2011. Полипрагмазия при лечении беременных женщин. Фарматека. 13:10-11.
- Еремина ЕЮ. Лекарственный гепатит беременных. 2014. Интернист - проект для дистанционного усовершенствования врачей. Март [интернет] <https://internist.ru/publications/detail/lekarstvennyy-gepatit-u-beremennyh.-eremina-e.yu/>
- Hammad AE. 2016. Women and health security. Wld Hlth Statist. Quart. 49(2):74-7.
- Загальна теорія здоров'я та здоров'язбереження: колективна монографія, за ред. ЮД Бойчука. 2017. Харків: Вид. Рожко СГ: 488.
- Дудник СВ, Кошеля ІІ. 2016. Тенденції стану здоров'я населення України. Україна. Здоров'я нації. 4(40):67-77.
- Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України, 2017 рік. 2018. МОЗ України. ДУ УІСД МОЗ України. Київ: МВЦ Медінформ: 458.
- Савельєва ГМ, Сухих ГТ, Серов ВН, Манухин ИБ, Радзинский ВЕ. 2017. Гинекология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа: 1008.
- Манухин ИБ, Тумилович ЛГ, Гевожян МА, Манухина ЕИ. 2017. Гинекологическая эндокринология: клин. лекции. М.: ГЭОТАР-Медиа: 296.
- Хомерики СГ, Хомерики НМ. 2012. Лекарственные поражения печени: учебное пособие для врачей М.: Форте Принт: 40.
- Маслова АС. 2015. Медикаментозные поражения печени при лечении нарушений репродуктивной функции у женщин. Світ медицини та біології. 3(51):136-142.
- Холестатический гепатоз беременных: аспекты современной тактики ведения беременности и родов. 2014. Здоровье женщины. 8(94):23-24.
- Ивашкин ВТ, Широкова ЕН, Мавевская МВ, Павлов ЧС, Шифрин ОС и др. 2015. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. РЖГТК. 2:41-57. [интернет] <http://rsls.ru/files/Guidelines-RSLS-Holestasis-2016-01-03.pdf>
- Зайцев ИВ. 2017. Вирусные гепатиты у женщин репродуктивного возраста. Медицинские аспекты здоровья женщины. 7-8(112-113):47-52.
- Еремина ЕЮ. 2011. Патология органов пищеварительной системы у беременных. Lambert Academic Publishing. Германия.
- Howard JW, Jones HW, Wentz AC, Burnett LS. 2017. Novak's textbook of gynecology. Baltimore: Williams & Wilkins: 919.
- Ушкалова ЕА, Ткачева ОН, Чухарева НА. 2011. Проблемы безопасности применения лекарственных средств во время беременности и кормления грудью. Акушерство и гинекология. 2:4-7.
- Rosenstock L, Cullen MR, Brodtkin C, Redlich C. 2016. Textbook of Clinical Occupational and Environmental Medicine. 3rd edition. Saunders: 1670.
- Медведь ВИ. 2017. Медикаментозная терапия во время беременности: риски, ограничения, особенности. Слово о здоровье. Выпуск №9 (июнь) [интернет] <https://ozdorovie.com.ua/medikamentoznaya-terapiya-vo-vremya-beremennosti-riski-ogranicheniya-osobennosti/>
- U.S. Food and Drug Administration. Pregnancy labeling. 1979. FDA Drug Bull. 9: 23-24.
- Хубиева МЮ, Власов АМ, Глаголев СВ и др. 2010. Актуальные проблемы мониторинга эффективности и безопасности медицинской продукции в РФ. Вестник Росздравнадзора. 2: 29-41.
- Шевченко ЮЛ, Денисова ИН, Кулакова ВН [редакторы]. 2013. Клинические рекомендации, основанные на доказательной медицине: пер. с англ., 2-е изд., испр. М.: ГЭОТАР-Медиа: 1248.
- Еремина ЕЮ, Герасименко АВ, Герасименко ИВ. 2013. Лекарственные поражения печени у беременных. Медицинский альманах. 1(25):55-59.
- Голяновский ОВ, Рубинштейн АМ, Бачинська МА. 2015. Эффективность комбинированного застосування сублингвальної та вагінальної форм мікронізованого прогестерону в терапії загрози передчасних пологів. Здоровье женщины. 8(104):19-24.
- Радзинский ВЕ [редактор]. 2013. Беременность и роды при экстрагенитальной патологии. М.: ГЭОТАР-Медиа: 567.
- Борис ЕН, Каминский АВ, Суменко ВВ, Олишник ЛН, Сербенюк АВ. 2015. Сравнительная оценка эффективности применения микронизированного прогестерона перорально, интравагинально и сублингвально в циклах вспомогательных репродуктивных технологий и в I триместре наступивших беременностей. Здоровье женщины. 3(99):162-164.
- Хомяк НВ, Мамчур ВИ, Хомяк ЕВ. 2014. Клинико-фармакологические особенности современных лекарственных форм микронизированного прогестерона, применяющихся во время беременности. Здоровье женщины. 4(90):162-166.
- Препараты прогестерона в современной репродуктологии: новые лекарственные формы – новые возможности. Материалы научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы репродуктивной медицины в Украине», 23-24 марта 2017 года, г. Днепр. Тематический номер март:41-42. [интернет] <http://repo.dma.dp.ua/1679/1/40-422-2-3.pdf>
- Татарчук ТФ, Шевчук ТВ. 2006. Функциональные заболевания печени в практике гинеколога. Здоровье женщины. 3(27):250-260.
- Мехдиева ЭД. 2016. Гепатоз беременных – что делать. Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 6(5):427.
- Дорофейков ВВ, Борисова ИВ, Тарасова МА, Жесткова НВ и др. 2017. Лабораторная диагностика лекарственно-индуцированных поражений печени при беременности. Трансляционная медицина. 4(3):35-44.
- Perricone C, de Carolis C, Perricone R. 2012. Pregnancy and autoimmunity: a common problem. Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 26(1):47-60.
- Lucena MI, Kaplowitz N, Hallal H et al. 2011. Recurrent Drug-Induced Liver Injury (DILI) with different drugs in the Spanish Registry: The dilemma of the relationship to autoimmune hepatitis. J Hepatol. 19:1136-1142.
- Сидельникова ВМ. 2013. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: методические пособия и клинические протоколы. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ: 224.
- Карр Б, Блэкуэлл Р, Азис Р. 2015. Руководство по репродуктивной медицине: пер. с англ., редактор ИВ Кузнецова. М.: Практика: 832.
- Акушерство та гінекологія: у 4-х т.: національний підручник за ред. акад. НАМН України, проф. ВМ Запорожана. К.: ВСВ «Медицина»: 1032.
- Воробйова ІІ, Живецька-Денисова АА, Ткаченко ВБ, Рудакова НВ, Толкач СМ. 2017. Невиношування вагітності: сучасні погляди на проблему (Огляд літератури). Здоровье женщины. 3(119):113-117.
- Martinez-Uña M, Varela-Rey M, Mestre D et al. 2015. S-Adenosylmethionine increases circulating very-low density lipoprotein clearance in non-alcoholic fatty liver disease. J.Hepatol. 62(3):673-681.
- Mueller M, Thorell A, Claudel T et al. 2015. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. J. Hepatology. 6: 1398-1404.

Статья поступила в редакцию 12.11.2019