

## ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫЙ ЦИТОЛИТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ: КЛИНИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

© И.В. Борисова

ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Поступила в редакцию: 02.11.2016

Принята к печати: 08.12.2016

■ Целью работы явилась оценка клинико-лабораторных проявлений лекарственно индуцированного цитолитического синдрома при беременности. В группу исследования включены 62 беременных с наличием лекарственно индуцированного поражения печени (ЛИПП) в I триместре, которые получали гормональную терапию на этапе планирования и/или при беременности для профилактики и лечения невынашивания и имели клинико-биохимические проявления цитолитического синдрома. У большинства женщин (60,8 %) беременность наступила после ЭКО и стимуляции овуляции. Гормональную терапию при беременности пациентки получали длительно, 85 % беременных эстрогенными и гестагенными препаратами. ЛИПП при беременности характеризовалось малосимптомностью или асимптомностью клинической картины. ЛИПП проявляется цитолитическим биохимическим синдромом, при котором наблюдается изолированное повышение уровня трансаминаз, в ряде случаев сопровождающееся повышением уровня  $\gamma$ -ГТП, ГлДГ и снижением уровня общего белка, в первую очередь за счет альбуминовой фракции.

■ **Ключевые слова:** лекарственно индуцированные поражения печени; лекарства; беременность; диагностика; биохимические показатели.

## DRUG-INDUCED CYTOLYTIC SYNDROME IN PREGNANCY: CLINICAL AND BIOCHEMICAL DIAGNOSTIC CRITERIA

© I.V. Borisova

FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott", Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016;65(6):28-35

Received: 02.11.2016

Accepted: 08.12.2016

■ The aim of the study was evaluation of clinical and laboratory manifestations of drug-induced cytolytic syndrome in pregnancy. In the research group included 62 pregnant women with drug-induced liver injury (DILI) in the first trimester of pregnancy. These pregnant women received hormone therapy at the planning stage and/or during pregnancy for the prevention and treatment of miscarriage and had clinical and biochemical manifestations of cytolytic syndrome. Pregnancy after IVF and ovulation induction was in 60.8% of cases. Hormone therapy for pregnant patients received long-term, 85% of pregnant women used estrogen and progestin drugs. DILI during pregnancy characterized by low-symptom or asymptomatic clinical manifestations. DILI manifested cytolytic biochemical syndrome, in which there is isolated increase of transaminase levels, in some cases accompanied by increased level of gamma glutamyl transpeptidase, liver glutamate dehydrogenase and decreased total protein levels, in the first place due to the albumin fraction.

■ **Keywords:** drug-induced liver disease; drugs; pregnancy; diagnostics; biochemical parameters.

### Введение

В последние годы во всем мире увеличивается употребление населением лекарственных препаратов. Начиная с 1990-х годов специалистами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) отмечен существенный рост частоты лекарственно индуцированного поражения печени [1]. По данным ряда авторов, частота развития лекарственно индуцированных поражений печени (ЛИПП) составляет не менее

6–10 случаев на 100 000 пациентов, получающих медикаментозное лечение [2]. В структуре острых и хронических заболеваний печени ЛИПП достигают, по данным Drug Induced Liver Injury Network (DILIN), 20 % [3]. К факторам риска лекарственно индуцированного поражения относят возраст старше 40 лет, женский пол, беременность, ожирение, полипрагмазию (употребление одновременно трех и более лекарственных препаратов), длительный

прием и высокую дозировку лекарственных препаратов, наличие хронических заболеваний печени [4, 5].

Печень является наиболее важным органом, поддерживающим гомеостаз, контролирующим множество обменных процессов, метаболизм эндогенных и экзогенных веществ. При беременности возрастает нагрузка на печень в связи с увеличением синтеза половых гормонов в плаценте, необходимостью их инактивации, а также потребностью в обезвреживании продуктов жизнедеятельности плода и обеспечении его пластическим материалом. К физиологическим изменениям при беременности, которые могут влиять на всасывание, распределение, метаболизм и выведение лекарственных препаратов, относятся: увеличение рН желудочного сока, снижение перистальтики кишечника, повышение сердечного выброса, повышение скорости клубочковой фильтрации [6]. Снижение концентрации альбумина при беременности как ведущего переносчика метаболитов лекарств также может приводить к нарушению их связывания и переноса. Изменения гормонального фона при беременности приводят к ослаблению моторно-кинетической функции желчного пузыря, сгущению желчи, образованию микролитов и развитию холестаза с нарушением выделения метаболитов лекарственных веществ [7]. Данные изменения при беременности могут повышать гепатотоксическое действие лекарственных препаратов.

В последние десятилетия отмечен рост числа употребляемых при беременности лекарственных препаратов. По данным ряда международных и отечественных исследований, лекарственные средства получают более 75 % беременных женщин [8, 9]. Наиболее часто используемыми рецептурными препаратами при беременности являются: левотироксин, препараты прогестерона и амоксициллин [10]. По мнению Е. Ереминой (2015), основной причиной развития ЛИПП у беременных являются гормональные препараты в сочетании с высокодозовыми витаминно-минеральными комплексами [7]. Полипрагмазия может приводить к тому, что в связи с конкуренцией лекарств за метаболические пути (одно из веществ может влиять на конъюгацию метаболитов другого) происходит усиление или угнетение активности фермента цитохром Р 450. Синтетические гормональные стероиды относятся к важным индукторам метаболизма лекарств [11]. Факторы, влияющие на усиление метаболизирующих си-

стем, одновременно усиливают токсичность большинства веществ.

При беременности у 3–5 % женщин выявляются нарушения показателей функционального состояния печени, которые проявляются следующими синдромами: цитолизом, холестазом, печеночно-клеточной недостаточностью и иммуновоспалительными синдромами [12]. ЛИПП у беременных чаще всего характеризуется преобладанием цитолитического или холестатического синдромов. Выделяют четыре основных механизма патологического действия лекарств на печень: прямое токсическое действие лекарств на гепатоциты, токсическое действие метаболитов лекарств, действие иммунных комплексов на гепатоциты (иммуноаллергическое поражение печени) и развитие идиосинкразии (повышенной чувствительности организма к действию на него других лекарственных средств).

В последние годы в литературе чаще появляются сообщения о нарушении функции печени у беременных, которые проявляются изолированным повышением трансаминаз — аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) — в первой половине беременности. Риск нарушения функции печени у женщин после применения ВРТ возрастает в 6,5 раза по сравнению с естественно наступившей беременностью [7, 13, 14], что обусловлено значительной лекарственной нагрузкой, в том числе гормональными препаратами. Нарушения функции печеночных тестов при синдроме гиперстимуляции яичников (СГЯ) наблюдается у 30–40 % пациенток [15], что связано с высоким уровнем эндогенных и экзогенных гормонов.

Патогенез гепатотоксического действия гормональных препаратов до конца не изучен. Ряд исследователей предполагает, что возможная причина нарушения печеночных тестов при беременности после ЭКО и стимуляции овуляции — микроциркуляторные нарушения. Так, С.Д. Chen и М.У. Wu (2000) отметили, что увеличение концентрации некоторых биологически активных молекул (ангиотензин, интерлейкины-18, -1, -6, -8, фактор некроза опухоли-α, сосудисто-эндотелиальный фактор роста), наблюдаемое при СГЯ, может привести к активации тромбообразования — развитию микротромбозов, ишемии ткани печени и развитию ее повреждения, что вызывает нарушение печеночной продукции альбуминов [16]. Гиперэстрогения в индуцированном цикле

может вызывать избыточную сосудистую проницаемость с массивным выходом жидкости из микроциркуляторного русла, активацию прокоагулянтного звена гемостаза. Эти нарушения в конечном счете приводят к ишемии печеночной ткани, повреждению гепатоцитов, что, в свою очередь, нарушает белково-синтетическую функцию и приводит к изменениям продукции альбуминов и факторов свертывающей системы крови.

Согласно теории Y. Toyoda (2012) возможным механизмом повреждения гепатоцитов при беременности является активация иммунных реакций, что связывают с высокой концентрацией прогестерона в крови и препаратов прогестеронового ряда [17].

Течение беременности у женщин с нарушением функции печени сопряжено с развитием акушерских осложнений. По данным ряда авторов [13, 14], нарушение функции печени коррелирует с высокой частотой невынашивания, развития плацентарной недостаточности, повышенной частотой кесарева сечения, рождением детей с низкой массой тела и перинатальными осложнениями. В своем исследовании R.A. Jackson (2004) заметил, что у женщин с одноплодной беременностью после ЭКО (даже в случае бесплодия по мужскому фактору) отмечалась высокая частота невынашивания беременности, тяжелого гестоза и перинатальной смертности по сравнению с женщинами, у которых беременность наступила в естественном цикле [18]. У женщин с эндотелиальной дисфункцией, обусловленной СГЯ, в ранние сроки беременности, по мнению исследователей, увеличивается риск раннего развития гестоза, который чаще характеризуется тяжелым течением. По данным I.F. Carbone (2011), увеличение риска раннего развития тяжелого гестоза у пациенток после ЭКО в 4 раза по сравнению со спонтанно наступившей беременностью связано с нарушением плацентарной перфузии при беременности (повышенным индексом резистентности маточных артерий), которое автор наблюдал в своем исследовании с 11 недель беременности [19]. В исследовании E. Mei-Dan (2013) отмечено, что повышение уровня АЛТ и АСТ в первые 20 недель беременности приводит к увеличению частоты развития тяжелого гестоза [20].

Как правило, для врача диагностирование ЛИПП является сложной проблемой, так как возможно несколько вариантов клинко-патогенетического течения данного синдрома, диагноз устанавливается после исключения другой

возможной патологии печени. В настоящее время не разработаны четкие принципы терапии ЛИПП. Трудности терапии ЛИПП у беременных сопряжены с тем, что большое число препаратов запрещено при беременности и их воздействие на организм плода и беременной женщины, особенно в I триместре, не изучено.

*Целью работы* явилась оценка клинко-лабораторных проявлений лекарственно индуцированного цитолитического синдрома при беременности.

## Материалы и методы

С 2012 по 2016 год в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» обследованы 62 беременные, которые имели клинко-биохимические проявления цитолитического синдрома и составили основную группу. Критерии включения в основную группу: беременные, получающие гормональную терапию, у которых диагностирован цитолитический синдром в I триместре беременности. Критерии исключения: вирусные гепатиты, желчекаменная болезнь, аутоиммунные заболевания печени, сахарный диабет и наличие раннего токсикоза беременных.

Группу сравнения составили 20 беременных женщин с нормальными показателями функции печени, получающие гормональную терапию для профилактики или лечения невынашивания беременности в I триместре.

В контрольную группу включены 12 женщин в I триместре беременности, не получающие гормональную терапию.

При оценке клинко-anamнестических данных учитывали связь между приемом препаратов и развитием гепатотоксической реакции, исключение других возможных причин поражения печени, положительный эффект после отмены/снижения дозировок гормональных препаратов. С целью диагностики состояния печени оценивались биохимические показатели: АЛТ (Ед/л), АСТ (Ед/л), общий билирубин (мкмоль/л), общая щелочная фосфатаза (ОЩФ, Ед/л),  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза (ГГТП, Ед/л), общий белок (г/л), альбумин (г/л), уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ, Ед/л), глутаматдегидрогеназы (ГлДГ, Ед/л), холинэстеразы (кЕд/л) и желчных кислот (мкмоль/л). Определение этих биохимических показателей проводили с использованием наборов реактивов фирмы Beckman Coulter (США) на аппарате Beckman Coulter UniCel DxC600 (США). Всем пациент-

кам выполнялось ультразвуковое исследование печени и желчного пузыря.

Для исключения у обследованных беременных острых и обострения хронических гепатитов определяли маркеры вирусных гепатитов (анти-HAV, HBsAg, анти-HCV). Для исключения аутоиммунного поражения печени проводился анализ на определение антинуклеарного фактора в сыворотке крови ИФА-методом (в качестве основного метода скрининга антинуклеарных антител, как маркера аутоиммунного поражения печени).

У всех беременных проведен проспективный анализ течения беременности и исходов родов.

### Результаты исследования

Средний возраст в исследуемых группах был сопоставим и составил в основной группе  $31,4 \pm 4,7$  года, в группе сравнения —  $30,6 \pm 3,7$  года, в контрольной —  $29,9 \pm 3,3$  года.

В соматическом анамнезе у обследованных пациенток были исключены сахарный диабет, желчекаменная болезнь, ожирение. Средний индекс массы тела в основной группе составил  $23,5 \pm 1,8$ . При анализе акушерской патологии ранний токсикоз был исключен у всех пациенток, у 14 % беременных из основной группы имелись признаки синдрома гиперстимуляции яичников легкой и средней степени тяжести.

Данные акушерско-гинекологического анамнеза исследуемых групп женщин представлены в табл. 1.

В основной группе у 48 % женщин беременность наступила после ЭКО, у 12,8 % — после стимуляции овуляции, 11,2 % женщин получали гормональные препараты на этапе планирования беременности. Только у 28 % беременность наступила в естественном цикле. Основными причинами для проведения процедур ЭКО были: трубный и мужской фактор (71 %); для стимуляции овуляции в естественном цикле или цикле ЭКО — ановуляция (78 %). Также обращает на себя внимание тот факт, что у 31 % женщин в основной группе были неоднократные неудачные протоколы ЭКО или циклы стимуляции овуляции за 6 месяцев, предшествовавших наступлению настоящей беременности.

Все пациентки основной группы и группы сравнения получали гормональную терапию с целью лечения угрозы прерывания беременности или профилактики невынашивания: в основной группе 15 % женщин получали только гестагенные препараты, 85 % — гестагенные и эстрогенные, 38 % беременных наряду с гестагенными и эстрогенными препаратами принимали другие группы гормональных препаратов (ХГЧ и метипред); в группе сравнения — 70 % беременных принимали только гестагенные препараты и 30 % гестагенные и эстрогенные препараты.

У пациенток основной группы гормональная терапия проводилась более длительно ( $35 \pm 1,7$  дня в основной группе и  $15,8 \pm 0,8$  дня в группе сравнения) и, как правило, в дозиро-

Таблица 1

Данные акушерско-гинекологического анамнеза

Table 1

Data obstetric and gynecological history

Характеристики групп	Основная группа <i>n</i> = 62	Группа сравнения <i>n</i> = 20	Группа контроля <i>n</i> = 12
Первобеременные	14	6	8
Повторнобеременные	48	14	4
Первичное бесплодие	16	3	1
Вторичное бесплодие	18	3	1
Невынашивание в анамнезе	20	5	1
Привычное невынашивание	12	5	1
Настоящая беременность наступила:			
• спонтанно	17	10	11
• после отмены гормональных контрацептивов	7	5	1
• после стимуляции овуляции	8	2	—
• в результате ЭКО	24	2	—
• в криопротоколе	6	1	—
Неудачные попытки ЭКО, предшествовавшие настоящей беременности, в течение 6 месяцев	19	6	—



Таблица 2

Лекарственная терапия на этапе планирования и в первом триместре беременности

Table 2

Drug therapy at the planning stage and in the I trimester of pregnancy

Препараты	Частота применения препаратов, %		
	Основная группа <i>n</i> = 62	Группа сравнения <i>n</i> = 20	Группа контроля <i>n</i> = 12
<b>Гормональные препараты на этапе планирования беременности, <i>n</i></b>			
Эстроген-гестагенные препараты	3	1	–
Гестагены	4	4	1
Стимуляция овуляции кломифена цитратом	5	–	–
Стимуляция овуляции гонадотропинами	3	1	–
ЭКО	30	3	–
<b>Лекарственные препараты в первом триместре беременности, <i>n</i></b>			
Гестагены	9	14	–
Гестагены и эстрогены	53	6	–
ХГЧ	19	4	–
Метипред	16	3	–
Антибиотики (амоксиклав, цефалоспорины, джозамицин)	21	4	1
Иммуноглобулины (интратект, иммуновенин)	23	2	–
Антиагреганты (курантил, кардиомагнил, тромбоасс)	30	5	–
Препараты железа	8	2	1
Витаминно-минеральные комплексы	58	16	9
Уросептики (канефрон)	14	3	1
Антикоагулянты (фраксипарин, клексан)	23	4	–
Препараты магния	49	15	6

ках, превышающих средние рекомендованные в инструкции по применению. Кроме того, в обеих группах гормональная терапия проводилась в сочетании с назначением препаратов других групп: витаминно-минеральных комплексов, спазмолитиков, антиагрегантов, препаратов железа, уросептиков (в основной группе, кроме гормональных препаратов, пациентки получали в среднем  $7,7 \pm 0,2$  наименования лекарственных средств и биологически активных добавок, в группе сравнения —  $3,8 \pm 0,3$  наименования).

У большинства женщин в основной группе наступлению беременности предшествовала значительная гормональная нагрузка (повторные циклы ЭКО и стимуляции овуляции, прием гормональных препаратов на этапе планирования и во время беременности). В первом

триместре у женщин основной группы гормональная терапия с целью профилактики и лечения невынашивания беременности в 35 % случаев сочеталась с антибактериальной терапией (амоксиклав, цефалоспорины, вильпрафен), в 31 % — с терапией иммуноглобулинами. Данные анамнеза приема лекарственных препаратов на этапе планирования и в I триместре беременности у исследуемых групп женщин представлены в табл. 2.

Повышение трансаминаз чаще характеризовалось отсутствием субъективной симптоматики. Только у 16,2 % пациенток основной группы отмечались жалобы на слабость, тошноту, снижение аппетита. У пациенток в группе сравнения и контрольной группе жалоб не отмечалось.

Таблица 3

Биохимические показатели печени в исследуемых группах

Table 3

Liver function tests in the studied groups

Биохимические показатели	Основная группа <i>n</i> = 62	Группа сравнения <i>n</i> = 20	Группа контроля <i>n</i> = 12
АЛТ, Ед/л	109 ± 4,3***†††	22,3 ± 1,8	20,4 ± 1,6
АСТ, Ед/л	61,2 ± 3,1***†††	18,2 ± 1,7	18,3 ± 1,9
Общий билирубин, мкмоль/л	13,5 ± 1,03	10,9 ± 0,9	10,3 ± 1,1
γ-ГТП, Ед/л	42,1 ± 3,7**††	16,0 ± 1,3	16,9 ± 1,9
Общая щелочная фосфатаза, Ед/л	134 ± 7,4	127 ± 8,4	121 ± 7,2
ГлДГ, Ед/л	5,3 ± 1,1**††	2,9 ± 0,2	2,34 ± 0,6
ЛДГ, Ед/л	289,1 ± 16,3	234 ± 14,4	230 ± 12,2
Общий белок, г/л	63,1 ± 0,8*†	67,7 ± 0,9	68,2 ± 1,1
Альбумин, г/л	35,8 ± 0,5*†	38,3 ± 1,4	41,1 ± 1,0
Желчные кислоты, мкмоль/л	1,4 ± 0,2	2,25 ± 0,19	2,1 ± 0,2
Холинэстераза, кЕд/л	6,422 ± 1,2	5,817 ± 1,1	6,122 ± 1,3

Примечание: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$  по отношению к аналогичным показателям в группе сравнения;  
†  $p < 0,05$ , ††  $p < 0,01$ , †††  $p < 0,001$  по отношению к аналогичным показателям в группе контроля

При объективном исследовании в основной группе только у 3 беременных (4,8 %) выявлена субиктеричность склер — у этих пациенток отмечалось повышение уровня общего билирубина выше 40 мкмоль/л. Желтушное окрашивание кожи не выявлено ни у одной пациентки. При пальпации области печени и желчного пузыря не было отмечено увеличения и болезненности печени, зона желчного пузыря при пальпации была безболезненна.

Аутоиммунное поражение печени было исключено у всех женщин в основной группе (проводился анализ на определение антинуклеарного фактора в сыворотке крови ИФА-методом).

При ультразвуковом исследовании печени и желчного пузыря у 26,2 % отмечались признаки билиарного сладжа (густая плотная желчь, вязкая взвесь), у 22,5 % — аномалии развития желчного пузыря (перегородки, перегиб в перешеечном отделе), у 11 % — небольшое увеличение косо вертикального размера правой доли (не более 16 см), у 40,3 % обследуемых данные ультразвукового исследования соответствовали норме. Признаков желчекаменной болезни не было выявлено ни у одной пациентки.

В табл. 3 представлены данные биохимических показателей в исследуемых группах пациентов.

В основной группе отмечалось достоверное повышение активности АЛТ, АСТ, уровня

γ-ГТП, кроме этого отмечалось снижение общего белка за счет альбуминовой фракции.

В зависимости от степени выраженности изменений биохимических показателей цитолитического синдрома решено было разделить основную группу на две подгруппы: с показателями активности трансаминаз выше 100 Ед/л — 1-я подгруппа и ниже 100 Ед/л — 2-я подгруппа.

У беременных с уровнем трансаминаз более 100 Ед/л было отмечено повышение уровня γ-ГТП, средний показатель γ-ГТП соответствовал верхней границе нормальных значений (48,5 ± 4,3 Ед/л), однако у большинства (72 %) пациенток γ-ГТП был выше нормы. Показатель γ-ГТП в 1-й подгруппе был выше в 3 раза, а во 2-й подгруппе — в 2 раза относительно группы сравнения (16,0 ± 1,3 Ед/л) и контрольной группы (16,9 ± 1,9 Ед/л). У ряда пациентов (16 %), особенно это касается 1-й подгруппы, отмечалось повышение уровня ГлДГ (6,4 ± 1,1 Ед/л). Кроме того, в 1-й подгруппе отмечено снижение уровня общего белка (61,1 ± 0,8 г/л), которое в первую очередь касалось альбуминовой фракции (34,2 ± 0,5 г/л).

У 40 % пациенток из первой подгруппы во втором триместре беременности сохранялся повышенный уровень трансаминаз: АЛТ 58,2 ± 8,4 Ед/л и АСТ 36,7 ± 6,4 Ед/л. У женщин, имевших в первом триместре показате-

ли активности трансаминаз ниже 100 Ед/л, во втором триместре беременности эти показатели соответствовали нормальным значениям: АЛТ  $34,5 \pm 7,5$  Ед/л и АСТ  $26,2 \pm 5,3$  Ед/л. У 75 % пациенток первой подгруппы во II триместре беременности наблюдалась диспротеинемия (общий белок  $50,4 \pm 8,6$  г/л, альбумин  $24,3 \pm 4,8$  г/л) и у 78 % — анемия (гемоглобин  $94 \pm 10,2$  г/л).

У беременных основной группы частота невынашивания в I и во II триместре беременности была выше по сравнению с группой сравнения: 19 и 5 % соответственно.

В III триместре у 66 % женщин этой группы беременность осложнилась гестозом, причем в половине случаев наблюдался гестоз средней и тяжелой степени тяжести. В группе сравнения гестоз имели 25 % беременных.

Срочными родами беременность завершилась только у 60 % женщин основной группы и у 84 % в группе сравнения. В основной группе операцией кесарева сечения родоразрешены 50 % женщин, в группе сравнения — 26,3 % женщин.

## Заключение

1. К факторам риска развития ЛИПП в I триместре беременности относятся: повторные протоколы ЭКО и стимуляции овуляции, в течение 6 месяцев предшествующие беременности, длительный прием эстрогенных и гестагенных препаратов при беременности, одновременный прием 4 и более лекарственных препаратов, многоплодная беременность, синдром гиперстимуляции яичников.
2. ЛИПП при беременности характеризуется малосимптомностью или асимптомностью клинической картины.
3. Установление диагноза ЛИПП в первом триместре беременности требует исключения другой острой или хронической патологии: вирусных, аутоиммунных гепатитов, желчекаменной болезни, нарушений функции печени при раннем токсикозе беременных.
4. ЛИПП проявляется цитолитическим биохимическим синдромом, при котором наблюдается изолированное повышение уровня трансаминаз, в ряде случаев сопровождающееся повышением уровня  $\gamma$ -ГТП, ГлДГ.
5. Беременным с ЛИПП рекомендуется контроль показателей функционального состояния печени во II, III триместрах беременности и в послеродовом периоде.

6. Профилактика лекарственно индуцированного цитолитического синдрома заключается в определении групп риска и индивидуальной оценке показаний для гормональных препаратов, их дозы и длительности применения на этапе планирования и в I триместре беременности.

## Литература

1. Björnsson E, Olsson R. Suspected drug-induced liver fatalities reported to the WHO database. *Dig Liver Dis.* 2006;38:33-8. doi: 10.1016/j.dld.2005.06.004.
2. Wilkes RA, Lin DW, Roden DM, et al. Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6:904-96. doi: 10.1038/nrd2423.
3. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology.* 2008;135:1924-34. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.011.
4. William M, Lee MD. Drug-Induced Hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2003;349:474-85. doi: 10.1056/NEJMr021844.
5. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть 1-я) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2012. — № 3. — С. 38–48. [Galimova SF. Drug-induced liver injuries (part 1). *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2012;(3):38-48. (In Russ.)]
6. Feghali MN, Mattison D.R. Clinical therapeutics in pregnancy. *J Biomed Biotechnol.* 2011;783528. doi: 10.1155/2011/783528.
7. Еремина Е.Ю. Лекарственный гепатит у беременных // Вrach. — 2015. — № 8. — С. 11–13. [Eremina EYu. Lekarstvennyj gepatit u beremennyh. *Vrach.* 2015;(8):11-3. (In Russ.)]
8. Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, et al. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(2):398-407 doi: 10.1016/j.ajog.2004.04.025.
9. Стриженов Е.А., Гудков И.В., Страчунский Л.С. Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования // Клин. микробиология антимикр. химиотер. — 2007. — Т. 9. — № 2. — С. 162–175. [Strizhenok EA, Gudkov IV, Strachunskij LS. Primenenie lekarstvennyh sredstv pri beremennosti: rezul'taty mnogocentrovogo farmakoje-pidemiologicheskogo issledovaniya. *Klin mikrobiologija antimikr himioter.* 2007;9(2):162-75. (In Russ.)]
10. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, et al. Medication Use Pregnancy, With Particular Focus On Prescription Drugs: 1976–2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(1):51-8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.029.

11. Иванников И.О., Сюткин В.Е. Общая гепатология. – М.: Медпрактика-М, 2003. – 160 с. [Ivannikov IO, Sjutkin VE. Obshhaja gepatologija. Moscow: Medpraktika-M; 2003. (In Russ.)]
12. Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology*. 2008;47:1067-76. doi: 10.1002/hep.22130.
13. Kopylov U, Avidan B, Papageorgiou N, et al. Idiopathic liver function test abnormality in pregnancy is associated with assisted reproduction techniques. *Fertil Steril*. 2013;99:377-81. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.015.
14. Успенская Ю.Б., Кузнецова И.В., Гончаренко Н.В., Суханова Г.А. Функциональное нарушение печени в первой половине беременности // Врач. – 2013. – № 12. – С. 70–73 [Uspenskaja JB, Kuznecova IV, Goncharenko NV, Suhanova GA. Funkcional'noe narushenie pecheni v pervoj polovine beremennosti. *Vrach*. 2013;(12):70-73. (In Russ.)]
15. Fábregues F, Balasch J, Ginès P. Ascites and liver test abnormalities during severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:994-9. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01002.x.
16. Chen CD, Wu MY, Chen HF, et al. Relationships of serum pro-inflammatory cytokines and vascular endothelial growth factor with liver dysfunction in severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod*. 2000;15:66-71. doi: 10.1093/humrep/15.5.1037.
17. Toyoda Y, Endo S, Tsuneyama K, et al. Mechanism of exacerbative effect of progesterone on drug-induced liver injury. *Toxicol Sci*. 2012;126:16-27. doi: 10.1093/toxsci/kfr326.
18. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2004;103:551-63. doi: 10.1097/01.AOG.0000114989.84822.51.
19. Carbone IF, Cruz JJ, Sarquis R, et al. Assisted conception and placental perfusion assessed by uterine artery Doppler at 11–13 weeks' gestation. *Hum Reprod*. 2011;26:1659-64. doi: 10.1093/humrep/der117.
20. Mei-Dan E, Wiznitzer A, Sergienko R, et al. Prediction of preeclampsia: liver function tests during the first 20 gestational weeks. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(3):250-3. doi: 10.3109/14767058.2012.733771.

---

■ Адреса авторов для переписки (Information about the authors)

Ирина Витальевна Борисова — аспирант. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** irena\_irbis@mail.ru.

Irina V. Borisova — graduate student. FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”. Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** irena\_irbis@mail.ru.