

**ПРИМЕНЕНИЕ ЭСSENЦИАЛЬНЫХ ФОСФОЛИПИДОВ В ЛЕЧЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ**© И.В. Борисова¹, Л.К. Пальгова², М.А.Тарасова¹, Н.В. Жесткова¹¹ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;²Научно-клинический и образовательный центр гастроэнтерологии и гепатологии Института высоких медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург

Для цитирования: Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 2. – С. 14–23. doi: 10.17816/JOWD66214-23

Поступила в редакцию: 20.02.2017

Принята к печати: 05.04.2017

■ Целью работы явилась оценка эффективности эссенциальных фосфолипидов для лечения лекарственного поражения печени при беременности. В группу исследования включено 67 беременных, которые имели клинико-биохимические проявления лекарственно индуцированного цитолитического синдрома: 58 беременных (основная группа) получали терапию лекарственного поражения печени гепатопротекторами, у 9 женщин (группа сравнения) лечение эссенциальными фосфолипидами не проводилось. Пациенткам обеих групп были отменены гормональные и другие лекарственные препараты или их дозировка была максимально снижена. Лекарственное поражение печени при беременности проявлялось повышением активности аминотрансфераз, в ряде случаев сопровождающееся повышением уровня ГГТ, ГлДГ. На фоне лечения в обеих группах было зарегистрировано снижение активности аминотрансфераз, однако темпы снижения аминотрансфераз различались. Так, в основной группе снижение активности АЛТ и АСТ происходило быстрее, чем в группе сравнения.

■ **Ключевые слова:** лекарственные поражения печени; лекарства; беременность; лечение; эссенциальные фосфолипиды.

ESSENTIAL PHOSPHOLIPIDS USE IN THE TREATMENT OF DRUG-INDUCED LIVER INJURY IN PREGNANT WOMEN© I.V. Borisova¹, L.K. Palgova², M.A. Tarasova¹, N.V. Zhestkova¹¹FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, Saint Petersburg, Russia;²St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women’s Diseases. 2017;66(2):14-23. doi: 10.17816/JOWD66214-23

Received: 20.02.2017

Accepted: 05.04.2017

■ The aim of the study was evaluation the efficiency of essential phospholipids for the treatment of drug-induced liver disease in pregnant women. In the research group included 67 pregnant women with clinical and biochemical manifestations of drug-induced cytolytic syndrome, 58 pregnant women (the main group) were treated with hepatoprotectors, 9 women (the control group) the treatment of essential phospholipids wasn’t carried out. Patients of both groups were eliminated hormonal drugs and other drugs or their dosage is reduced as much as possible. Drug liver disease in pregnancy is manifested by increased transaminase, in some cases accompanied by increased level of gamma glutamyl transpeptidase, liver glutamate dehydrogenase. Against the background of the treatment in both groups decrease in transaminases have been reported. But the rate of decline of aminotransferases was differed, so in the main group decrease of ALT and AST was occurred faster than in the control group.

■ **Keywords:** drug-induced liver disease; drugs; pregnancy; treatment; essential phospholipids.

Введение

Глобальная база данных Vigibase о подозреваемых неблагоприятных реакциях на лекарства Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2016 г. содержит 13 208 000 отчетов о частоте развития лекарственных поражений

печени (ЛПП), при этом за последний год она увеличилась на 18 % (1,984 млн новых случаев) [1]. Около 2–5 % случаев желтухи у госпитализированных пациентов обусловлено применением лекарственных препаратов, до 10 % всех случаев острого гепатита приходится на лекар-

ственные поражения [2, 3]. Они же являются причиной 11 % случаев острой печеночной недостаточности в США [2, 4].

Совет международных организаций медицинских наук (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS, 1999) в 1999 г. выпустил документ, обобщающий результаты деятельности целого ряда международных рабочих групп с участием клинических экспертов и сотрудников ВОЗ и CIOMS, представителей фармацевтических направлений, в котором были согласованы определения отдельных терминов для описания побочных реакций на лекарственные средства (ЛС) [5].

CIOMS (1999) было предложено выделение нижеследующих типов повреждения печени:

- гепатоцеллюлярное повреждение — повышение только активности АЛТ $> 2 \times$ ВПН или $R \geq 5$ (АЛТ — аланинаминотрансфераза; ВПН — верхний предел нормальных значений; ЩФ — щелочная фосфатаза; R — соотношение активности АЛТ/ЩФ);
- холестатическое повреждение печени — повышение активности ЩФ $> 2 \times$ ВПН или $R \leq 2$;
- смешанное повреждение печени определяется в случаях, когда имеется повышение активности как АЛТ $> 2 \times$ ВПН, так и ЩФ. При этом $2 < R < 5$.

Международной рабочей группой экспертов по ЛПП [6] было поддержано деление ЛПП на гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный типы на основании соотношения кратности показателей активности АЛТ и ЩФ и показателя R . Для оценки степени тяжести ЛПП может быть использована система, созданная G.P. Aithal et al. (2011) [7], а также любая другая система, имевшая широкую апробацию при ЛПП [8]. Методами оценки являются измерения активности АЛТ, АСТ, ЩФ и билирубина. Для отдельных фенотипов ЛПП существуют специфические критерии. Патогенез ЛПП различен в связи с разнообразием механизмов биотрансформации ЛС. Рассматриваются прямые гепатотоксические эффекты, обусловленные нарушением реакций окисления и гидроксилирования с образованием активных промежуточных метаболитов. Имеются данные о генетической природе дефектов в работе ферментов семейства цитохромов P450 [9]. В настоящее время индексировано более 1000 изоформ P450. При нарушении конъюгации метаболитов с глутатионом, сульфатом и глюкуронидом происходит блокирование образования неток-

сичных гидрофильных соединений и выведение их в кровь и желчь. На каждом из указанных этапов биотрансформации лекарственного средства возможно подключение субклеточных механизмов воспаления с активацией каспаз, фрагментацией ДНК, повреждением внутренних структур митохондрий и лизосом. Итогом этих нарушений биотрансформации является апоптоз клетки [10–12]. Немаловажную роль в развитии ЛПП играет блокада ферментов дыхательной цепи, приводящая к снижению продукции аденозинтрифосфата, изменению метаболизма жирных кислот и иницированию различных вариантов стеатоза.

К факторам риска лекарственно индуцированного поражения печени относят: женский пол, возраст старше 40 лет, беременность, ожирение, лекарственную полипрагмазию, длительный прием и высокую дозировку лекарственных препаратов, наличие хронических заболеваний печени [12, 13].

Беременность относится к факторам риска развития ЛПП. Во время беременности возрастает нагрузка на печень в связи с необходимостью инактивации половых гормонов, синтезируемых в повышенном количестве в плаценте, а также потребностью в обезвреживании продуктов жизнедеятельности плода и обеспечении его пластическим материалом. При беременности происходит ряд физиологических изменений, которые могут влиять на всасывание, распределение, метаболизм, выведение лекарственных препаратов и повышать их гепатотоксическое действие. К ним относятся: увеличение рН желудочного сока, снижение перистальтики кишечника, повышение сердечного выброса, повышение скорости клубочковой фильтрации [14].

В последние годы в литературе обсуждается риск нарушения функции печени у беременных после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), использования гормональных препаратов на этапе планирования и в течение беременности для лечения и профилактики невынашивания [15–17]. Так, частота нарушения функции печени у женщин после применения ВРТ возрастает в 6,5 раза по сравнению с естественно наступившей беременностью [16].

Течение беременности у женщин с нарушением функции печени сопряжено с развитием акушерских осложнений. Ряд авторов [15, 16] отмечает взаимосвязь между нарушением функции печени в первой половине беременно-

сти и высокой частотой невынашивания, развития плацентарной недостаточности, повышенной частотой кесарева сечения, рождения детей с низкой массой тела и перинатальными осложнениями. В исследовании E. Mei-Dan (2013) отмечено, что повышение уровня аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) в первые 20 недель беременности приводит к увеличению частоты развития тяжелого гестоза [18].

Диагностика лекарственных поражений печени основывается на тщательном сборе анамнеза о применяемых препаратах с учетом дозы и длительности приема, исключении вирусного, аутоиммунного гепатита и других форм патологии печени. Особо важна в постановке диагноза ЛПП оценка биохимических показателей функции печени в сыворотке крови, таких как активность АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, содержание общего билирубина, активность которых наиболее часто изменяется при ЛПП. Для выявления причинно-следственных взаимосвязей между приемом ЛС и поражением печени рекомендуется использовать шкалу RUCAM (Метод оценки причинности Roussel Uclaf (Roussel Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM) [19, 20]. Последние обновления RUCAM выпущены в 2016 г. [21].

Специфической терапии ЛПП, индуцированных любым ЛС, основанной на принципах доказательной медицины, не существует. Единственным доказанным антидотом при ЛПП, вызванном передозировкой парацетамола, является N-ацетил L-цистеин [22]. При подтверждении иммунологических механизмов поражения печени обосновано назначение стероидов [2, 22]. При первых клинических симптомах ЛПП необходимо прекращение приема всех препаратов. У пациентов с минимальным, умеренным и преходящим лекарственно индуцированным повышением активности аминотрансфераз, отсутствием клинических симптомов болезней печени лечение может быть продолжено с максимальным сокращением лекарственной нагрузки, тщательным контролем лабораторных показателей «печеночной панели» и клинических симптомов. С учетом многофакторного патогенеза ЛПП с развитием в конечном счете нарушения структуры и функции гепатоцитов оправдано назначение препаратов, способствующих восстановлению их мембраны, обладающих антиоксидантным эффектом, препятствующих индукции апоптоза гепатоцитов и имеющих минимальные взаимодействия с препаратами базисной терапии.

Наибольшее число исследований по лечению и профилактике ЛПП осуществлено в группах онкологических больных при проведении полихимиотерапии, а также при применении противотуберкулезных препаратов. Согласно имеющимся рекомендациям в указанных клинических ситуациях профилактическим и лечебным эффектом обладают адеметионин, урсодезоксихолевая кислота и многокомпонентный препарат ремаксол, эссенциальные фосфолипиды и бициклол [23–29]. К сожалению, точные механизмы действия гепатопротекторов изучены недостаточно, отсутствуют достоверные научные данные о безопасности и эффективности их использования при беременности. Так, гепатопротекторы адеметионин и силимарин противопоказаны при беременности в I и II триместрах. В ряде исследований [15, 30] описан опыт эффективного использования препарата урсодезоксихолевой кислоты (Урсофальк) в лечении ЛПП во II триместре беременности.

К гепатопротекторам, разрешенным к использованию в любые сроки беременности, относятся препараты эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ). ЭФЛ играют важную роль в формировании клеточных мембран, участвуют в процессах молекулярного транспорта, делении и дифференцировке клеток, а также стимулируют активность различных ферментных систем (системы цитохром P450, глутатионзависимых ферментов, супероксиддисмутазы, фосфолипаз), в связи с чем целесообразно применение ЭФЛ для коррекции функциональных и структурных нарушений печени при ее лекарственном повреждении.

Главный компонент ЭФЛ — фосфатидилхолин, в молекуле которого одна из трех гидроксильных групп глицерина связана с фосфорной кислотой и посредством эфирной связи соединена с холином. Фосфатидилхолин занимает 50–70 % липидного компонента мембран цитоплазматической сети гепатоцитов. Гепатопротекторный эффект ЭФЛ реализуется путем встраивания их молекул непосредственно в структуру поврежденных гепатоцитов, устранения дефектов и восстановления барьерной функции мембран. Нормализация структуры клеточных мембран способствует снижению активности перекисного окисления липидов и образованию свободных радикалов. ЭФЛ оказывают антиоксидантное действие, защищают митохондриальные и микросомальные ферменты от повреждения, поддерживают

репарацию мембран, подавляют синтез коллагена миофибробластами печени (антифибротический эффект).

В работах ряда исследователей [31, 32] показана высокая эффективность препаратов ЭФЛ в лечении токсических поражений печени, в том числе вызванных лекарственными препаратами.

Однако, несмотря на широкое использование препаратов этой группы, в литературе отсутствуют исследования их эффективности при лечении ЛПП у беременных. В предыдущих исследованиях была показана возможность использования ЭФЛ для снижения активности аминотрансфераз у беременных с наличием жирового гепатоза и стеатогепатита [33, 34].

Целью работы явилась оценка эффективности ЭФЛ для лечения лекарственного поражения печени при беременности.

Материалы и методы

С 2012 по 2016 г. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» обследованы 67 беременных, которые имели клинико-биохимические проявления лекарственно индуцированного цитолитического синдрома: 58 из них (основная группа) получали терапию ЛПП гепатопротекторами, у 9 женщин (группа сравнения) лечение ЭФЛ не проводилось.

Критерии включения в основную группу и группу сравнения: I триместр беременности, гормональная терапия в анамнезе, диагностированный цитолитический синдром. Критерии исключения: вирусные гепатиты, желчнокаменная болезнь, аутоиммунные заболевания печени, сахарный диабет и наличие раннего токсикоза беременных.

С целью диагностики состояния печени оценивались биохимические показатели: активность аланинаминотрансферазы (АЛТ, ЕД/л), аспартатаминотрансферазы (АСТ, ЕД/л), общей щелочной фосфатазы (ОЩФ, ЕД/л), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ, ЕД/л), лактатдегидрогеназы (ЛДГ, ЕД/л), глутаматдегидрогеназы (ГлДГ, ЕД/л), холинэстеразы (кЕД/л), уровень общего билирубина (мкмоль/л), общего белка (г/л), альбумина (г/л) и желчных кислот (мкмоль/л). Определение этих биохимических показателей проводили с использованием наборов реактивов фирмы Beckman Coulter (США) на аппарате Beckman Coulter Uni Cel DxС600 (США). Всем пациенткам выполнялось ультра-

звуковое исследование органов брюшной полости.

Диагноз ЛПП устанавливался с учетом клинико-анамнестических данных (прием гормональных препаратов на этапе планирования и/или в I триместре беременности), исключения других возможных причин поражения печени, положительного эффекта после отмены/снижения дозировок гормональных препаратов. У обследованных женщин ЛПП проявлялось гипераминотрансфераземией, в ряде случаев — повышением активности ГГТ, ГлДГ и редко уровня билирубина.

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

Всем пациенткам с диагностированным ЛПП были отменены гормональные и другие лекарственные препараты или их дозировка максимально снижена. Пациенткам основной группы проводилась терапия гепатопротекторами: ЭФЛ (внутривенно Эссенциале Н в дозировке 5,0 мл в течение 7–10 дней, затем капсулы Эссенциале Форте Н 300 мг по 2 капсулы 3 раза в день в течение 2–3 недель). У пациенток с признаками билиарного сладжа по данным УЗИ использовался регулятор желчеотделения растительного происхождения (таблетки Хофитол 0,2 г по 2 таблетки 3 раза в день).

Для оценки результатов лечения ЛПП через 2 и 4 недели исследовались биохимические показатели в сыворотке крови: активность АЛТ, АСТ, ГГТ, ГлДГ, содержание общего билирубина, общего белка, альбумина.

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

Результаты исследования

Средний возраст в исследуемых группах составил $32,4 \pm 4,7$ и $31,6 \pm 3,8$ года. У обследованных пациенток были исключены: сахарный диабет, желчнокаменная болезнь, ожирение. Средний индекс массы тела в основной группе и группе сравнения составил $23,5 \pm 1,8$ и $22,9 \pm 1,7$. Срок беременности, при котором диагностировали ЛПП, составил $8,9 \pm 3,1$ недели.

В естественном цикле беременность наступила лишь у $1/3$ обследованных женщин. Беременность после ЭКО имели 46 % обследованных, после стимуляции овуляции — 12,8 %, отмены гормональных контрацептивов — 11,7 %. Во время беременности все пациентки получали гормональную терапию с целью профилактики невынашивания или лечения угрозы прерывания беременности: только гестагенные препараты — 17 % женщин, гестагены и эстрогены — 83 %, у 38 % беременных в комплексной гормональной терапии применялись препараты ХГЧ и метипред.

У обследованных женщин гормональная терапия проводилась длительно — в течение $35 \pm 1,7$ дня и, как правило, дозировка препаратов превышала средние рекомендованные в инструкции по применению. В первом триместре у женщин основной группы гормональная терапия с целью профилактики и лечения невынашивания беременности в 35 % случаев сочеталась с антибактериальной терапией (препараты амоксицилин, джозамицин, цефалоспорины), в 31 % случаев — с терапией иммуноглобулинами (препараты Иммуновенин, Интрафект). А также обследованным женщинам назначались препараты других групп: витаминно-минеральные комплексы (58 %), антиагреганты (30 %), антикоагулянты (23 %), препараты железа (8 %), уросептики (14 %). Кроме гормональных препаратов пациентки получали в среднем $7,7 \pm 0,2$ наименования лекарственных средств и биологически активных добавок.

У обследованных женщин активность общей ЩФ, ЛДГ, холинэстеразы, уровень общего белка, альбумина и желчных кислот соответствовали нормальным для беременных женщин значениям. Уровень общего белка и альбумина находился на уровне нижней границы нормальных значений, активность аминотрансфераз была повышена в 2,5–10 раз.

В зависимости от степени выраженности цитолитического синдрома в основной группе выделены две подгруппы: в 1-ю подгруппу включены беременные с показателями активности аминотрансфераз выше 100 ЕД/л, во 2-ю подгруппу — беременные с активностью аминотрансфераз ниже 100 ЕД/л. Группа сравнения была сопоставима со 2-й подгруппой по биохимическим показателям.

В табл. 1 представлены результаты исследования биохимических показателей в исследуемых группах до начала лечения ЛПП и через 2 и 4 недели после начала лечения.

У беременных 1-й подгруппы было отмечено повышение активности ГГТ, средний показатель соответствовал верхней границе нормальных значений ($50,5 \pm 4,3$ ЕД/л), однако у 72 % пациенток активность фермента была выше нормы. У 32 % беременных 1-й подгруппы наблюдалось повышение активности ГлДГ ($6,4 \pm 1,1$ ЕД/л). Во второй подгруппе и группе сравнения характерным было повышение активности АЛТ и АСТ на фоне нормальных значений других показателей.

В основной группе и группе сравнения было зарегистрировано снижение активности аминотрансфераз через 2 и 4 недели после начала лечения ЛПП.

В основной группе через 2 недели после начала лечения активность АЛТ снизилась на 47,2 %, АСТ — на 44,3 %. Через 4 недели после начала лечения показатели активности АЛТ и АСТ снизились на 57,3 и 51,2 % соответственно по сравнению с показателями до лечения. Кроме этого, на фоне лечения ЭФЛ в основной группе через 2 недели нормализовалась активность ГГТ.

В группе сравнения через 2 недели от начала лечения активность АЛТ снизилась на 28,2 %, АСТ — на 13,4 % и через 4 недели — на 36,6 и 19,7 % соответственно по сравнению с показателями до лечения (рис. 1 и 2), что подтверждает лекарственно индуцированный генез цитолитического синдрома.

Таким образом, темпы снижения активности аминотрансфераз в исследуемых группах различались: в основной группе снижение активности АЛТ и АСТ происходило быстрее, чем в группе сравнения.

В 1-й подгруппе через 2 недели после начала лечения активность АЛТ снизилась на 48,6 %, АСТ — на 50,7 %. Через 4 недели активность АЛТ и АСТ снизились на 58,9 и 58,7 % соответственно и нормализовалась активность ГлДГ.

Во 2-й подгруппе активность АЛТ и АСТ через 2 недели снизились на 46,1 и 38 % соответственно, через 4 недели — на 56,8 и 44,2 % по сравнению с показателями до лечения.

У 51 % пациенток в первой подгруппе и в группе сравнения уровень активности аминотрансфераз оставался повышенным во II триместре беременности. При сроке беременности $17,3 \pm 4,2$ недели показатели активности составляли АЛТ $54,4 \pm 7,8$ ЕД/л и АСТ $37,2 \pm 5,4$ ЕД/л, что потребовало дополнительного курса гепатопротекторной терапии. У женщин второй подгруппы во втором триместре

Таблица 1

Table 1

Результаты исследования биохимических показателей в исследуемых группах до и через 2 недели после лечения

Results of the research of biochemical indicators in the study groups before and 2 weeks after treatment

Показатель	Единицы измерения	1-я подгруппа, n = 32			2-я подгруппа, n = 26			Группа сравнения, n = 9		
		До лечения	Через 2 недели после лечения	Через 4 недели после лечения	До лечения	Через 2 недели после лечения	Через 4 недели после лечения	До лечения	Через 2 недели после лечения	Через 4 недели после лечения
Активность АЛТ	ЕД/л	146 ± 7,8	75 ± 6,7**	60,1 ± 5,6**	72 ± 5,3	38,8 ± 2,4**	31,1 ± 3,2**	73,2 ± 4,1	52,5 ± 3,2*	46,4 ± 2,8*
	% снижения от исходного значения до лечения		48,6	58,9		46,1	56,8		28,2	36,6
Активность АСТ	ЕД/л	78,8 ± 6,3	38,8 ± 2,5**	32,8 ± 3,1**	39,4 ± 2,0	24,4 ± 2,3**	22,3 ± 3,2**	41,1 ± 2,8	35,6 ± 2,0*	33,1 ± 2,7*
	% снижения от исходного значения до лечения		50,7	58,7		38	44,2		13,4	19,7
Общий билирубин	мкмоль/л	13,8 ± 1,03	8,5 ± 0,47*	7,8 ± 0,9*	12,1 ± 1,2	10,1 ± 0,95	-	12,6 ± 1,3	11,8 ± 1,4	-
	% снижения от исходного значения до лечения		38,4	42,8						
Активность ГГТ	ЕД/л	50,5 ± 4,3	32,3 ± 2,07*	31,8 ± 1,9*	38,2 ± 3,5	28,2 ± 2,26*	27,4 ± 3,1*	32,2 ± 3,2	31,8 ± 2,8	-
	% снижения от исходного значения до лечения		36	36,6		26,1	28,5			
Общая щелочная фосфатаза (ЩФ), ЕД/л	ЕД/л	144 ± 8,4	151 ± 9,7	-	130 ± 6,1	132 ± 6,9	-	126 ± 6,7	127 ± 7,2	-
	% снижения от исходного значения до лечения			31,3						
Активность ЛДГ, ЕД/л	ЕД/л	290 ± 23,2	278,5 ± 19,4	-	265 ± 18,2	272,3 ± 20,1	-	270 ± 16,6	278 ± 17,8	-
	% снижения от исходного значения до лечения									
Общий белок, г/л	г/л	62,1 ± 0,8	65,5 ± 0,9	-	66 ± 0,8	67 ± 0,7	-	65,2 ± 1,2	65,6 ± 1,1	-
	Альбумин, г/л	34,1 ± 1,1	35,6 ± 1,2	-	35,8 ± 0,5	38,3 ± 1,4	-	36,3 ± 0,7	36,1 ± 1,2	-
Желчные кислоты, мкмоль/л	мкмоль/л	1,4 ± 0,2	2,0 ± 0,2	-	1,5 ± 0,12	1,78 ± 0,13	-	1,6 ± 0,16	1,7 ± 0,21	-
	Активность холинэстеразы, кЕД/л	6,522 ± 1,2	5,913 ± 1,1	-	6,221 ± 0,9	6,324 ± 1,2	-	6,744 ± 0,9	6,672 ± 0,8	-

Примечание. * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 по отношению к аналогичным показателям до лечения

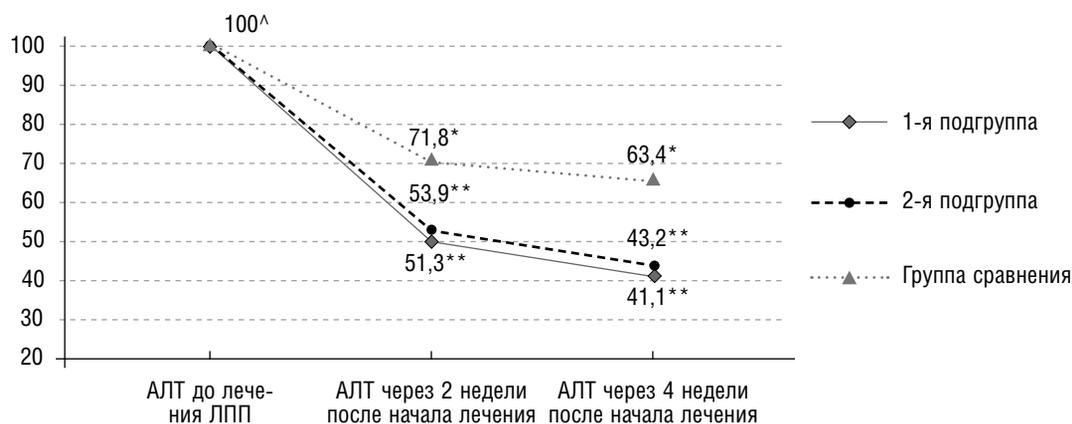


Рис. 1. Динамика активности АЛТ (%): * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по отношению к аналогичным показателям до лечения; Δ — за 100 % взят уровень активности АЛТ и АСТ до начала лечения лекарственного поражения печени

Fig. 1. Dynamics of ALT activity (%): * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ compared to the similar Indicators before the treatment; Δ — as 100% was taken level of ALT and AST before treatment of drug-induced cytolytic syndrome

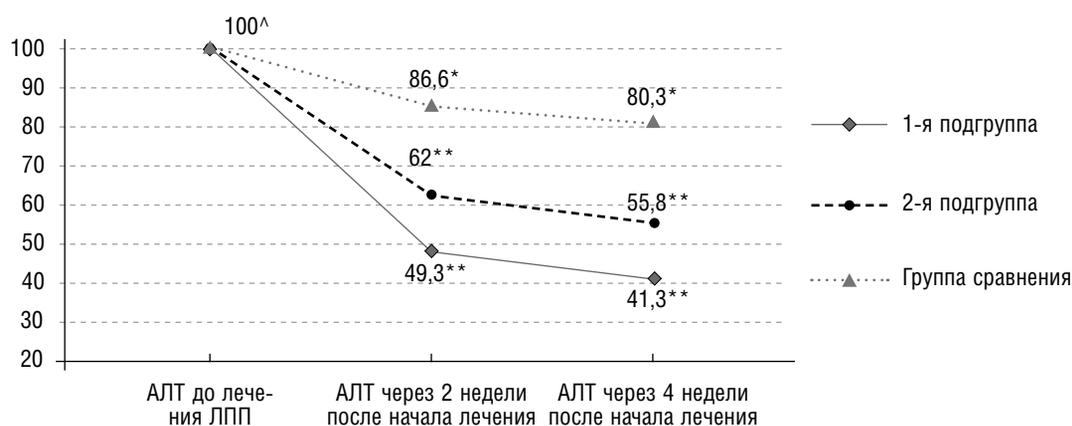


Рис. 2. Динамика активности АСТ (%): * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по отношению к аналогичным показателям до лечения; Δ — за 100 % взят уровень активности АЛТ и АСТ до начала лечения лекарственного поражения печени

Fig. 2. Dynamics of AST activity (%): * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ compared to the similar Indicators before the treatment; Δ — as 100% was taken level of ALT and AST before treatment of drug-induced cytolytic syndrome

беременности эти показатели соответствовали нормальным значениям: АЛТ $34,5 \pm 7,5$ ЕД/л и АСТ $26,2 \pm 5,3$ ЕД/л.

Четырем пациенткам из первой подгруппы со значениями активности аминотрансфераз выше 300 ЕД/л проводился курс мембранного плазмафереза (по 3 сеанса).

На рис. 1 и 2 отражена динамика уровня активности аминотрансфераз в 1-й и во 2-й подгруппах и группе сравнения.

В группе сравнения снижение активности аминотрансфераз через 2 и 4 недели после отмены лекарственных препаратов было менее значимым, чем в основной группе, получаю-

щей лечение препаратами ЭФЛ. Достоверно более быстрая динамика снижения активности аминотрансфераз на фоне терапии препаратами ЭФЛ свидетельствует об их эффективности в купировании цитолитического синдрома у беременных с ЛПП.

Течение и исходы беременности проанализированы у 64 женщин (96 %). Частота самопроизвольного выкидыша в I и во II триместрах в исследуемых группах составила 12,5 %. Преждевременные роды произошли у 26,5 % женщин в сроках 22,5–37 недель.

В III триместре у 41 (64 %) женщины беременность осложнилась гестозом. Средний срок

беременности, в котором появились симптомы гестоза, в группах составил $29,5 \pm 2,9$ недели. Гестоз легкой степени тяжести наблюдался у 56 % обследованных, в остальных случаях был диагностирован гестоз средней и тяжелой степеней тяжести.

Срочными родами беременность завершилась только у 61 % женщин. Операцией кесарева сечения родоразрешены 51,2 % женщин.

По экстренным показаниям прооперированы 45 % женщин. Основными показаниями для экстренного родоразрешения были начавшаяся гипоксия плода, отсутствие эффекта от терапии гестоза или нарастание тяжести гестоза. В плановом порядке операция кесарева сечения выполнена у 55 % женщин в связи с несостоятельностью рубца на матке после кесарева сечения, предлежанием плаценты, общеравномерносуженным тазом.

Выводы

1. К факторам риска развития лекарственного поражения печени при беременности относятся: повторные протоколы ЭКО и стимуляция овуляции в течение 6 месяцев, предшествующих беременности, длительный прием эстрогенных и гестагенных препаратов при беременности, одновременный прием четырех и более лекарственных препаратов, многоплодная беременность, синдром гиперстимуляции яичников.
2. Развитие цитолитического синдрома у беременных требует отмены или максимального снижения применяемых лекарственных препаратов.
3. Использование препаратов эссенциальных фосфолипидов эффективно в лечении цитолитического синдрома у беременных с лекарственным поражением печени.
4. Беременные с цитолитическим синдромом в I триместре составляют группу риска по невынашиванию беременности и развитию гестоза.

Литература

1. World Health Organization (WHO). The Use of the WHO-UMC System for Standardised Case Causality Assessment. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring (Uppsala Monitoring Centre, UMC), Database 2000. [Электронный ресурс]. Available from: <http://who-umc.org/Graphics/24734.pdf>. 1.
2. Leise MD. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(1):95-106. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.09.016.
3. Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis.* 2000;4(1):73-96. doi: 10.1016/S1089-3261(05)70097-0.
4. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. Acute Liver Failure Study Group. *Hepatology.* 2005;42(6):1364-6. doi: 10.1002/hep.20948.
5. Reporting adverse drug reactions definitions of terms and criteria for their use. Geneva: CIOMS; 1999.
6. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a Clinical Research Workshop. *Hepatology.* 2010;52(2):730-42. doi: 10.1002/hep.23696.
7. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Review. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(6):806-15. doi: 10.1038/clpt.2011.58.
8. Fontana RJ, Watkins PB, Bonkovsky HL, et al. Drug-induced liver injury Network (DILIN) prospective study. Rationale, design and conduct. *Drug Saf.* 2009;32(1):55-68. doi: 10.2165/00002018-200932010-00005.
9. Huang YS, Chern HD, Su WJ, et al. Cytochrome P4502E1 genotype and the susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology.* 2003;37(4):924-30. doi: 10.1053/jhep.2003.50144.
10. Ивашкин В.Т., Золотаревский В.Б., Маевская М.В., и др. Болезни печени и желчевыводящих путей. – М., 2002. [Ivashkin BT, Zolotarevskiy VB, Maevskaya MV, et al. Bolezni pecheni i zhelcheyivodyaschih putey. Moscow; 2002. (In Russ.)]
11. Guengerich FP. Common and uncommon cytochrome P450 reactions related to metabolism and chemical toxicity. *Chem Res Toxicol.* 2001;14(6):611-50. doi: 10.1021/tx0002583.
12. William M. Drug-Induced Hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2003;349(5):474-85. doi: 10.1056/NEJMra021844.
13. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени // РЖГГК. – 2012. – № 3. – С. 38–48. [Galimova SF. Lekarstvennye porazheniya pecheni. *RZhGGK.* 2012;(3):38-48. (In Russ.)]
14. Feghali MN, Mattison DR. Clinical therapeutics in pregnancy. *J Biomed Biotechnol.* 2011;783528. doi: 10.1155/2011/783528.
15. 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 JuB, Kuznecova IV, Goncharenko NV, Suhanova GA. Funkcional'noe narushenie pecheni v pervoj polovine beremennosti. *Vrach.* 2013;(12):70-73. (In Russ.)]

16. 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.
17. Еремина Е.Ю. Лекарственный гепатит у беременных // Врач. – 2015. – № 8. – С. 11–13. [Eremina EYu. Lekarsstvennyj gepatit u beremennyh. *Vrach*. 2015;(8):11-3. (In Russ.)]
18. 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):250-253. doi: 10.3109/14767058.2012.733771.
19. Danan G. Causality assessment of adverse reactions to drugs – I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: Application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(11):1323-30. doi: 10.1016/0895-4356(93)90101-6.
20. Danan G. Causality assessment of drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 1988;7(1):132-6. doi: 10.1002/hep.23577.
21. Danan G. RUCAM in drug and herb induced liver injury: The Update. *Int J Mol Sci*. 2016;17(1):14. doi: 10.3390/ijms17010014.
22. Stirnimann G. Liver injury caused by drugs: an update. *Swiss Med Wkly*. 2010;140:13080. doi: 10.4414/smww.2010.13080.
23. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза // РЖГГК. – 2015. – Т. 25. – № 2. – С. 41–57. [Ivashkin VT, Shirokova EN, Maevskaya MV, et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii i Rossiyskogo obshchestva po izucheniyu pecheni po diagnostike i lecheniyu holestaza. *RZhGGK*. 2015;25(2):41. (In Russ.)]
24. Ларионова В.Б., Громова Е.Г., Снеговой А.В. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности индуцированной противоопухолевой химиотерапии. – М., 2014 [Электронный ресурс]. Available from: http://oncology.association.ru/docs/recomend/may2015/09_vz-rek.pdf [Larionova VB, Gromova EG, Snegovoy AV. Klinicheskie rekomendatsii po korrektsii gepatotoksichnosti inducirovannoj protivopuholevoj himioterapii. Moscow; 2014. (In Russ.)]
25. Мордык А.В., Иванова О.Г., Нагибина Л.А., и др. Лекарственные поражения печени и их лечение в клинике туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 9. – С. 47–52. [Mordiyk AV, Ivanova OG, Nagibina LA, et al. Lekarsstvennyye porazheniya pecheni i ih lechenie v klinike tuberkuleza. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2015;(9):47-52. (In Russ.)]
26. Zhao D, Liu G. Protective effect of bicyclol on concanavalin A-induced liver nuclear DNA injury in mice. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2001;81(14):844-8.
27. Sakakima Y, Hayakawa A, et al. Prevention of hepatocarcinogenesis with phosphatidylcholine and menaquinone-4: *in vitro* and *in vivo* experiments. *J Hepatol*. 2007;47(1):83-92. doi: 10.1016/j.jhep.2007.01.030.
28. Ушкалова Е.А. Место эссенциальных фосфолипидов в современной медицине // Фарматека. – 2003. – № 10. [Ushkalova EA. Mesto essentsialnykh fosfolipidov v sovremennoy meditsine. *Farmateka*. 2003;(10). (In Russ.)]
29. Бацков С.С., Гордиенко А.В. Лекарственные поражения печени: учебное пособие для слушателей. – СПб.: ВМедА, 2002 [Batskov SS, Gordienko AV. Lekarsstvennyye porazheniya pecheni: ucheb. posobie dlya slushateley. Saint Petersburg: VMedA; 2002. (In Russ.)]
30. Калачнюк Т.Н. Оценка тяжести течения и эффективности терапии лекарственных гепатитов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011. [Kalachnyuk TN. Otsenka tyazhesti techeniya i effektivnosti terapii lekarstvennykh gepatitov. [dissertation] Moscow; 2011. (In Russ.)]
31. Скрипник И.Н. Эссенциальные фосфолипиды в лечении и профилактике медикаментозных поражений печени // Сучас. гастроентерологія. – 2009. – № 4. – С. 22–31 [Skripnik IN. Essentsialnyie fosfolipidy v lechenii i profilaktike medikamentoznykh porazheniy pecheni. *Suchas gastroenterologiya*. 2009;(4):22-31. (In Russ.)]
32. Ессауленко Е.Е. Гепатопротекторные свойства и метаболические эффекты липофильных продуктов растительного происхождения в эксперименте: Дис. ... д-ра биол. наук. – Краснодар, 2014. [Essaulenko EE. Gepatoprotekturnyye svoystva i metabolicheskie efekty lipofilnykh produktov rastitelnogo proishozhdeniya v eksperimente [dissertation]. Krasnodar; 2014. (In Russ.)]
33. Рзаева Р.Н., Мозговая Е.В., Пальгова Л.К. Стеатоз печени у женщин с ожирением. Особенности течения беременности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – № 6. – С. 55–65. [Rzaeva RN, Mozgovaya EV, Palgova LK. Liver steatosis at women with obesity. The features of pregnancy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2014;(6):55-65. (In Russ.)]
34. Рзаева Р.Н., Мозговая Е.В., Пальгова Л.К., и др. Особенности течения беременности у женщин при стеатозе печени и ожирении // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – № 6. – С. 47–54. [Rzaeva RN, Mozgovaya EV, Palgova LK, et al. The

features of pregnancy at women with liver steatosis and obesity. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2013;(6):47–54. (In Russ.)]

■ **Адреса авторов для переписки** (*Information about the authors*)

Людмила Константиновна Пальгова — профессор научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии. ФГБУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. **E-mail:** l_palgova@mail.ru.

Ирина Витальевна Борисова — аспирант. ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** irena_irbis@mail.ru.

Наталья Владимировна Жесткова — канд. мед. наук, руководитель НКО. ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** Zhestkova@me.com.

Марина Анатольевна Тарасова — д-р мед. наук, профессор. ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** tarasova@ott.ru.

Liudmila K. Palgova — Professor, scientific and educational center of Gastroenterology and Hepatology. St. Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** l_palgova@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.

Natalia V. Zhestkova — Head of Outpatient Department. FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** Zhestkova@me.com.

Marina A. Tarasova — MD, PhD, professor. FSBSI “The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott”, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** tarasova@ott.ru.