

## ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ГЕПАТИТ У БЕРЕМЕННЫХ

**Е. Еремина**, доктор медицинских наук, профессор  
Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева,  
Саранск  
**E-mail:** eeu61@mail.ru

*Приведены современные данные по проблеме лекарственных поражений печени и, в частности, лекарственного гепатита у беременных, а также ряд клинических наблюдений автора. Описаны факторы риска, основные механизмы и клинические варианты лекарственных поражений печени, а также принципы их диагностики и лечения у беременных.*

**Ключевые слова:** лекарственные поражения печени, гепатит, беременность, особенности, диагностика, лечение.

Лекарственные поражения печени (ЛПП) все чаще встречаются в практике клинициста [1], составляя не менее 10% всех побочных реакций лекарственных средств [2]. Данные о распространенности ЛПП в России отсутствуют, однако считается, что 40% случаев впервые диагностированного гепатита обусловлены лекарственными препаратами, а в группе пациентов старше 40 лет — >50% [3]. Немалая часть гепатитов и циррозов печени с неуточненной причиной также относятся к ЛПП [4].

К сожалению, проблема ЛПП не обошла стороной и такую специфическую категорию населения, как беременные. В литературе появились даже данные о том, что потенциально фатальное осложнение, наблюдаемое у беременных, — острая жировая печень беременных — в 21% случаев ассоциируется с приемом лекарств [5]. Перечень препаратов, вызывающих ЛПП у беременных, представляется ничуть не меньшим, чем в популяции, как и распространенность полипрагмазии, однако чаще всего развитие заболевания связано с приемом высокодозовых поливитамино-минеральных комплексов и гестагенов [6].

Наблюдающийся за последние годы во многих регионах страны рост числа случаев ЛПП в период беременности обусловлен: значительной частотой патологии печени у молодых женщин; широко распространенной практикой самолечения и употреблением значительного количества разнообразных лекарств в период беременности и до ее наступления; внедрением методики экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), предусматривающей значительную гормональную нагрузку на организм женщины; физиологическими изменениями в организме беременных.

Во время беременности повышается функциональная нагрузка на печень и ослабевает ее дезинтоксикационная функция. Обусловленная эффектом «разведения» гипоальбуминемия приводит к нарушению связывания и переноса метаболитов лекарств. Изменения гормонального профиля в период беременности способствуют ослаблению моторно-кинетической функции желчного пузыря, сгущению желчи, образованию микролитов и развитию холестаза с нарушением выделения метаболитов лекарственных веществ. В этих условиях вероятность развития ЛПП существенно повышается.

Механизмы патологического влияния лекарств на печень довольно многообразны и до конца не изучены. Механизмы же развития ЛПП у беременных вообще рассматриваются пока лишь как предполагаемые.

Традиционно выделяют 4 основных пути патологического действия лекарств на печень [7]: прямое токсическое действие лекарственных препаратов на гепатоциты; токсическое действие метаболитов лекарств; иммуноаллергическое поражение печени; идиосинкразию. Разнообразием механизмов ЛПП обусловлена многогранность клинических вариантов (гепатопатий); к которым относятся: лекарственный стеатоз и стеатогепатит; острый и хронический лекарственный гепатит (ЛГ); митохондриальные цитопатии; лекарственно-индуцированный фиброз печени; лекарственно-индуцированный холестаз; лекарственно-индуцированный склерозирующий холангит; фосфолипидоз; поражение сосудов печени (веноокклюзионная болезнь, синдром Бадда—Киари); поражение печени по типу реакций гиперчувствительности; некроз гепатоцитов; фульминантный гепатит.

Наиболее распространенный или, скорее, чаще диагностируемый вариант ЛПП как в популяции, так и у беременных — ЛГ. Он встречается в нескольких клинических вариантах [8]: в виде изолированного повышения уровня сывороточных трансаминаз, острого гепатита с желтухой, псевдохирургической формы острого гепатита, тяжелой формы острого гепатита с печеночной недостаточностью (по сути — фульминантной) и хронического ЛГ.

У большинства наблюдаемых нами пациенток отмечалось изолированное прогрессирующее повышение уровня сывороточных трансаминаз, свидетельствующее о преобладании цитолитического варианта поражения печени при длительном отсутствии субъективной симптоматики. Повышение активности сывороточных трансаминаз нередко выявлялось случайно.

Клиническими симптомами ЛПП, появляющимися, как правило, при значительном превышении (в 5 раз и более) верхней границы нормы активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), были слабость, субиктеричность склер и зуд кожных покровов. В большинстве случаев ЛПП регистрируются во II и III триместрах беременности.

В качестве иллюстрации приводим 2 клинических наблюдения.

***Большая Л.**, 28 лет, консультирована на сроке беременности 24–25 нед в связи с появившимся желтушным окрашиванием склер и 10–12-кратным повышением активности сывороточных АЛТ и АСТ, щелочной фосфатазы (ЩФ) и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП). В последующем развилась гипербилирубинемия за счет обеих фракций билирубина. Субъективно жалоб не предъявляла, состояние расценено как удовлетворительное; отмечались иктеричность склер, небольшая чувствительность при пальпации в правом подреберье; печень выступала на 2 см из-под края правой реберной дуги, мягкоэластичная, гладкая, край ровный, закруглен. Вирусная природа (антигены и антитела к вирусам гепатитов А, В, С, Е, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна—Барр, простого герпеса) патологии печени, аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона—Коновалова были исключены. Употребление алкоголя, наркотиков отрицалось. После тщательного изучения анамнеза заболевание было расценено как ЛГ с высокой активностью на фоне перорального приема в течение 1 мес*

препарата прогестерона, который был назначен гинекологом для профилактики угрожающего аборта. Беременность у женщины была 1-й желаемой; предыдущие 2 беременности закончились абортами.

В связи с высокой активностью цитолиза было назначено лечение метилпреднизолоном (20 мг/сут) в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) — 750 мг/сут и адеметионином — 800 мг/сут парентерально. Были проведены 3 процедуры мембранного плазмацитоза, однако показатели активности трансаминаз продолжали расти. В итоге 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 этого пациентке потребовалось длительное стационарное и амбулаторное лечение по поводу ЛГ, развившегося во время беременности. Наблюдение пациентки продолжается.

**Большая М.**, 26 лет, беременность 31–32 нед, 1-я, двойной мужского пола, после процедуры ЭКО. Началу беременности предшествовала терапия препаратами эстрогенов, прогестерона, витаминами и др. в связи с проведением процедуры ЭКО. На протяжении беременности женщина продолжала принимать значительное количество других препаратов — высокодозовые поливитаминно-минеральные комплексы, препараты железа, кальция, йода и др. (18 таблеток в сутки). На сроке 31 нед беременности появился зуд кожи, преимущественно — в ночное время. При биохимическом исследовании крови было выявлено повышение активности АЛТ до 70 Ед/л, АСТ до 56 Ед/л при уровне сывороточной ЩФ, соответствующем III триместру беременности. Госпитализирована в Республиканский перинатальный центр. При исследовании крови активность ЩФ повышена в 1,3 раза, ГГТП — в 2 раза от верхней границы нормы. Вирусная, аутоиммунная природа гепатита была исключена. Данные УЗИ органов брюшной полости: умеренная гепатомегалия, диффузные изменения в паренхиме печени и поджелудочной железы, утолщение стенок желчного пузыря до 4 мм, признаки билиарного сладжа. При ежедневном мониторинге показателей печеночных функций отмечался прогрессирующий рост активности сывороточных трансаминаз при стабильных показателях ЩФ, ГГТП, билирубина. Был диагностирован ЛГ высокой активности. Проводилось лечение УДХК (1000 мг/сут), адеметионином (800 мг/сут), энтеросорбентами, но активность сывороточных трансаминаз продолжала увеличиваться. При достижении 10-кратного превышения активности трансаминаз был назначен преднизолон внутривенно в дозе 90 мг/сут, который, к сожалению, также не изменил ситуацию в положительную сторону. К тому же появились признаки коагулопатии (снижение протромбинового индекса, фибриногена, увеличение активированного частичного тромбопластинового времени — АЧТВ). Создавшийся риск развития острой жировой дистрофии печени вынудил провести досрочное родоразрешение, которое было осуществлено методом кесарева сечения под спинальной анестезией. Операция прошла без осложнений. Масса тела одного из новорожденных составила 2700 г, другого — 2350 г. В послеоперационном периоде активность сывороточных трансаминаз продолжала расти еще в течение 4 дней, после чего зарегистрирована об-

ратная динамика. Лечение продолжается. На сегодня активность сывороточных трансаминаз снизилась до уровня 3-кратного превышения верхней границы нормы.

Анализируя эти и другие случаи, встречающиеся в нашей практике, следует еще раз подчеркнуть, что любые, даже самые «безобидные», на первый взгляд, лекарственные средства, включая биологически активные добавки, витамины, препараты железа, кальция, а также растительные средства, у беременной могут вызвать ЛГ. Однако настороженность врачей в отношении развития ЛПП у беременных, к сожалению, недостаточна, о чем свидетельствуют многообразие и поликомпонентность назначаемых им схем лечения, подчас — совершенно необоснованно.

Наши собственные наблюдения позволили отметить некоторые особенности ЛПП у беременных, в значительной степени определяющие тактику врача [6]:

- малосимптомность или асимптомность клиники ЛПП с манифестацией на стадии выраженных нарушений функций печени;
- преобладание цитолитического биохимического синдрома с тенденцией к его прогрессированию;
- сохранение, а иногда — кратковременное прогрессирование симптомов цитолиза после родоразрешения, в связи с чем требуются пролонгированная терапия (в том числе — ГКС) и динамическое наблюдение пациентки;
- сложность дифференциальной диагностики из-за атипичности клиники, частой коморбидности, необходимости выполнения множества исследований в короткий срок при невозможности применения высокоинформативных методов, таких как компьютерная, магнитно-резонансная томография, эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРПХГ), биопсия печени и др.;
- необходимость детального, подчас — ежедневного многокомпонентного мониторинга показателей функций печени и гемостаза, а также более частого мониторинга состояния плода;
- высокий риск развития или манифестации коагулопатии с нарастанием протромбинового времени и АЧТВ вследствие прогрессирования цитолиза на фоне гиперэстрогении, развития холестаза, особенно — на фоне дефицита витамина К;
- высокая вероятность фатальных для женщины и плода осложнений (прежде всего — развития острой жировой печени беременных);
- сложности лечения, предусматривающие, с одной стороны, назначение адекватных методов терапии, включая ГКС, а с другой — обеспечение безопасности лечения для беременной, течения беременности и состояния плода;
- необходимость:
  - своевременного принятия решения о досрочном родоразрешении или искусственном прерывании беременности и высокая степень ответственности, связанная с принятием данного решения;
  - определения вида родоразрешения и способа анестезиологического пособия с учетом гепатотоксичности большинства анестетиков и высокой вероятности кровотечений и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
  - продолжения лечения в послеродовом периоде и определение его соотношения с кормлением ребенка грудью.

В значительной степени справиться с проблемой ЛПП у беременных можно было бы путем соблюдения 2 простых условий: снижения медикаментозной нагрузки на организм беременных, что достигается следованием давно и хорошо известному правилу назначать лекарства только по строгим показаниям; динамического мониторинга функциональных показателей печени при проведении любой медикаментозной терапии в период беременности, особенно женщинам, перенесшим ЭКО.

Диагностика ЛПП и, в частности, ЛГ у беременных не имеет каких-либо особенностей и, как правило, не представляет значительных сложностей как в общесоматической сети, так и в учреждениях родовспоможения. Повышение активности сывороточных трансаминаз на фоне медикаментозной терапии при отсутствии других очевидных причин, таких как вирусные гепатиты, аутоиммунные заболевания печени, наследственные гепатозы, HELLP-синдром, преэклампсия и т.п., следует расценивать как вероятное проявление ЛПП. При этом следует учитывать физиологические особенности биохимических показателей, характеризующих состояние печени у беременных, особенно в III триместре. Увеличение продукции эстрогенов и прогестерона у беременных ассоциируется с холеемией, гиперлипидемией, увеличением содержания холестерина в желчи. С повышением объема циркулирующей крови и «эффектом разведения» связаны гипопроотеинемия, гипоальбуминемия, снижение уровня гемоглобина. Синтез ЩФ в плаценте приводит к ее 2–4-кратному повышению в крови, особенно выраженному в III триместре (нормализуется через 3–6 нед после родов). В этих условиях наиболее значимые биохимические критерии поражения печени – активность сывороточных трансаминаз, ГГТП и уровень билирубина.

Медикаментозная терапия ЛПП должна проводиться с большой осторожностью, под контролем общего состояния пациентки и лабораторных показателей (общий анализ крови с определением количества тромбоцитов и ретикулоцитов, уровней АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубина и его фракций; протеинограмма; оценка уровней протромбина, фибриногена, определение АЧТВ и другие исследования по показаниям).

К сожалению, в настоящее время отсутствуют рандомизированные исследования, позволяющие разработать алгоритмы лечения при отдельных видах ЛПП и корректно оценить эффективность гепатопротекторов при каждом из них. Поэтому традиционно используют патогенетический подход, принятый при поражениях печени в популяции [9].

В терапии беременных с ЛПП чаще всего применяют препараты УДХК и S-аденозил-L-метионин. При высокой активности цитолиза (активность сывороточных трансаминаз, превышающая более чем в 10 раз верхнюю границу нормы) назначают ГКС (преднизолон – до 20 мг/сут во II триместре и до 30 мг/сут – в III триместре или метилпреднизолон в эквивалентных дозах). При выраженной желтухе, подозрении на иммунологическое повреждение печени дополнительно показаны энтеросорбция, дезинтоксикация [9]. При неэффективности медикаментозной терапии используют мембранный плазмоцитоз или карбогемосорбцию [10].

Широкое распространение при лечении патологии печени у беременных получили препараты УДХК. Их назначают при всех клинических формах ЛПП, чаще – во II и III триместрах, но особенно эффективны они при наличии холестаза [11]. Препараты УДХК можно комбинировать с другими гепатопротекторами и ГКС. При ЛПП препараты УДХК применяют в дозе 13–15 мг/кг/сут в 1–3 приема на срок ≥3 мес.

Неблагоприятный прогноз при ЛПП в популяции ассоциирован с выраженной желтухой, гипербилирубинемией и выраженным цитолитическим синдромом [12]. В доступной литературе не удалось обнаружить работ, посвященных оценке прогноза ЛПП у беременных. Собственные клинические наблюдения беременных с ЛПП свидетельствуют об отсутствии строгой корреляции между выраженностью изменений биохимических показателей поражения печени, клинической симптоматикой и прогнозом. ЛГ, развившийся в I триместре, отличается более легким течением, лучше и быстрее поддается медикаментозному лечению, однако весьма возможно, что на более поздних сроках беременности активность сывороточных трансаминаз вновь возрастет, даже без повторения «лекарственной агрессии». ЛГ, развившийся во II и, особенно, в III триместре, отличается быстропрогрессирующим течением и, как правило, плохо поддается терапии.

В заключение хотелось бы отметить, что проблема ЛПП у беременных должна шире обсуждаться на разных уровнях. В рамках же данной статьи стоит подчеркнуть, что при назначении медикаментозной терапии, особенно длительной, при применении нескольких лекарственных средств, потенциально способных вызвать ЛПП, для обеспечения безопасности пациентки следует мониторировать основные показатели функционирования печени. Срок наблюдения должен охватывать все время приема препарата и латентный период его возможного отсроченного эффекта.

## Литература

1. Andrade R., Lucena M., Fernandes M. et al. Drug-induced liver injuries analysis of 461 residences submitted to the Spanish registry a 10-years period // *Gastroenterology*. – 2005; 129: 512–21.
2. Lewis J. Drug-induced liver disease // *Med. Clin. North Am.* – 2000; 84: 1275–311.
3. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей / М., 1999.
4. Dossing M., Sonne J. Drug-induced hepatic disorders. Incidence, management and avoidance // *Drug Saf.* – 1993; 9: 441–9.
5. Adukauskiene D., Dockiene I., Naginiene R. et al. Acute liver failure in Lithuania // *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. – 2008; 44 (7): 536–40.
6. Еремина Е.Ю., Машарова А.А. Заболевания органов пищеварительной системы у беременных. – Саранск, 2009; 200 с.
7. Zimmerman H. Drug-induced liver disease // *Clin. Liver Dis.* – 2000; 4 (1): 73–96.
8. Kaplowitz N. Drug induced hepatitis. Chronic hepatitis: metabolic, cholestatic, viral and autoimmune. Eds. M. Diehl, N. Hayashi, M. Manns / Dordrecht: Springer, 2007; 32–42.
9. Larrey D. Drug-induced liver disease // *J. Hepatol.* – 2000; 32 (Suppl. 1): 77–88.
10. Башмакова Н.В., Пунгина М.Ю., Ерофеев Е.Н. Внутривенный холестаза беременных – предиктор желчнокаменной болезни? // *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. – 2012; 3: 75–8.
11. Садовникова И.В., Садовникова В.В. Клинико-экспериментальное обоснование урсотерапии при токсическом медикаментозном гепатите // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. и колопроктол.* – 2007; 1 (17): 69.
12. Bjornsson E., Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease // *Hepatology*. Baltimore. – 2005; 42 (2): 481–9.

## DRUG-INDUCED HEPATITIS IN PREGNANT WOMEN

Professor E. Eremina, MD

N.P. Ogarev Mordovian State University, Saransk

*The paper gives an update on drug-induced liver injury and particularly drug-induced hepatitis in pregnant women, as well as a number of the author's clinical observations. It describes the risk factors, main mechanisms, and clinical types of drug-induced liver injuries, as well as the principles of their diagnosis and treatment in pregnant women.*

**Key words:** drug-induced liver injuries, hepatitis, pregnancy, features, diagnosis, treatment.