Факторы риска лекарственного поражения печени в I триместре беременности

Л.К. Пальгова¹, М.А. Тарасова², И.В. Борисова², Н.В. Жесткова^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, г. Санкт-Петербург

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявить факторы риска лекарственного поражения печени в I триместре беременности.

Дизайн: проспективное рандомизированное сравнительное клиническое исследование.

Материалы и методы. Обследованы 113 беременных в I триместре. В основную группу включена 81 пациентка с наличием клинико-анамнестических и биохимических проявлений лекарственного поражения печени, в группу сравнения — 20 беременных, принимавших гормональные препараты для профилактики или лечения невынашивания беременности, с отсутствием изменений активности печеночных аминотрансфераз, в контрольную группу — 12 практически здоровых женщин, не получавших гормональные препараты. Диагностика лекарственного поражения печени была основана на критериях RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method). Оценивали результаты биохимического анализа крови, отражающие функциональное состояние печени, данные УЗИ печени и желчного пузыря, количество и спектр использованных лекарственных препаратов, частоту фоновых гинекологических и соматических заболеваний.

Результаты. На этапе планирования беременности 71,8% женщин основной группы получали гормональные препараты, у 49,4% настоящая беременность наступила после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и применения криопотокола. Дополнительно к гормональным препаратам в I триместре беременности некоторые участницы принимали антибактериальные препараты и иммуноглобулины, в основной группе существенно чаще (в 31,3% и 34,3% случаях соответственно). В основной группе, кроме гормональных препаратов, женщины получали в среднем $7,7 \pm 0,2$ наименования лекарств, в группе сравнения — $3,8 \pm 0,3$ наименования.

Гормональная терапия у беременных основной группы проводилась в течение $35 \pm 1,7$ дня, в группе сравнения — $15,8 \pm 0,8$ дня.

Заключение. Выявлены следующие факторы риска лекарственного поражения печени у беременных в I триместре: гормональная терапия на этапе планирования и в I триместре беременности, наступление беременности после стимуляции овуляции и ЭКО, длительный прием (более 4 недель) эстрогенных и гестагенных препаратов, полипрагмазия. Не обнаружена взаимосвязь между наличием соматических заболеваний и риском лекарственного поражения печени. Преимущественно развивался гепатоцеллюлярный тип поражения печени; частота холестатического типа составила 9%, сосудистого — 5%.

Ключевые слова: лекарственное поражение печени, беременность, I триместр, эстрогены, гестагены, факторы риска.

Вклад авторов: Пальгова Л.К. — разработка и оценка дизайна исследования, консультирование пациенток и исключение пациенток из исследования в соответствии с критериями, оценка результатов, окончательное оформление рукописи; Тарасова М.А. — утверждение дизайна исследования, оценка клинического материала, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Борисова И.В. — сбор клинического материала, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание текста статьи; Жесткова Н.В. — консультирование пациенток, ведение пациенток согласно протоколу исследования и аналитическая оценка клинического материала, участие в оформлении медицинской документации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Пальгова Л.К., Тарасова М.А., Борисова И.В., Жесткова Н.В. Факторы риска лекарственного поражения печени в I триместре беременности. Доктор.Ру. 2020; 19(7): 31–36. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-31-36

Risk Factors of Drug-Induced Liver Involvement in First Trimester of Pregnancy

L.K. Palgova¹, M.A. Tarasova², I.V. Borisova², N.V. Zhestkova^{1, 2}

¹ St. Petersburg State University; 8a 21st liniya V.O., St. Petersburg, Russian Federation 199106

² Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine named after D.O. Ott; 3 Mendeleevskaya liniya, St. Petersburg Russian Federation 199034

ABSTRACT

Study Objective: to identify the risk factors of drug-induced liver involvement in first trimester of pregnancy.

Study Design: prospective randomized comparative clinical research.

Пальгова Людмила Константиновна (**автор для переписки**) — д. м. н., профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии ФГБОУ ВО СПбГУ. 199106, Россия, г. Санкт-Петербург, 21-я линия В.О., д. 8а. eLIBRARY.RU SPIN: 6229-6750. <https://orcid.org/0000-0003-0973-1312>. E-mail: l.palgova@mail.ru

Тарасова Марина Анатольевна — д. м. н., профессор, помощник директора по научной работе ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 8166-3356. E-mail: tarasova@ott.ru

Борисова Ирина Витальевна — аспирант ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. E-mail: irena-irbis@mail.ru

Жесткова Наталья Владимировна — ассистент, выполняющий лечебную работу, кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО СПбГУ, руководитель научно-консультативного отделения ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. eLIBRARY.RU SPIN: 6014-8153. <https://orcid.org/0000-0001-8078-3524>. E-mail: zhestkova@me.com

Materials and Methods. At the Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine named after D.O. Ott, we selected 113 pregnant women in first trimester of pregnancy. The study group included 81 patients with clinical, anamnestic and biochemical signs of drug-induced liver involvement, while the comparison group included 20 pregnant women who took hormonal drugs to prevent or treat habitual miscarriage and who did not have aminotransferases changed; and the control group of 12 healthy women who did not take any hormonal drugs. Diagnosis of hepatic involvement was based on the RUCAM criteria (Roussel Uclaf Causality Assessment Method). We assessed biochemical blood analysis which demonstrated hepatic functional status; ultrasound results for liver and gall bladder; amount and types of drugs used; incidence of background gynaecological and somatic disorders.

Study Results: During pregnancy planning, 71.8% of women from the study group were treated with hormonal agents; 49.4% had their present pregnancy after in vitro fertilisation (IVF) and cryoconservation protocol. In addition to hormonal therapy, in first trimester of pregnancy some patients were prescribed antimicrobials and immunoglobulins, more frequently in the study group (31.3% and 34.3%, respectively). Apart from hormonal agents, women in the study group were prescribed 7.7 ± 0.2 medicines on the average vs. 3.8 ± 0.3 medicines in controls. Pregnant women in the study group were treated with hormones for 35 ± 1.7 days vs. 15.8 ± 0.8 days in controls.

Conclusion. The following risk factors of drug-induced hepatic involvement in first trimester of pregnancy were identified: hormonal therapy during pregnancy planning and in first trimester of pregnancy; pregnancy after ovulation stimulation and IVF; long-term use (over 4 weeks) of estrogenic and gestagenic drugs; polypragmasy. No correlation was found between somatic disorders and the risk of hepatic involvement. Hepatocellular hepatic involvement prevailed; the incidence of cholestatic and vessel types made 9% and 5%, respectively.

Keywords: drug-induced liver involvement, pregnancy, first trimester, oestrogens, gestagens, risk factors.

Contributions: Palgova, L.K. — study design and assessment, subjects consulting, exclusion of patients from the study, results assessment, final manuscript presentation; Tarasova, M.A. — approval of study design, assessment of clinical materials, review of critically important material, approval of the manuscript for publication; Borisova, I.V. — collection of clinical materials, data review, analysis and interpretation, article preparation; Zhestkova, N.V. — subjects consulting; patients management as per study protocol and analytical assessment of clinical material, medical records presentation.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Palgova L.K., Tarasova M.A., Borisova I.V., Zhestkova N.V. Risk Factors of Drug-Induced Liver Involvement in First Trimester of Pregnancy. Doctor.Ru. 2020; 19(7): 31–36. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-7-31-36

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственное поражение печени (ЛПП) представляет собой наиболее сложную проблему клинической медицины в связи с достаточно высокой распространенностью, неоднородностью клинических проявлений и отсутствием четких прогностических критериев риска их развития. Существует несколько полноценных национальных регистров ЛПП, однако основным источником информации о неблагоприятных реакциях на лекарства служит глобальная база данных Vigibase, созданная ВОЗ. Она содержит 13 208 000 отчетов (по состоянию на 2016 г.) и выделяет поражения печени как наиболее важную проблему¹.

Беременность относится к факторам риска ЛПП в силу ряда физиологических изменений, которые могут оказывать влияние на метаболизм лекарственных препаратов [1]. Ключевую роль в этом процессе играют гипоальбуминемия и изменение уровня стероидных гормонов, повышение pH желудочного сока, замедление перистальтики кишечника, рост скорости клубочковой фильтрации [2, 3]. Снижение уровня альбумина плазмы крови при беременности способно приводить к нарушению связывания и выведения лекарств [1, 4].

Синтетические стероидные гормоны как индукторы лекарственного метаболизма могут усугублять гепатотоксичность большинства лекарственных средств [5]. Этот факт необходимо учитывать при оценке риска ЛПП у беременных, получающих гестагены и эстрогены. Высокая липофильность последних позволяет отнести их к группе лекарственных препаратов с потенциально высоким риском негативного влияния на печень [6–9]. В последние годы в научной литературе обсуждается риск нарушения функции печени у беременных после применения ВРТ, приема гормональных препаратов на этапе планирования и в течение беременности для профилактики невынашивания [10, 11]. Согласно данным У. Корулов и соавт., частота нарушения функции печени после применения ВРТ выше в 6,5 раза, чем при естественно наступившей беременности [11].

Несмотря на активное изучение данной проблемы, факторы риска ЛПП и меры по его профилактике, взаимосвязь ЛПП и акушерских осложнений в вышеупомянутых группах беременных до сих пор являются предметом серьезной дискуссии [12, 13]. По мнению Е. Mei-Dan и соавт., индуцированное лекарственными препаратами нарушение функции печени в первой половине беременности может быть сопряжено с высокой частотой невынашивания, развития плацентарной недостаточности и перинатальных осложнений [13].

В настоящее время не изучены предикторы тяжелого течения ЛПП и типы ЛПП, не определены основные препараты и их сочетания, вызывающие повреждение печени в I триместре беременности.

Цель настоящего исследования — выявить факторы риска ЛПП в I триместре беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта» и ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» обследованы 113 беременных женщин в I триместре, которые были рандомизированы на три группы. Основная группа включала 81 пациентку (средний возраст — $31,4 \pm 4,7$ года) с наличием клинико-анамnestических и биохимических проявлений ЛПП, группа сравнения — 20 беременных (средний возраст — $31,2 \pm 3,7$ года), принимавших гормональные препараты для профилактики или лечения невынашивания беременности в I триместре, с отсутствием изменений уровня печеночных аминотрансфераз. Контрольную группу составили 12 практически здоровых женщин (средний возраст — $30,8 \pm 3,6$ года), не получавших гормональные препараты в I триместре беременности.

У пациенток было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в основную группу: возраст от 18 до 40 лет, беременность сроком до 12 недель, гормональная

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. URL: <https://www.who-umc.org/media/2768/standardised-case-causality-assessment.pdf>.

терапия на этапе планирования и/или во время беременности, повышение активности печеночных аминотрансфераз более чем в 2 раза относительно верхнего предела нормы.

Критерии включения в группу сравнения: возраст от 18 до 40 лет, беременность сроком до 12 недель, гормональная терапия на этапе планирования и/или во время беременности, активность печеночных аминотрансфераз в пределах референтных значений.

Критерии включения в группу контроля: возраст от 18 до 40 лет, беременность сроком до 12 недель, гормональная терапия на этапе планирования и/или во время беременности не проводилась, активность печеночных аминотрансфераз в пределах референтных значений.

Критерии исключения из всех групп: положительные результаты тестов на наличие вирусных гепатитов, задокументированные хронические заболевания печени и билиарного тракта (желчнокаменная болезнь, аутоиммунные и первично-холестатические заболевания печени, болезни накопления), СД, ранний токсикоз, избыток массы тела или ожирение, наследственная тромбофилия (высокий риск), антифосфолипидный синдром.

Для постановки диагноза ЛПП и оценки функционального состояния печени при беременности у всех женщин проводили сбор анамнеза с учетом экстрагенитальных патологий, физикальное обследование, клинико-биохимическое и инструментальное исследование. Затем сравнивали особенности течения беременности и исходы во всех трех группах.

Для определения вероятности взаимосвязи поражения печени и приема гормональных препаратов использовали

метод оценки причинно-следственной связи, разработанный компанией Roussel Uclaf (Roussel Uclaf Causality Assessment Method, RUCAM). Последние обновления RUCAM опубликованы в 2016 г. [14]. Расчет вероятности по RUCAM проводился отдельно для каждого препарата, который мог вызвать гепатотоксическую реакцию.

Полученные результаты обрабатывали с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Межгрупповые различия значений признаков, имеющих непрерывное распределение, оценивали с применением t-критерия Стьюдента и рангового U-критерия Манна — Уитни, при сравнении частотных величин использовали χ^2 (критерий Пирсона) с поправкой Йетса и точный метод Фишера, при сравнении парных (сопряженных) выборок — парный Ud-критерий (Вилкоксона). Анализ зависимости между признаками проводили с помощью rs-критерия Спирмена. Критический уровень вероятности нулевой гипотезы (об отсутствии различий или факторных влияний) принимали равным 0,05. Однофакторный дисперсионный анализ (Analysis of Variance, ANOVA) был выполнен для определения значимости различий средних значений. Для проверки нулевой гипотезы использовался апостериорный анализ (post-hoc analysis) — тест Тьюки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ акушерско-гинекологического анамнеза, представленного в таблице 1, показал, что основную группу и группу сравнения составили преимущественно повторно беременные женщины.

Таблица 1 / Table 1

Данные акушерско-гинекологического анамнеза, n (%)
Obstetric-gynaecologic anamnesis, n (%)

Анамнестические данные / Life record	Основная группа / Main group (n = 81)	Группа сравнения / Comparison group (n = 20)	Контрольная группа / Control group (n = 12)
Первобеременные / Primigravida	20 (24,7)	6 (30,0)	6 (50,0)*
Повторнобеременные / Multigravida	61 (75,3)	14 (70,0)	6 (50,0)**
Бесплодие / Infertility:			
• первичное / primary	21 (25,9)	3 (15,0)**	1 (8,3)*
• вторичное / secondary	24 (29,6)	3 (15,0)**	1 (8,3)*
Невынашивание в анамнезе, в том числе привычное невынашивание / History of miscarriage, including recurrent miscarriage	41 (50,6) 16 (19,8)	7 (35,0)* 3 (15,0)	1 (8,3)* 0***
Настоящая беременность наступила / This pregnancy is:			
• спонтанно / spontaneous	20 (24,7)	12 (60,0)*	11 (91,7)*
• после отмены гормональных контрацептивов / after hormonal drug discontinuation	9 (11,1)	4 (20,0)**	1 (8,3)
• после стимуляции овуляции / after ovulation stimulation	12 (14,8)	2 (10,0)	0***
• в результате экстракорпорального оплодотворения / IVF	30 (37,0)	2 (10,0)*	0***
• в результате применения криопротоккола / after cryoprotocol	10 (12,4)	0***	0***
Неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения в предшествующие 6 месяцев / Unsuccessful IVFs in previous 6 months	25 (30,9)	1 (5,0)***	0***

Примечание. Отличия от основной группы статистически значимы: (*) — $p < 0,01$; (**) — $p < 0,05$; (***) — $p < 0,001$.

Note: Differences from main group were statistically significant: (*) — $p < 0,01$; (**) — $p < 0,05$; (***) — $p < 0,001$.

Установлено, что ЛПП возникло более чем у половины беременных с ранее диагностированным бесплодием. В группе сравнения бесплодие в анамнезе было только у 30% обследованных, а в контрольной группе — у 16,6%, т. е. встречалось в 1,8 и 3,3 раза реже. Значительные различия выявлены и в частоте невынашивания беременности. Самопроизвольное прерывание беременности на сроке до 22 недель произошло у 50,6% пациенток с ЛПП, при этом привычное невынашивание отмечалось почти у каждой пятой женщины.

Важным фактором риска развития ЛПП в I триместре беременности оказалось применение ВРТ. В основной группе у половины женщин беременность наступила после ЭКО и применения криопротокола, у 14,8% — после стимуляции овуляции (кломифена цитратом и гонадотропинами), 11,1% женщин получали гормональные препараты на этапе планирования беременности. В группе сравнения анализируемые показатели статистически значимо отличались.

Анализ исходов предшествующих беременностей показал, что преэклампсия наблюдалась почти с одинаковой частотой в основной группе и группе сравнения (21,5% и 21,4% соответственно) и поэтому не рассматривалась нами как фактор риска ЛПП.

Хронический эндометрит и аднексит в основной группе встречались более чем в 2 раза чаще, чем в группе сравнения, а наружный генитальный эндометриоз — в 3,5 раза чаще (табл. 2). Таким образом, наличие этих гинекологических заболеваний было расценено нами как фактор увеличения фармакологической нагрузки в прегравидарный период и, соответственно, повышения риска ЛПП.

Беременные с наличием СД, ожирения, хронических заболеваний печени и желчного пузыря, в том числе желчнокаменной болезни, не включались в исследование, поскольку данные заболевания сами по себе являются факторами риска поражения печени и могут исказить результаты поиска других факторов риска. Среди других соматических заболеваний мы не выделили ни одного в качестве фактора риска ЛПП в I триместре беременности. Так, заболевания верхних отделов ЖКТ имелись у 26,8%, 20,0% и 8,3% женщин основной группы, группы сравнения

и контрольной группы соответственно, патология сердечно-сосудистой системы — у 31,3%, 25,0% и 8,3%, заболевания почек и мочевых путей — у 22,3%, 20,0% и 8,3%. Мы обратили внимание на то, что у 25,4% беременных с развившимся в I триместре ЛПП были диагностированы заболевания щитовидной железы: у 22,3% — аутоиммунный тиреоидит, у 2,9% — диффузный нетоксический зоб. В группе сравнения патология щитовидной железы регистрировалась в 1,7 раза реже (15%), а в контрольной группе — только в 8,3% случаев. Эти результаты диктуют необходимость более углубленного изучения взаимосвязи патологии щитовидной железы и ЛПП в I триместре беременности. По результатам нашего исследования судить об этом мы посчитали преждевременным.

Прекрасно понимая возможность отсроченного ЛПП, мы оценили фармакологическую нагрузку на этапе планирования беременности и при ее наступлении (табл. 3).

На этапе планирования беременности 71,8% женщин основной группы получали гормональные препараты, у 49,4% настоящая беременность наступила после ЭКО и использования криопротокола. Однако влияние отдельных групп гормональных препаратов, применяемых в протоколах ЭКО, не оценивали ввиду их разнообразия и большого объема назначаемых лекарственных средств. Характерной особенностью фармакотерапии в I триместре беременности было продолжение приема гормональных препаратов (с целью профилактики и лечения невынашивания беременности) в сочетании с антибактериальными препаратами и иммуноглобулинами (в 31,3% и 34,3% случаях соответственно). В основной группе, кроме гормональных препаратов, женщины получали в среднем $7,7 \pm 0,2$ наименования лекарств, в группе сравнения — $3,8 \pm 0,3$ наименования.

Вероятность ЛПП в I триместре беременности оценивалась с учетом длительности применения гестагенов и эстрогенов. Гормональная терапия проводилась более длительно — в течение $35 \pm 1,7$ дня (рис.) у беременных основной группы, причем, как правило, в дозах, превышающих средние рекомендованные в инструкции, после согласования с врачебной комиссией. В группе сравнения данный показатель составил $15,8 \pm 0,8$ дня (см. рис.).

Таблица 2 / Table 2

Частота гинекологических заболеваний, n (%)
Incidence of gynaecological diseases, n (%)

Гинекологические заболевания / Gynaecological diseases	Основная группа / Main group (n = 81)	Группа сравнения / Comparison group (n = 20)	Контрольная группа / Control group (n = 12)
Хронический эндометрит / Chronic endometritis	9 (11,1)	1 (5,0)*	0*
Хронический аднексит / Chronic adnexitis	20 (24,7)	2 (10,0)*	0*
Миома матки / Uterine fibroid	7 (8,6)	1 (5,0)	0*
Наружный генитальный эндометриоз / Endometriosis genitalis externa	14 (17,3)	1 (5,0)*	0*
Синдром поликистозных яичников / Polycystic ovarian disease	9 (11,1)	2 (10,0)	0*
Эрозия шейки матки / Cervical ectropion	26 (32,1)	5 (25,0)*	3 (25,0)*
Урогенитальная инфекция / Urinogenital infection	21 (25,9)	4 (20,0)	2 (16,7)*
Фиброзно-аденоматозная мастопатия / Fibrous adenomatous mastopathy	9 (11,1)	2 (10,0)	1 (8,3)*

* Отличия от основной группы статистически значимы ($p < 0,05$).

* Differences from main group were statistically significant ($p < 0,05$).

Частота применения лекарственных препаратов
на этапе планирования беременности и в I триместре, %
Rate of medicinal product use during pregnancy planning and in first trimester, %

Препараты / Medicinal products	Основная группа / Main group (n = 81)	Группа сравнения / Comparison group (n = 20)	Контрольная группа / Control group (n = 12)
<i>На этапе планирования беременности / During pregnancy planning</i>			
Эстроген-гестагены / Estrogen and gestagen	4,5	5,0	0*
Гестагены / Gestagens	6,0	20,0*	8,3
Кломифена цитрат / Clomiphene citrate	7,5	0*	0*
Гонадотропины / Gonadotropic hormones	6,0	5,0	0*
Препараты, применяемые в ходе экстракорпорального оплодотворения / Medicines of in vitro fertilization	47,8	15,0*	0*
<i>В I триместре беременности / In first trimester of pregnancy</i>			
Гестагены / Gestagens	14,9	70,0*	0*
Гестагены и эстрогены / Gestagens and estrogens	85,1	30,0*	0*
Хорионический гонадотропин / Chorionic gonadotropin	29,9	20,0	0*
Метилпреднизолон / Methylprednisolone	23,9	15,0	0*
Антибиотики (амоксикillin + клавулановая кислота, цефалоспорины, джозамицин) / Antibiotics (amoxicillin/ clavulanic acid, cephalosporins, josamycin)	31,3	20,0	8,3*
Иммуноглобулины / Immunoglobulins	34,3	10,0*	0*
Антиагреганты (дипиридабол, ацетилсалициловая кислота) / Antiplatelets (dipyridamole, acetylsalicylic acid)	44,8	25,0*	0*
Препараты железа / Iron	11,9	10,0	8,3
Витаминно-минеральные комплексы / Vitamins and minerals	86,6	80,0	75,0
Уросептики растительного происхождения / Herbal uroseptics	20,9	15,0	8,3*
Антикоагулянты (надропарин кальция, эноксапарин натрия) / Anticoagulants (nadroparin calcium, enoxaparin sodium)	34,3	20,0	0*
Препараты магния / Magnesium	73,1	75,0	50,0*

* Отличия от основной группы статистически значимы ($p < 0,05$).

* Differences from main group were statistically significant ($p < 0,05$).

Обнаруженные статистически значимые различия между группами позволили нам выделить в качестве фактора риска ЛПП длительность применения вышеперечисленных препаратов, превышающую 4 недели.

Однофакторный дисперсионный анализ выявил влияние различных лекарственных препаратов, их комбинаций и длительности их применения на возникновение ЛПП в I триместре беременности.

В нашем исследовании ЛПП характеризовались отсутствием симптомов или незначительной субъективной симптоматикой. Жалобы были неспецифическими, их предъявляли лишь 10,5% беременных. У 9% женщин имелся синдром гиперстимуляции яичников легкой или средней степени тяжести: чувство тяжести, вздутие и боли внизу живота, тошнота, рвота до 5 раз в сутки, головокружение, слабость. Описанные симптомы сочетались с увеличением объема яичников по данным УЗИ. У большинства (73%) беременных основной группы наблюдалось легкое течение заболевания с повышением активности аминотрансфераз в 2–8 раз по сравнению с верхним пределом нормы. Течение ЛПП средней тяжести имело место у 24% беременных и сопровождалось повышением уровня общего билирубина в 2 раза в сравнении с верхним пределом нормы (9%). В 2 случаях ЛПП было классифицировано как тяжелое.

Рис. Длительность применения гормональной терапии в основной группе и группе сравнения
Fig. Duration of hormonal therapy in study group and comparison group

Холестатический тип ЛПП, выявленный у 9% беременных, характеризовался более выраженными клиническими симптомами: кожным зудом и желтухой, которые сохранялись достаточно долго. У 5% беременных с печеночным цитолизом были обнаружены гемангиомы печени по данным УЗИ, что соответствовало сосудистому типу ЛПП.

Методы лечения ЛПП в I триместре беременности были нами описаны ранее [15]. Влияние ЛПП в I триместре беременности на дальнейшее ее течение и исходы будет предметом следующего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Факторами риска лекарственного поражения печени (ЛПП) в I триместре беременности являются гормональная тера-

пия на этапе планирования беременности и в I триместре, наступление беременности после стимуляции овуляции и применения протоколов ЭКО, длительный прием (более 4 недель) эстрогенных и гестагенных препаратов, полипрагмазия. Не выявлена взаимосвязь между соматическими заболеваниями и риском ЛПП. Преимущественно развивался гепатоцеллюлярный тип повреждения печени; в 9% случаев — холестатический, в 5% — сосудистый.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hay J.E. Liver disease in pregnancy. *Hepatology*. 2008; 47(3): 1067–76. DOI: 10.1002/hep.22130
2. Anderson G.D. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin. Pharmacokinet.* 2005; 44(10): 989–1008. DOI: 10.2165/00003088-200544100-00001
3. Feghali M.N., Mattison D.R. Clinical therapeutics in pregnancy. *J. Biomed. Biotechnol.* 2011; 2011: 783528. DOI: 10.1155/2011/783528
4. Пальгова Л.К., Мозговая Е.В., Жесткова Н.В.; Айламазян Э.К., ред. Болезни печени, связанные с беременностью: клинические рекомендации общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и СЗФО и Санкт-Петербургского общества гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов. СПб.: Эко-Вектор; 2017. 47 с. [Palgova L.K., Mozgovaya E.V., Zhestkova N.V.; Ailamazyan E.K., ed. Kidney diseases associated with pregnancy: clinical recommendations of St. Petersburg Society of Obstetricians and Gynaecologists and St. Petersburg Association of Gastroenterologists, Hepatologists and Dietitians. SPb.: Eco-Vector; 2017. 47 p. (in Russian)]
5. Иванников И.О., Сюткин В.Е. Общая гепатология. М.: Медпрактика-М; 2003. 160 с. [Ivannikov I.O., Syutkin V.E. General hepatology. M.: Medpraktika-M; 2003. 160 p. (in Russian)]
6. Chen M., Borlak J., Tong W. High lipophilicity and high daily dose of oral medications are associated with significant risk for drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2013; 58(1): 388–96. DOI: 10.1002/hep.26208.
7. Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Кондрашина Э.А. и др. Лекарственные поражения печени: клинические рекомендации для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2018. 80 с. [Raykhelson K.L., Palgova L.K., Kondrashina E.A. et al. Drug-induced hepatic involvement: clinical recommendations for medical professionals. M.: MEDpress-inform; 2018. 80 p. (in Russian)]
8. Weng Z., Wang K., Li H. et al. A comprehensive study of the association between drug hepatotoxicity and daily dose, liver metabolism, and lipophilicity using 975 oral medications. *Oncotarget*. 2015; 6(19): 17031–8. DOI: 10.18632/oncotarget.4400
9. Еремина Е.Ю., Герасименко И.В., Чернова О.В. Лекарственный гепатит у беременных. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017; (5): 29–32. [Eremina E.Yu., Gerasimenko I.V., Chernova O.V. Drug-induced hepatitis in pregnant women. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2017; (5): 29–32. (in Russian)]
10. Успенская Ю.Б., Кузнецова И.В., Гончаренко Н.В. и др. Функциональное нарушение печени в первой половине беременности. *Врач*. 2013; 12: 70–3. [Uspenskaya Yu.B., Kuznetsova I.V., Goncharenko N.V. et al. Hepatic functional impairment in the first half of pregnancy. *The Doctor*. 2013; 12: 70–3. (in Russian)]
11. 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(2): 377–81. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.015
12. Tajiri K., Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14(44): 6774–85. DOI: 10.3748/wjg.14.6774
13. Mei-Dan E., Wiznitzer A., Sergienko R. 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
14. Danan G., Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17(1): 14. DOI: 10.3390/ijms17010014
15. Пальгова Л.К., Борисова И.В., Жесткова Н.В. и др. Применение эссенциальных фосфолипидов в лечении лекарственных поражений печени при беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2017; 66(2): 14–23. [Palgova L.K., Borisova I.V., Zhestkova N.V. et al. Essential phospholipids use in the treatment of drug-induced liver injury in pregnant women. *Journal of Obstetrics and Womens Diseases*. 2017; 66(2): 14–23. (in Russian)]. DOI: 10.17816/JOWD66214-23

Поступила / Received: 24.12.2019

Принята к публикации / Accepted: 25.02.2020