

# Возможности фармакотерапии при лечении гастроэнтерологических заболеваний в период беременности

Я. С. Циммерман<sup>1</sup>, Е. Н. Михалева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 2 им. Ф. Х. Граля, Пермь, Россия

**Ключевые слова:** беременность, гастроэнтерологическая патология, современная фармакотерапия

В последние годы возможности фармакотерапии гастроэнтерологических заболеваний ощутимо выросли. Поэтому многие хронические заболевания, при которых еще недавно беременность была нежелательной или невозможной, сегодня успешно поддаются лечению и не являются препятствием к рождению ребенка. Кроме того, необходимо учитывать, что сегодня многие женщины предпочитают рожать после 30 лет, а с возрастом растет частота различных заболеваний и, следовательно, потребность в медикаментозном лечении. При этом наиболее частыми хроническими болезнями у беременных являются именно заболевания пищеварительной системы, на долю которых приходится до 10% всех случаев [3, 7].

При лечении женщин в период беременности и лактации необходимо учитывать также влияние медикаментов на плод. Лекарственным препаратам принадлежит одно из ведущих мест среди факторов внешней среды, способных вызвать нарушения в развитии эмбриона и плода [3, 7]. Особенно это стало очевидным после известной талидомидной трагедии. Напомним кратко ее историю.

В 1959–1960 годы в странах Западной Европы и в Австралии появились сообщения об участвовавших уродствах среди новорожденных. Первоначально упоминание уродств пытались связать с вирусной инфекцией, ионизирующей радиацией, которые способны нарушить эмбриогенез. Однако вскоре удалось установить, что появление уродств у детей обусловлено приемом беременными нового снотворного препарата — талидомида, который уже в ранние сроки беременности обуславливал развитие у плода своеобразных уродств верхних и нижних конечностей, напоминавших по внешнему виду лапы тюленя. В связи с этим данную аномалию развития называли фокомелией (от греч. *phoke* — тюлень, *melos* — часть тела, конечность). Фокомелия, как правило, сопровождалась аномалиями развития внутренних органов и систем организма. В течение короткого промежутка времени количество таких аномальных детей в различных странах достигло нескольких тысяч.

Следует отметить, что сама по себе токсичность талидомида невелика. И на организм взрослого человека талидомид оказывает даже менее отчетливое побочное действие, чем другие широко распространенные снотворные препараты (нембутал, веронал). В опытах на животных в период беременности талидомид не оказывал тератогенного действия. Однако, несмотря на свою небольшую токсичность, талидомид обладал избирательной способностью нарушать процесс эмбриогенеза у человека. Поражал тот факт, что физические уродства детей, связанные с приемом талидомида, могли передаваться по наследству. Были описаны случаи, когда у женщин, принимавших талидомид, при беременности их дочерей рождались дети с укороченными конечностями. Изложенные факты стали мощным стимулом для всестороннего изучения проблемы воздействия лекарственных препаратов на развитие плода [17].

В 2005 году в Лондоне, на Трафальгарской площади, Марк Куинн установил памятник жертвам талидомида. В качестве модели выступала Эллисон Леппер, которая на момент создания памятника была беременна. К счастью, ее ребенок родился здоровым.

Следует заметить, что от талидомида не пострадали беременные двух ведущих держав мира — СССР и США, хотя в обеих странах этот препарат уже проходил регистрацию. В этот период разрешительная система США (Федеральное управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных препаратов — FDA) приняла решение разделить по безопасности все лекарственные средства, применяемые в период беременности, на пять категорий: А, В, С, D, X [23, 57, 59].

Класс А — лекарства, которые принимаются большим количеством беременных без каких-либо доказательств их влияния на частоту развития врожденных аномалий или повреждающего действия на плод.

Класс В — лекарства, которые принимаются ограниченным количеством беременных без каких-либо доказательств их влияния на частоту врожденных аномалий или повреждающего действия на плод.

В исследованиях на животных у них не выявлено повышения частоты повреждений плода или такие результаты получены, но доказательств их зависимости от применения препарата не выявлено.

Класс С — лекарства, которые в исследованиях на животных продемонстрировали тератогенное или эмбриотоксическое действие. Имеются основания предположить, что они могут вызывать обратимое отрицательное воздействие на плод или на новорожденного, однако не приводят к появлению врожденных аномалий.

Класс D — лекарства, вызывающие или подозреваемые в том, что они могут вызвать аномалии или необратимые повреждения плода. Следует соотносить риск их применения для плода с потенциальной пользой от применения лекарственного препарата.

Класс X — лекарства с высоким риском развития врожденных аномалий или стойких повреждений плода с доказанным тератогенным или эмбриотоксическим действием как у животных, так и у человека. Их применение во время беременности недопустимо.

По этическим соображениям контролируемые исследования у беременных практически не проводятся, поэтому их абсолютная безопасность не гарантирована [7, 16]. Во время беременности могут применяться только те лекарственные препараты, особенности метаболизма которых точно установлены. Они не оказывают повреждающего воздействия на эмбрионы приматов и хорошо зарекомендовали себя в клинической практике [16, 23, 59].

В организме беременной происходят обратимые физиологические изменения, связанные с нейроэндокринными и обменными процессами. В биохимическом анализе крови определяются следующие изменения [12, 45, 49].

- Общий белок (норма 63–83 г/л): определяется незначительная гипопроотеинемия (53–63 г/л), которая не является патологией и связана с увеличением общего объема плазмы крови и уменьшением количества эритроцитов.
- Холестерин (норма 3,15–5,8 ммоль/л): возможно увеличение содержания до 6,2 ммоль/л, обусловленное повышением образования эндогенного холестерина, необходимого для формирования сосудистого русла плаценты и плода.
- Глюкоза (норма 3,9–5,8 ммоль/л): уровень может незначительно снижаться (до 3,5 ммоль/л) в связи с возрастанием ее потребления плодом.
- Щелочная фосфатаза (норма до 150 ЕД/л): активность при беременности может повышаться в 2–4 раза, поскольку плацента является ее дополнительным источником.
- Креатинин (норма 53–97 мкмоль/л): уровень может снижаться до 35–70 мкмоль/л вследствие увеличения объема крови, повышения почечного плазматического потока и фильтрации.
- Активность аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, содержание амилазы, билирубина, мочевины, микроэлементов не изменяется.

Биохимический анализ крови необходимо проводить дважды: при постановке беременных на учет

и при 30-недельной беременности. При сроке беременности 24–28 недель рекомендуется дополнительное исследование сахара крови. В этот период наблюдается повышенная потребность организма в инсулине, что может превысить функциональные возможности эндокринной ткани поджелудочной железы, вырабатывающей инсулин, с развитием гестационного сахарного диабета.

В общем анализе крови также происходят определенные изменения: увеличивается количество эритроцитов, гемоглобина, объема плазмы крови и объема циркулирующей крови. Отмечается небольшой нейтрофильный лейкоцитоз, СОЭ повышается до 30 мм/ч. Наблюдаются изменения и в свертывающей системе крови: нарастает содержание фибриногена, протромбина, факторов V, VI, VIII, X. Возрастает агрегированность тромбоцитов. Антикоагулянтный потенциал крови и фибринолитическая активность плазмы крови снижаются [1, 20].

Беременность оказывает влияние и на функциональное состояние пищеварительной системы. За счет снижения чувствительности хеморецепторов к серотонину и гистамину происходит снижение перистальтической активности кишечника. Под влиянием прогестерона уменьшается тонус гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта. Растущая матка способствует повышению внутрибрюшного давления и дискоординации тонуса толстой кишки, а замедление кровотока в воротной и нижней полой венах и полнокровие геморроидальных вен обуславливают дисфункцию кишечника. Кроме того, увеличивается провоспалительный потенциал мезенхимальных тканей, что приводит к обострению ранее существовавших воспалительных процессов [1, 31, 67].

Беременная чаще всего обращается к врачу по поводу следующих гастроэнтерологических заболеваний.

**1.** Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Некоторые авторы рассматривают изжогу у беременных как неспецифический симптом, появляющийся на фоне беременности и обусловленный ею, который самостоятельно купируется после родов. На изжогу жалуется только 5% беременных. ГЭРБ занимает 2-е место среди всех болезней органов пищеварения и встречается, по данным разных авторов, в 21–80% случаев [2, 69]. Целью лечебных мероприятий при ГЭРБ является максимальное снижение агрессивного кислотно-пептического фактора. При незначительно выраженной изжоге для купирования клинической симптоматики достаточно изменения образа жизни (lifestyle modification), режима питания, соблюдение диеты и нормализация стула (коррекция запора) [2, 4, 29, 41, 69].

При необходимости медикаментозного лечения назначают невсасывающиеся антациды (магний-, алюминий- или кальцийсодержащие): Маалокс, Фосфалюгель и др. Антациды быстро купируют изжогу, но их действие продолжается только 40–60 минут. В исследованиях на животных антациды доказали отсутствие тератогенного воздействия [18, 40, 55, 66]. Более эффективны альгинаты (Гевискон), которые получают из морских водорослей (*Laminaria*

hyperborea). Они образуют плотные гели, создающие механический барьер-плот, препятствующий воздействию соляной кислоты и щелочи на слизистую оболочку пищевода [2, 16, 18, 31]. В глобальном масштабе запасы этих водорослей ограничены: они сосредоточены главным образом у берегов Норвегии. Преимуществом альгинатов над антацидами является полное отсутствие системного действия, механизм которого имеет физическую природу. Гевискон не влияет на консистенцию стула, а, как известно, до 15–30% антацидов, содержащих соли магния и алюминия, могут всасываться после реакции с соляной кислотой, при этом соли алюминия усиливают запоры, а сульфат магния может привести к слабости родовой деятельности и появлению судорог. Кроме того, альгинаты обладают более длительным эффектом (до 4–4,5 часа). Гевискон форте не влияет на биодоступность других препаратов, не нарушает их всасывание, не взаимодействует с ними, не оказывает тератогенного влияния [16, 18, 29].

Во время беременности возможно назначение блокаторов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов — ранитидина и фамотидина (FDA категория В) [23, 58]. Это часто назначаемая группа препаратов, всесторонне изученная и более безопасная. Больше клинических данных о безопасности ранитидина (доза — 150 мг 2 раза в сутки) [58].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) — наиболее действенный класс препаратов при лечении кислотозависимых заболеваний, однако их влияние на плод изучено недостаточно, поэтому их назначают только при подтвержденных и эндоскопически выраженных или осложненных формах ГЭРБ [68]. Омепразол отнесен FDA к категории С [23]. Пантопразол, рабепразол и эзомепразол включены FDA в категорию В [23], однако об их влиянии на беременных имеется мало данных, не исключается их токсическое влияние на плод. При выборе ИПП следует ориентироваться на более длительное клиническое применение препарата, когда имеется возможность ретроспективно оценить отсутствие тератогенного или эмбриотоксического действия [39, 68]. Кроме того, выбор всегда должен осуществляться в пользу оригинальных препаратов, так как они лучше изучены, в то время как дженерики могут отличаться по их биоэквивалентности, клинической эффективности, содержанию вспомогательных веществ и наличию побочных действий [60]. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке представлен лишь один ИПП, официально разрешенный к применению во время беременности и лактации, это Лосек Мапс — оригинальный омепразол, созданный шведской фирмой AstraZeneca более 25 лет назад [62]. Кроме того, Лосек Мапс является одним из немногих препаратов, действие которого изучалось во время беременности. Было установлено, что его использование в терапевтических дозах в любом триместре беременности не повышает риска возникновения пороков развития у плода [51, 52, 60, 62]. Назначается он в дозе 20–40 мг в сутки, курс — 4–8 недель.

Прокинетики, используемые при лечении ГЭРБ, обуславливают существенное облегчение

диспепсических симптомов. Однако разрешен к применению в гестационный период только метоклопрамид, который отнесен FDA к категории В [16, 23]. Назначается в дозе 10 мг 3 раза в сутки.

**2.** Обострение хронического гастрита и язвенной болезни (ЯБ) не влияет на процесс вынашивания и рождения ребенка. Беременность даже «смягчает» течение ЯБ — у большей части женщин наблюдается ремиссия ЯБ [4]. Связано это со снижением кислотности и повышением слизиобразования в период беременности, уменьшением моторно-эвакуаторной активности желудка, усилением кровотока и гиперпродукцией половых гормонов (эстрогены повышают интенсивность регенераторных процессов в тканях). Обострение ЯБ возможно в I или III триместре (на 36–38-й неделе). Часто обострению хронического гастрита и ЯБ сопутствует развитие раннего токсикоза [4, 9]. Медикаментозная терапия проводится только при отсутствии эффекта от соблюдения режима питания, диеты, неэффективности невсасывающихся антацидов или альгинатов или при развитии осложнений. Эрадикационная терапия инфекции *Helicobacter pylori* противопоказана. Возможно назначение ранитидина или Лосека Мапс в обычных терапевтических дозах. Кроме того, в период беременности может быть рекомендовано назначение гастропротектора сукральфата (Вентер), который отнесен FDA к категории В [23]. Его действие оценивалось в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных во время беременности [8, 71]. Доза — 1 г 4 раза в сутки за час до еды в течение 10–14 дней. Препараты висмута (Де-Нол, Бисмофальк) FDA отнесены к категории С [23], поскольку возможно токсическое влияние висмута на плод, поэтому прием этих препаратов при беременности не рекомендуется. М-холинолитики также отнесены FDA к категории С, кроме того, они уступают по силе действия  $H_2$ -блокаторам гистаминовых рецепторов и ИПП, поэтому при беременности не используются [23]. Миотропные спазмолитики Но-шпа и папаверин, напротив, применяются в любые сроки беременности в общетерапевтических дозах [7]. Допускается использование Дюспаталина при положительном соотношении риска для плода и пользы для матери. Препарат избирательно снижает тонус гладкой мускулатуры органов пищеварения, не оказывая влияния на матку и сосуды [7, 9]. Кроме того, Дюспаталин расслабляет сфинктер Одди, который регулирует поступление желчи и поджелудочного сока в двенадцатиперстную кишку. Поскольку у беременных сфинктер Одди часто спазмирован, возникают спастические боли. Доза — 200 мг 2 раза в сутки, за 20 минут перед завтраком и перед ужином.

**3.** Хронический панкреатит (ХП) не является противопоказанием для беременности и существенно не влияет на ее течение и исход. При отсутствии выраженных клинических признаков обострения ХП не нарушает фетоплацентарного гомеостаза [7, 71]. Вместе с тем беременность предрасполагает к обострению ХП, причем наиболее частой причиной обострения является сочетанная с ХП билиарная патология (сладж, холелитиаз) [8]. Как известно, во

время беременности создаются условия как для клинической манифестации имеющегося калькулезного холецистита, так и для развития холелитиаза в связи со свойственным беременности нарушением моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря (гипокинез, спазм сфинктера Одди), повышением вязкости желчи и концентрации холестерина, увеличением общего содержания желчных кислот (ЖК). Это приводит к нарушению их энтерогепатической циркуляции и уменьшению соотношения хенодезоксихолевой и холевой кислот. У 30% женщин к началу III триместра беременности при ультразвуковом исследовании определяется наличие билиарного сладжа, а у 12% — присутствие камней [8]. Еще одной причиной обострения ХП во время беременности является гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, особенно при наличии ожирения и метаболического синдрома [1, 8]. Максимальное повышение уровня триглицеридов и липопротеидов в сыворотке крови отмечено в III триместре, когда наблюдается учащение случаев обострения ХП [77]. Определенное значение в обострении ХП при беременности имеет гиперпаратиреоз, который в той или иной мере присутствует при нормально протекающей беременности и сопровождается повышением содержания внутриклеточного кальция с образованием кальцинов, обтурирующих панкреатические протоки. Способствовать обострению ХП может и прием таких лекарственных препаратов, как тиазидные диуретики, метронидазол, витаминно-минеральные комплексы, препараты кальция, железа, сульфасалазин, глюкокортикостероиды (ГКС) [8, 19]. Полагают, что появление симптомов диспепсии в первые 12 недель связано с самой беременностью, а после 12 недель — является поводом для обследования на наличие ХП [47].

**4.** Возникновение острого панкреатита (ОП) при беременности сроком до 12 недель определяет необходимость ее прерывания, а при сроке более 36 недель — досрочного родоразрешения. При возникновении угрозы прерывания беременности любого срока сохранять ее в случае развития ОП нецелесообразно. При необходимости хирургического лечения осложнений ОП сначала производят кесарево сечение, причем если оно производится при наличии перитонита, операция должна завершаться ампутацией матки. Перинатальная смертность плода в этом случае достигает 30–45% [27]. Лечение ОП проводится в палате интенсивной терапии. Назначают голод на 2–3 дня, при необходимости — парентеральное питание с последующим строгим ограничением жиров и продуктов, богатых кальцием. Оправдано назначение октреотида (при стойком болевом синдроме и гиперферментемии) по 50–100 мкг подкожно 3 раза в сутки в течение 3–5 дней. Со II триместра возможно назначение Контрикала до 60 тыс. ЕД/сут. ИПП назначают парентерально: Лосек по 40 мг внутривенно в 100 мл физраствора. После стабилизации процесса переходят на пероральное применение Лосека по 20 мг 2 раза в сутки. Коррекция водно-электролитного баланса проводится из расчета 40 мл/кг массы тела при соотношении коллоидов и кристаллоидов 1:4. Для предупреждения инфекционных

осложнений используют полусинтетические пенициллины или цефалоспорины III–IV поколений. Борьбу с отеком поджелудочной железы проводят с помощью фуросемида или маннитола. Кроме того, назначают миотропные спазмолитики (дротаверин, папаверин, Дюспаталин) и анальгетики (Анальгин, Кеторол, Промедол, Трамадол). Морфин при беременности строго противопоказан, так как вызывает угнетение дыхательного центра плода и формирует у него лекарственную зависимость.

Лечение обострения ХП проводится в стационарах терапевтического профиля [8, 9]. Назначают строгую диету с ограничением жиров, а также продуктов, богатых кальцием и растительной клетчаткой. Применяются ИПП (Лосек по 20 мг 2 раза в сутки), антациды или альгинаты (Гевискон). Миотропные спазмолитики и анальгетики назначают парентерально. Можно использовать 0,5% раствор новокаина по 50 мл внутривенно капельно на 5% растворе глюкозы (200 мл). При стихании обострения ХП спазмолитики заменяют на прокинетики (метоклопрамид). При клинически значимом дисбиозе тонкой кишки (синдром избыточного бактериального роста) можно использовать рифаксимин или нифуроксазид в терапевтических дозах. Кроме того, рекомендуется полиферментная терапия (Креон по 25–40 тыс. ЕД). Контроль выраженности внешнесекреторной недостаточности ПЖ проводят путем определения эластазы-1 в кале.

**5.** Гепатобилиарная система. Размеры печени и селезенки при нормально протекающей беременности не изменяются. У 60% женщин в конце II — начале III триместра могут появляться кожные печеночные знаки: пальмарная эритема, телеангиэктазии на груди, лице, шее, что обусловлено гиперэстрогемией и повышением внутрибрюшного давления в связи с ростом беременной матки и увеличением портального венозного давления. Эти кожные проявления исчезают в течение 1–2 месяцев после родов [13]. Гистологическое исследование печени во время беременности, как правило, не выявляет патологических изменений [33]. Во время беременности развивается умеренный холестаз, возникающий под влиянием эстрогенов и протекающий с повышением содержания ЖК, холестерина, триглицеридов, щелочной фосфатазы. Отмечается незначительное снижение уровня общего белка и альбуминов. В то же время синтез других белков в печени увеличивается, что находит отражение в повышении уровня  $\gamma$ -глобулинов, церулоплазмينا, трансферрина, фибриногена, других факторов свертывания крови. Нормализация всех этих показателей происходит через 4–6 недель после родов [12, 45, 49].

Классификация патологических состояний печени у беременных [12, 13, 45, 49].

**1.** Поражения печени, обусловленные беременностью, проявляются:

- рвотой беременных;
- внутрипеченочным холестазом беременных;
- острой жировой дистрофией печени беременных;
- поражением печени при преэклампсии и эклампсии;

- HELLP-синдромом.

2. Среди поражений печени, не обусловленных беременностью, следует назвать следующие заболевания.

А. Острые заболевания, развивающиеся во время беременности:

- острый гепатит (вирусный, лекарственный, токсический);
- острый холестаз, обусловленный билиарной обструкцией;
- синдром Бадда — Киари.

Б. Хронические заболевания печени, предшествующие беременности:

- хронические гепатиты различной этиологии;
- цирроз печени;
- тромбоз воротной вены;
- состояние после трансплантации печени.

Во время беременности течение ряда заболеваний печени и желчевыводящих путей приобретает некоторые особенности, что требует использования определенной лечебной тактики.

Течение хронического бескаменного холецистита не претерпевает особых изменений и не вредит плоду, поэтому не является показанием для прерывания беременности. Хронический бескаменный холецистит чаще обостряется в III триместре.

При калькулезном холецистите беременность способствует как образованию и росту желчных камней, так и появлению клинических симптомов ранее скрыто протекавшего холелитиаза [8]. Обострения чаще происходят во II триместре. При неэффективности консервативной терапии в течение недели показано оперативное лечение. На поздних сроках беременности холецистэктомии предшествует родоразрешение.

Острый вирусный гепатит А у беременных как по длительности инкубационного периода, так и по клиническому течению не отличается от гепатита А у небеременных. При этом инфицирование плода и новорожденного не происходит.

Острые вирусные гепатиты В и С протекают тяжелее и сопровождаются более длительным периодом желтухи, интоксикацией, печеночной энцефалопатией. Возможно заражение новорожденного, если на его коже есть ссадины или повреждения [12, 45, 49].

Наличие у женщины HBV, HCV не влияет на ее репродуктивную функцию, не увеличивает риска мертворождений и врожденных аномалий. Однако риск инфицирования ребенка при наличии у матери маркера вирусного гепатита В достигает 80–90%. При отсутствии этого маркера в крови матери риск значительно снижается — до 2–15%. При этом не возникает оснований для кесарева сечения с целью уменьшения риска инфицирования ребенка. Во время ведения родов рекомендуется избегать амниоцентеза, применения акушерских щипцов, а также длительного безводного периода. Грудное вскармливание не является противопоказанием при условии целостности сосков [14, 15, 44, 48, 63, 64].

Беременность способна усугубить течение цирроза печени, который в свою очередь неблагоприятно влияет на течение и исход беременности. Роды и послеродовый период у этих больных часто

сопровождаются кровотечением. Беременность при циррозе печени противопоказана [56, 65, 74]. Однако при настойчивом желании она может быть сохранена, если заболевание не сопровождается признаками декомпенсации и выраженной портальной гипертензией, а варикозное расширение вен пищевода не превышает 1-й степени. Следует иметь в виду, что во II триместре беременности варикозное расширение вен и портальная гипертензия могут нарастать вследствие увеличения объема крови.

Аутоиммунные заболевания печени (АИЗП): аутоиммунный гепатит (АИГ), первичный билиарный цирроз печени (ПБЦП) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ) не включены в перечень медицинских показаний для искусственного прерывания беременности — вопрос должен решаться индивидуально [26]. Высокая активность АИЗП сопровождается гипогонадизмом, аменореей и бесплодием. Поэтому наступление беременности возможно лишь на ранних стадиях АИЗП и на фоне адекватно проводимой фармакотерапии [6]. Беременность протекает в состоянии естественной иммуносупрессии и может оказать иммуномодулирующее действие на течение всех аутоиммунных заболеваний. Благодаря этому обострений АИГ на фоне беременности чаще всего не бывает, а биохимические показатели даже улучшаются [46]. Нормальное завершение беременности при АИГ наблюдается у большинства женщин (74%) [6]. Реже возникает ухудшение состояния, нарастает активность процесса в печени с развитием печеночной недостаточности, гестоза, фетоплацентарной недостаточности, отслойки нормально расположенной плаценты, кровотечений. Вероятность обострения АИГ выше в первой половине беременности и в послеродовом периоде. Патология плода в этих случаях проявляется в гипотрофии, признаках внутриутробной гипоксии и недоношенности [30, 46, 70]. По мере прогрессирования заболевания и формирования цирроза печени увеличивается частота самопроизвольного прерывания беременности и внутриутробной смерти плода. Перинатальная смертность может достигать 64,5% [56]. В то же время на ранних стадиях ПБЦП и ПСХ беременность чаще протекает без осложнений. Нарастание холестаза при ПБЦП или ПСХ на фоне беременности ассоциируется с риском невынашивания и мертворождения [6, 37].

Болезнь Вильсона развивается в молодом возрасте и часто сопровождается бесплодием и самопроизвольными абортами [13]. Однако современная медьэлиминирующая терапия препаратами D-пенициллина (FDA-категория D) [23] и цинка приводит к восстановлению функции печени, а также репродуктивной функции. Отмена приема D-пенициллина при наступлении беременности может привести к опасному для жизни матери обострению процесса, поэтому терапия должна быть продолжена. Доза препарата может быть снижена в III триместре, поскольку возрастает потребление меди плодом. Кроме того, возможен временный перевод на поддерживающую терапию препаратами цинка, которые менее опасны для плода, чем D-пенициллин. Грудное вскармливание при лечении D-пенициллином противопоказано [37, 73, 74].

При вирусных гепатитах противовирусная терапия (ПВТ) во время беременности не проводится. Препараты интерферона относятся к категории С, рибавирин к категории Х (FDA) [23]. В случае наступления беременности на фоне проводимой ПВТ нет необходимости в прерывании беременности, но ПВТ должна быть прекращена. Зачатие может быть рекомендовано не ранее, чем через 6 месяцев после окончания лечения этими препаратами [38, 64, 78].

При выборе гепатопротекторов необходимо учитывать показатели биохимического анализа крови и клиническую ситуацию.

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) восполняют дефицит фосфолипидов клеточной стенки, стабилизируют мембраны гепатоцитов, уменьшают процесс цитолиза. Кроме того, они обладают антиоксидантным действием, участвуя в реакциях перекисного окисления липидов, но им присущи побочные эффекты.

1. Часто не удается приостановить воспалительный процесс путем назначения фосфолипидов (ФЛ) извне, если не устранены патогенетические механизмы повреждения.
2. Отсутствуют доказательства того, что экзогенные ФЛ растительного происхождения способны «встроиться» в мембрану животной клетки.
3. Отсутствуют достоверные данные, подтверждающие их эффективность при болезнях печени (степень доказательности D — мнение экспертов).
4. Отмечена низкая биодоступность ФЛ, которые, поступая в лимфатическую систему или кровяное русло, накапливаются в других органах и тканях, не достигая печени.

В России ЭФЛ применяются часто, в то время как в Европе и США они не используются в клинической практике, поскольку проведенное в 2003 году рандомизированное плацебо-контролируемое исследование не выявило положительного влияния ЭФЛ на функции печени по сравнению с плацебо. Напротив, было установлено, что при острых и хронических вирусных гепатитах ЭФЛ противопоказаны, так как могут способствовать усилению холестаза и цитолиза [21]. В качестве лекарственных препаратов ЭФЛ зарегистрированы только в странах СНГ, а в Европе и США они используются лишь как пищевые добавки.

Хофитол — экстракт листьев артишока полевого — является фитогепатопротектором, обладает антиоксидантным, холеретическим и диуретическим эффектами, улучшает дезинтоксикационную функцию печени, способствует нормализации липидного обмена, снижает содержание мочевины в крови. К достоинствам препарата относятся эффективность при синдроме цитолиза, при сочетанных заболеваниях печени и почек и при токсикозах беременных (повышается детоксикационная функция печени). Кроме того, у Хофитола практически отсутствуют побочные эффекты. Его недостатками являются: 1) стимуляция метаболических процессов может привести к активации хронического гепатита и цирроза печени, поэтому применение фитогепатопротекторов нежелательно при выраженной активности процесса; 2) желчегонный эффект, присущий

Хофитолу, может усугубить проявления холестаза, поэтому препарат противопоказан при холелитиазе, острых холециститах и гепатитах [5, 28].

Хофитол может применяться во время беременности и лактации под контролем врача в дозе 2–3 таблетки внутрь 3 раза в сутки перед едой в течение 2–3 недель.

Адеметионин (Гептрал) является природным антиоксидантом и антидепрессантом. Обладает холеретическим и холекинетическим эффектами, нормализует моторику желчевыводящих путей. Он эффективен как при гепатоцеллюлярном, так и при каналикулярном холестазе, протекающем на фоне вирусных, алкогольных, лекарственных, токсических поражений печени [5, 25, 34, 50]. Эффективен Гептрал и при холестазе беременных (III триместр). К достоинствам Гептрала относятся возможность парентерального введения; высокая биодоступность; антидепрессивный эффект; опосредованное антифибротическое действие. Недостатки: 1) известны лишь единичные рандомизированные исследования (степень доказательности С), причем большинство из них проводилось при алкогольных поражениях печени [21]; 2) низкая биодоступность лекарственной формы при приеме внутрь; 3) неэффективность при ПБЦП и ПСХ.

Применение Гептрала в высоких дозах в III триместре беременности не вызывает никаких нежелательных побочных эффектов. Применение препарата в I и II триместре беременности и в период грудного вскармливания допустимо только в тех случаях, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка. Доза — 800 мг в 400 мл физиологического раствора внутривенно капельно медленно, курс — 10–15 дней, с переходом на прием внутрь по 400–800 мг 2 раза в сутки между приемами пищи в течение 4 недель.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) является основным препаратом для лечения ПБЦП, ПСХ и других заболеваний печени, сопровождающихся синдромом холестаза, в том числе у беременных [5, 10, 11, 53, 54, 72]. УДХК — это гидрофильная липофобная нетоксичная третичная ЖК. На фоне ее приема существенно снижается энтерогепатическая циркуляция гидрофобных ЖК, что предупреждает их токсический эффект на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков. УДХК обладает множеством положительных эффектов: цитопротекторным (встраивание УДХК в ФЛ-слой клеточной мембраны), холеретическим (вытеснение из пула гидрофобных токсических ЖК с их выведением в кишечник), антихолестатическим (препятствует поступлению токсических ЖК в печень благодаря конкурентному захвату их в подвздошной кишке), регенераторным (стимулирует митозы и регенерацию клеток печени), иммуномодулирующим (снижает продукцию провоспалительных цитокинов, подавляет аутоиммунные процессы), антитоксическим действием в отношении печени и нервной системы (нейропротекторное действие, торможение апоптоза), гипохолестеринемическим (снижает насыщение желчи холестерином за счет угнетения его абсорбции

в кишечнике, подавления синтеза в печени и уменьшения секреции в желчь), противоопухолевым (предотвращает специфические для рака толстой кишки клеточные мутации, стимулирует апоптоз в слизистой оболочке толстой кишки) [54].

В 1957 году был создан первый препарат УДХК, содержащий желчь бурых медведей, — Урсо 100 (1 капсула содержала 100 мг УДХК). В России этот препарат был зарегистрирован, но практически не поставлялся. В 1979 году в Германии синтезирован Урсофальк, который считается референтным препаратом: все формы УДХК сравниваются по биоэквивалентности именно с ним [21, 76]. К достоинствам Урсофалька относятся уменьшение цитолиза и холестаза, прямое антиапоптозное и иммуномодулирующее действие. Это единственный эффективный препарат для лечения ПБЦП (доказательность А) и ПСХ (доказательность В). Урсофальк может применяться у детей с момента рождения в виде суспензии; используется при холестатических заболеваниях печени у беременных (во II–III триместре), практически лишен побочных эффектов. Эффективность Урсофалька подтверждена обширной доказательной базой (степень доказательности А–В). Урсофальк является единственным гепатопротектором, рекомендованным FDA к применению у беременных (категория В) [21, 23]. К недостаткам препарата можно отнести преходящее послабление стула, что для беременных может оказаться даже полезным, и отсутствие лекарственной формы для парентерального введения. Однако согласно механизму действия УДХК должна приниматься именно внутрь. Во время беременности Урсофальк назначают из расчета 10–15 мг/кг в сутки, разделенные на 2–3 приема (со II триместра). Однако в случаях, когда попытка отмены Урсофалька ухудшает течение заболевания, препарат должен применяться на протяжении всего срока беременности. Именно на ранних стадиях беременности нервная система плода особенно чувствительна к воздействию токсических веществ. При нарастании холестаза во время беременности токсическим эффектом обладают прежде всего гидрофобные ЖК и билирубин, уровень которых повышается именно при прекращении приема УДХК.

При лечении АИЗП в период беременности используют базисные препараты: УДХК, ГКС, а также — по строгим показаниям — цитостатики [6]. К немедикаментозным методам лечения относятся исключение лекарств с гепатотоксическим действием; минимизирование физических нагрузок, переутомлений; исключение психотравмирующих ситуаций; отказ от физиотерапевтических процедур; диетические ограничения с исключением алкоголя, жирных сортов мяса, рыбы, птицы, грибов, консервов, копченостей, шоколада. Благоприятные условия для функционирования печени создает постельный режим.

Для лечения ПБЦП и ПСХ применяют Урсофальк в дозе 15 мг/кг в сутки, разделенные на 2–3 приема, энтеросорбенты, препараты кальция в сочетании с витамином D<sub>3</sub>. Назначают дезинтоксикационную терапию и антибактериальные средства

(пенициллины, цефалоспорины) — при наличии инфекционных осложнений.

При лечении АИГ в период беременности абсолютными показаниями для назначения ГКС, по мнению AASLD (Американская ассоциация по изучению заболеваний печени), являются [75]: активность аланинаминотрансферазы — более 10 норм; аспаратаминотрансферазы — более 5 норм + содержание глобулинов — более 2 норм; мостовидные или мультиацинарные некрозы. Относительными показаниями к назначению ГКС являются боли в суставах, желтуха, повышенная усталость.

ГКС отнесены FDA к категории С [23]. Для применения в период беременности используют низкие и средние дозы (преднизолон — 20–30 мг в сутки). При назначении более высоких доз, особенно в I триместре, существует риск развития гипотрофии плода, замедления его роста, незаращения твердого неба и верхней губы. Критерием эффективности лечения является уровень сыровоточных аминотрансфераз и глобулинов. Нужно отметить, что биохимическая ремиссия предшествует гистологической на 3–6 месяцев, поэтому после нормализации биохимических показателей крови лечение следует продолжать еще в течение 6–12 месяцев, после чего дозу ГКС постепенно снижают в течение 6 недель. Использование ГКС в период лактации также относительно безопасно. Применение будесонида при беременности не описано.

Азатиоприн и 6-меркаптопурин (FDA категория D) при беременности используют по строгим показаниям [23]. Назначают их с крайней осторожностью и только при наличии высокой активности аутоиммунного процесса, не контролируемого приемом ГКС. При наступлении беременности цитостатики по возможности отменяют и заменяют ГКС. Если отмена азатиоприна или 6-меркаптопурина обуславливает повышение риска ухудшения течения заболевания, то их прием следует продолжить [6].

При лечении перекрестного синдрома (overlap syndrome) АИГ/ПБЦП (ПСХ) назначают преднизолон в дозе 20–30 мг в сутки на протяжении 3–6 месяцев и Урсофальк — по 15 мг/кг в сутки пожизненно.

6. Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), как и другие аутоиммунные заболевания, при беременности чаще всего протекают благоприятно. Способность к зачатию у пациенток с неактивными ВЗК не отличается от общей популяции. При высокой активности болезни Крона и язвенного колита наблюдаются вторичная аменорея, развиваются осложнения (свищи, абсцессы, спаечный процесс в малом тазу), препятствующие наступлению беременности. Женщины, страдающие ВЗК, составляют группу риска по невынашиванию беременности и гипотрофии плода. Однако на детей, родившихся в срок, ВЗК влияния не оказывают [24, 43]. Отрицательное влияние ВЗК на течение беременности проявляется только в том случае, если беременность наступает и протекает на фоне высокой активности воспалительного процесса в кишечнике. Характер течения ВЗК во время беременности зависит от степени активности воспалительного процесса на момент зачатия. Рецидивы



чаще возникают в I триместре, после абортів и родов, что объясняется колебаниями уровня кортизола. Прерывание беременности при обострении ВЗК нецелесообразно, поскольку может вызвать дальнейшее ухудшение процесса. Поддерживающая терапия ВЗК при наступлении беременности должна быть продолжена, так как повышение активности воспалительного процесса в кишечнике более опасно для плода, чем возможное побочное воздействие лекарственных препаратов. Неадекватная терапия обострения заболевания или недостаточные дозы лекарств более вредны плоду и матери, чем продолжение активной фармакотерапии.

Основная концепция медикаментозного лечения беременных с ВЗК: как можно меньше лекарственных препаратов при сохранении контроля над заболеванием [24, 36].

Сульфасалазин (FDA категория В) [23] проникает через плацентарный барьер, угнетает транспорт и метаболизм фолиевой кислоты. Препарат вытесняет билирубин из его связи с белком, что повышает риск возникновения ядерной желтухи плода, однако установлено, что концентрация билирубина в крови пуповины настолько незначительна, что риск развития желтухи ничтожен. Кроме того, многочисленные клинические наблюдения не выявили побочных эффектов при применении сульфасалазина у беременных. Назначают его в обычных терапевтических дозах вместе с фолиевой кислотой [24].

5-аминосалициловая кислота (Салофальк) включена FDA в категорию В [23], ее назначение в период беременности относительно безопасно при дозе 2–3 г в сутки. Многообразие лекарственных форм 5-аминосалициловой кислоты позволяет подобрать максимальную концентрацию в зоне поражения и уменьшить системную лекарственную нагрузку [32]. Кроме того, рН-независимый механизм высвобождения активного вещества из гранул, его равномерное распределение по толстой кишке и терапевтическая доза, не превышающая 3 г в сутки, дают Салофальку в гранулах преимущество при назначении в период беременности.

ГКС при ВЗК назначают в более высоких дозах (1–2 мг/кг), чем при АИЗП, поэтому повышается риск развития побочных эффектов (незаращение твердого неба и верхней губы, гипотрофия плода) [30, 46, 70].

Метронидазол (FDA категория В) [23, 43] эффективен при лечении активных форм болезни Крона и безопасен при назначении в низких дозах коротким курсом во II и III триместрах. При назначении в I триместре или при длительном применении в более высоких дозах увеличивается риск развития расщелины неба и верхней губы плода [30, 46, 70].

Инфликсимаб (Ремикейд) отнесен FDA к категории В [23, 24, 36]. Достоверных данных об отрицательном влиянии Ремикейда на течение беременности нет. Однако учитывая, что концентрация инфликсимаба в крови у новорожденного превышает его концентрацию в крови у матери, существует потенциальный риск иммуносупрессии у новорожденного и, как следствие, развития инфекционных заболеваний. Для минимизации побочных эффектов рекомендуется прекращение инфузии препарата в начале III триместра.

При планировании беременности у пациенток с ВЗК необходимо учитывать следующие моменты. Оптимальное время для зачатия — период стойкой ремиссии. До зачатия необходимо проводить определение и коррекцию дефицита витамина В<sub>12</sub>, железа, фолиевой кислоты. При наступлении беременности нужно продолжать поддерживающую терапию Салофальком в гранулах в дозе 1,5–2 г в сутки. Иммуносупрессоры следует отменить за 3 месяца до предполагаемой беременности.

Выбор метода родоразрешения определяется акушерской ситуацией с учетом риска повреждения в родах тазового дна и анального сфинктера. Пациенткам с наличием перианальных и ректальных поражений проводят кесарево сечение. Эпизиотомия проводится по строгим показаниям, так как повышает риск возникновения перианальных осложнений.

Врач, назначающий фармакотерапию беременной, несет персональную ответственность как за здоровье матери, так и за еще не рожденного младенца. Для минимизации риска отрицательного влияния лекарственных препаратов на развивающийся плод рекомендуется назначать во время беременности только оригинальные препараты, поскольку именно они, как правило, дают меньше побочных эффектов. Кроме того, использовать следует только те препараты, которые абсолютно необходимы!

## Литература:

1. Акушерство: Национальное руководство. Под ред. Э. К. Айламазяна, В. А. Кулакова, В. Е. Радзинского, Г. М. Савельевой. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
2. Бурков С. Г. Гастрозофагеальная рефлюксная болезнь у женщин в период беременности. *Гинекология*. 2001. № 6(5). С. 12–15.
3. Бурков С. Г. Заболевания органов пищеварения у беременных. Москва: КРОН-ПРЕСС, 1996.
4. Бурков С. Г. Заболевания органов пищеварения у беременных. Москва: КРОН-ПРЕСС, 1990. С. 41–61.
5. Губергриц Н. Б., Лукашевич Г. М., Фоменко П. Г. Гепатопротекторы: от теории к практике. Москва, 2012.
6. Еремина Е. Ю. Аутоиммунные заболевания печени и беременность. *Практическая медицина. Акушерство и гинекология. Лекции для врачей общей практики*. 2011. № 6(11).
7. Еремина Е. Ю. Заболевания органов пищеварительной системы у беременных. *Гастроэнтерология*. СПб. 2011. № 4. С. 2–6.
8. Еремина Е. Ю. Панкреатит у беременных. *Практическая медицина. Гастроэнтерология. Лекции для врачей общей практики*. 2012. № 3(12).
9. Еремина Е. Ю., Машарова А. А. Заболевания органов пищеварительной системы у беременных. Саратов, 2009.



10. Ивашкин В. Т., Буеверов А. О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. Москва: М-Вести, 2001.
11. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Федоськина Е. А. Применение урсодезоксихолевой кислоты в лечении больных гепатитом С. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2009. № 6. С. 17–21.
12. Игнатова Т. М. Заболевания печени у беременных. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2009. № 2. С. 88–93.
13. Игнатова Т. М. Заболевания печени у беременных: Пособие для врачей. Москва, 2012.
14. Игнатова Т. М. Хронические заболевания печени у беременных (литературный обзор). *Терапевтический архив*. 2002. № 7(10). С. 55–59.
15. Игнатова Т. М. Хронический гепатит С и беременность. *Клиническая гепатология*. 2008. № 4(1). С. 3–9.
16. Карпов О. И., Зайцев А. А. Риск применения лекарств при беременности и лактации: Справочное руководство. СПб.: БХВ — Санкт-Петербург, 1998.
17. Кирющенков А. П. Влияние вредных факторов на плод. Москва: Медицина, 1978.
18. Клиническая фармакология. Под ред. Х. П. Кьюмерле, К. М. Брендел. Москва: Медицина, 1987. Т. 2.
19. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология. Под ред. В. Т. Ивашкина. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
20. Куликов А. В. Острые нарушения гемостаза в акушерстве (кровотечения и тромбозы): Практическое руководство. Екатеринбург, 2007.
21. Кучерявый Ю. А., Морозов С. В. Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения: Учебное пособие для врачей. Москва, 2012.
22. Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. Москва, 2005.
23. Манадеван Ю., Кейн С. Рекомендации Института Американской гастроэнтерологической ассоциации по медикаментозному лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта у беременных. *Клиническая гастроэнтерология и гепатология (русское издание)*. 2008. № 1(6). С. 426–431.
24. Методы диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника у женщин репродуктивного возраста: Практическое руководство для врачей. Под ред. Г. А. Григорьевой. Москва, 2012.
25. Подымова С. Д. Внутрпеченочный холестаз: патогенез и лечение адеметионином. *Клиническая фармакология и терапия*. 2006. № 2. С. 67–70.
26. Приказ Минздравсоцразвития России № 736 от 03.12.2007 г. «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности». Москва, 2007.
27. Словоходов Е. К. Острый панкреатит при беременности. *Новый хирургический архив*. 2002. № 5(1).
28. Сравнительная характеристика современных гепатопротекторов. *Доктор*. 2001. № 2. С. 43–47.
29. Ушкалова Е. А. Лечение гастроэзофагеального рефлюкса у беременных женщин. *Гинекология*. 2001. № 3(3). С. 89–90.
30. Циммерман Я. С. Аутоиммунный гепатит: патогенез, диагностика, лечение. *Клиническая медицина*. 2010. № 3. С. 12–15.
31. Циммерман Я. С., Вологжанина Л. Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенез, клиника, диагностика и лечение. *Клиническая медицина*. 2005. № 9. С. 16–24.
32. Циммерман Я. С., Циммерман И. Я., Третьякова Ю. И. Язвенный колит и болезнь Крона. *Клиническая медицина*. 2013. № 11. С. 27–33; № 12. С. 9–16.
33. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Практическое руководство: пер. с англ. Москва, 1999.
34. Яковенко Э. П. Гептрал в лечении внутрпеченочного холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2002. № 1. С. 84–88.
35. Abu Musa A. A., Usta I. M., Rechdan J. B., Nassar A. H. Recurrent hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in pregnancy: a management dilemma. *Pancreas*. 2006. Vol. 32. P. 227–228.
36. Beniada A., Benoist G., Maurel M. Inflammatory bowel disease and pregnancy: report of 76 cases and review of the literature. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 2005. Vol. 34. P. 581–588.
37. Brewer G. J., Johnson V. D., Dick R. D. et al. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology*. 2000. Vol. 31. P. 364–370.
38. Browej N. H. Hepatitis B therapy in pregnancy. *Curr. Hepat. Rep.* 2010. Vol. 9. P. 197–204.
39. Brunner G., Meyer H., Athman C. Omeprazole for peptic ulcer disease in pregnancy. *Digestion*. 1998. Vol. 59. P. 651–654.
40. Ching C., Lam S. Antacids: indications and eliminations. *Drugs*. 1994. Vol. 47. P. 305–317.
41. Dean B. B., Crawley J. A., Schmitt C. M., Wong J., Ofman J. J. The burden of illness of gastro-oesophageal reflux disease: impact on work productivity. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 17. P. 1309–1317.
42. Diav Citrin O., Arnon J., Shechtman S. et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicenter prospective controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005. Vol. 21, No 3. P. 269–275.
43. Dignass A. Crohn's disease, ulcerative colitis and pregnancy. In: *Materials of Falk Symposium*. Freiburg, 2002. Vol. 51.
44. Gambarin-Gelwan M. Hepatitis B in pregnancy. *Clin. Liver Dis.* 2007. Vol. 11. P. 945–963.
45. Hay J. E. Liver disease in pregnancy. *Hepatology*. 2008. Vol. 47, No 3. P. 1067–1076.
46. Heneghan M. A., Noris S. M., O'Grady J. G. et al. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut*. 2001. Vol. 48. P. 97–102.
47. Hernandez A., Petrov M. S., Brooks D. C. et al. Acute pancreatitis and pregnancy: a 10 year single center experience. *J. Gastrointest. Surg.* 2007. Vol. 11. P. 1623–1627.
48. Jonas M. M. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver Intern.* 2009. Vol. 29, Suppl. 1. P. 133–139.

49. Joshi D., James A., Quagilia A. et al. Liver disease in pregnancy. *Lancet*. 2010. Vol. 375. P. 594–605.
50. Jover R., Pondosa X., Fabra R. et al. S-adenosyl-L-methionine prevents intracellular glutathione depletion by GSH-depleting drugs in rat and human hepatocytes. *Drug Invest.* 1992. Vol. 4, Suppl. 4. P. 46–53.
51. Kallen B. A. Delivery outcome after the use of acid-suppressing drugs in early pregnancy with special reference to omeprazole. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998. Vol. 105. P. 877–881.
52. Kallen B. A. Use of omeprazole during pregnancy — no hazard demonstrated in 955 infants exposed during pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2001. Vol. 96, No 1. P. 63–68.
53. Kano M., Shoda J., Irimura T. et al. Effects of long-term ursodeoxycholate administration on expression levels of secretory low-molecular-weight phospholipase A2 and mucin genes gallbladder and biliary composition in patients with multiple cholesterol stones. *Hepatology*. 1998. Vol. 28. P. 302–313.
54. Khare S., Cerda S., Wali R. K. et al. Ursodeoxycholic acid inhibits Ras mutations, wild-type Ras activation, and cyclooxygenase-2 expression in colon cancer. *Cancer Res.* 2003. Vol. 63, No 13. P. 3517–3523.
55. Lacroix I., Damase-Michel C., Lapeyre-Mestre M., Montastruc J. L. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet*. 2000. Vol. 356, No 18. P. 1735–1736.
56. Lee N. M., Rady C. W. Liver disease in pregnancy. *World J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 15, No 8. P. 897–906.
57. Lewis J. H., Weingold A. B. The committee on FDA-related matters for the American College of Gastroenterology. The use of gastrointestinal drugs during pregnancy and lactation. *Am. J. Gastroenterol.* 1985. Vol. 80, No 11. P. 912–923.
58. Magee L. A., Inocencion G., Kambojt R. et al. Safety of first trimester exposure to histamine H<sub>2</sub>-blockers: a prospective cohort study. *Dig. Dis. Sci.* 1996. Vol. 41. P. 1145–1149.
59. Mahadevan U., Kane S. American gastroenterological association Institute Technical Review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology*. 2006. Vol. 131. P. 283–311.
60. Nikfar S., Abdollahi M., Moretti M. E. et al. Use of proton pump inhibitors during pregnancy and rates of major malformations. A meta-analysis. *Dig. Dis. Sci.* 2002. Vol. 47, No 7. P. 1536–1529.
61. Norgard B., Fonager K., Sorensen H. T., Olsen J. Birth outcomes of woman with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study. *Am. J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 95. P. 3165–3170.
62. Pasternak B., Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defects. *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. P. 2114–2123.
63. Pembrey L., Newel M.-L., Tovo P.-A. The EPHN Collaborators. The management of HCV infected pregnant woman and their children. *J. Hepatol.* 2005. Vol. 43. P. 515–525.
64. Pergam S. A., Wang C. C., Gardella C. M., Sandison T. G., Phipps W. T. Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from a 2003–2005 Washington state birth cohort. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 199. P. 38–39.
65. Poupon R., Chretien Y., Chazouilleres O., Poupon R. E. Pregnancy in woman with ursodeoxycholic acid-treated primary biliary cirrhosis. *J. Hepatol.* 2005. Vol. 42. P. 418–419.
66. Richter J. E. gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol. Clin.* 2003. Vol. 32. P. 1–5.
67. Richter J. E., Kahrilas P. J., Johanson J. et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2001. Vol. 96. P. 656–665.
68. Ruigomez A., Rodrigues L. A. G., Cattaruzzi C. et al. Use of cimetidine, omeprazole and ranitidine in pregnant women and pregnancy outcomes. *Am. J. Epidemiol.* 1999. Vol. 150. P. 276–481.
69. Salvatore S., Vandenplas Y. Gastro-oesophageal reflux disease and motility disorders. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2003. Vol. 17. P. 163–179.
70. Schramm C., Herkel J., Beuers U. et al. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 101. P. 556–560.
71. Scott L. D. Gastrointestinal disease in pregnancy. In: Creasy W. J., Resnik R., eds. *Maternal-Fetal Medicine, Principles and Practice*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Saunders, 2004.
72. Silva R. Bilirubin-induced apoptosis in astrocytes is ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 1998. Vol. 28, No 4. P. 329A.
73. Solomon L., Abrams G., Dinner M., Berman L. Neonatal abnormalities associated with D-penicillamine treatment during pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 1977. Vol. 296. P. 54–55.
74. Sternlieb I., Wilson S. Disease and pregnancy. *Hepatology*. 2000. Vol. 31. P. 531–532.
75. Strassburg C. P., Manns M. P. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin. Liver Dis.* 2009. Vol. 29, No 3. P. 273–285.
76. Ursofalk: primary biliary cirrhosis, dyspeptic complaints, cholesterol gallstones. Freiburg: Dr. Falk Pharma GmbH, 2005.
77. Yadav D., Pitchumoni C. S. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2003. Vol. 36. P. 54–62.
78. Yogeswaran K., Fung S. K. Chronic hepatitis B in pregnancy: unique challenges and opportunities. *Korean J. Hepatol.* 2011. Vol. 17. P. 1–8.

УДК 618.3-06:616.33/.34]-085.243  
doi: 10.33149/vkr.2020.02.06

## RU Возможности фармакотерапии при лечении гастроэнтерологических заболеваний в период беременности

Я. С. Циммерман<sup>1</sup>, Е. Н. Михалева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера, Пермь, Россия

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 2 им. Ф. Х. Граля, Пермь, Россия

**Ключевые слова:** беременность, гастроэнтерологическая патология, современная фармакотерапия

В статье рассмотрены возможности современной фармакотерапии различной гастроэнтерологической патологии беременных. Раскрыв причины тщательного контроля за назначением медикаментов беременным (талидомидная трагедия), авторы привели классификацию FDA безопасности лекарственных средств в зависимости от возможности их применения в период беременности (категории А, В, С, D, X). Перечислены физиологические изменения основных биохимических параметров у беременных, связанные с нейроэндокринными и обменными процессами. Подчеркнуты особенности терапии гастроэзофагеальной болезни: наиболее оптимальным является назначение альгинатов и антацидов. Во время беременности невозможно проведение эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*, так же как и назначение М-холинолитиков, препаратов висмута, поэтому беременным, страдающим хроническим гастритом и язвенной болезнью желудка, двенадцатиперстной кишки, могут быть рекомендованы антациды, альгинаты, сукральфат. Единственный ингибитор протонной помпы, доказавший свою безопасность во время беременности, — оригинальный омепразол. Обострение хронического панкреатита является показанием к госпитализации беременной в стационар терапевтического профиля, тогда как острый панкреатит необходимо лечить в условиях хирургического стационара после предварительного родоразрешения. Рассмотрены особенности поражения гепатобилиарной системы во время беременности, подчеркнута возможность вынашивания плода при аутоиммунном гепатите, первичном билиарном циррозе, первичном склерозирующем холангите. Перечислены показания к назначению различных гепатопротекторов, глюкокортикостероидов. Указаны схемы ведения беременных с воспалительными заболеваниями кишечника с преимущественным назначением сульфасалазина, 5-аминосалициловой кислоты, стероидов, инфликсимаба.

УДК 618.3-06:616.33/.34]-085.243  
doi: 10.33149/vkr.2020.02.06

## UA Можливості фармакотерапії при лікуванні гастроентерологічних захворювань під час вагітності

Я. С. Циммерман<sup>1</sup>, Є. Н. Михальова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Пермський державний медичний університет ім. Є. А. Вагнера, Перм, Росія

<sup>2</sup>Міська клінічна лікарня № 2 ім. Ф. Х. Граля, Перм, Росія

**Ключові слова:** вагітність, гастроентерологічна патологія, сучасна фармакотерапія

У статті розглянуті можливості сучасної фармакотерапії різної гастроентерологічної патології вагітних. Розкривши причини ретельного контролю за призначенням медикаментів вагітним (талідомідна трагедія), автори навели класифікацію FDA безпеки лікарських засобів залежно від можливості їх застосування під час вагітності (категорії А, В, С, D, X). Перераховано фізіологічні зміни основних біохімічних параметрів у вагітних, пов'язані з нейроендокринними і обмінними процесами. Підкреслені особливості терапії гастроэзофагеальної хвороби: найбільш оптимальним є призначення альгінатів і антацидів. Під час вагітності неможливе проведення ерадикаційної терапії *Helicobacter pylori*, так само як і призначення М-холінолітиків, препаратів висмуту, тому вагітним, які страждають на хронічний гастрит і виразкову хворобу шлунка, дванадцятипалої кишки, можуть бути рекомендовані антациди, альгінати, сукральфат. Єдиний інгібітор протонної помпи з доведеною безпекою під час вагітності — оригінальний омепразол. Загострення хронічного панкреатиту є показанням до госпіталізації вагітної в стаціонар терапевтичного профілю, тоді як гострий панкреатит необхідно лікувати в умовах хірургічного стаціонару після попереднього розродження. Розглянуто особливості ураження гепатобіліарної системи під час вагітності, підкреслена можливість виношування плоду при аутоімунному гепатиті, первинному біліарному циррозі, первинному склерозуючому холангіті. Перераховано показання до призначення різних гепатопротекторів, глюкокортикостероїдів. Вказані схеми ведення вагітних із запальними захворюваннями кишечника з переважним призначенням сульфасалазину, 5-аміносалицилової кислоти, стероїдів, інфліксимабу.

EN

## Possibilities of pharmacotherapy in the treatment of gastroenterological diseases during pregnancy

Ya. S. Tsymmerman<sup>1</sup>, E. N. Mikhaleva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Perm State Medical University n. a. Ye. A. Vagner, Perm, Russia

<sup>2</sup>City Clinical Hospital No 2 n. a. F. H. Gral, Perm, Russia

**Key words:** pregnancy, gastroenterological pathology, modern pharmacotherapy

The article discusses the possibilities of modern pharmacotherapy of various gastroenterological pathologies of pregnant women. Having revealed the reasons for careful monitoring of prescribing drugs to pregnant women (thalimidomide tragedy), the authors cited the FDA classification of drug safety depending on the possibility of their use during pregnancy (A, B, C, D, X categories). Physiological changes in the basic biochemical parameters in pregnant women associated with neuroendocrine and metabolic processes are listed. Features of treatment of

gastroesophageal disease are emphasized: the most optimal is the appointment of alginates and antacids. During pregnancy, *Helicobacter pylori* eradication therapy is impossible, as well as the appointment of M-anticholinergics, bismuth preparations, therefore, antacids, alginates, sucralfate may be recommended for pregnant women suffering from chronic gastritis and gastric ulcer, duodenal ulcer. The only one proton pump inhibitor proven to be safe during pregnancy is the original omeprazole. Exacerbation of chronic pancreatitis is an indication for hospitalization of a pregnant woman in a hospital with a therapeutic profile, while acute pancreatitis must be treated in a surgical hospital after preliminary delivery. Features of damage to the hepatobiliary system during pregnancy are considered, possibility of bearing the fetus in autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, and primary sclerosing cholangitis is emphasized. Indications for the appointment of various hepatoprotectors, glucocorticosteroids are listed. Management schemes for pregnant women with inflammatory bowel diseases are indicated with the primary use of sulfasalazine, 5-aminosalicylic acid, steroids, infliximab.