



Неалкогольная жировая болезнь печени и беременность

Сарсенбаева А.С.¹, Туркина С.В.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Воровского, 64, г. Челябинск, 454141, Россия)

² ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (площадь Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, 400131, Россия)

Для цитирования: Сарсенбаева А.С., Туркина С.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и беременность. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(10): 71–83. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-71-83

✉ Для переписки:
Сарсенбаева Айман
Силкановна
aiman-ss@yandex.ru

Сарсенбаева Айман Силкановна, д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии института дополнительного профессионального образования
Туркина Светлана Владимировна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней

Резюме

Цель — провести обзор актуальной научной литературы по проблеме неалкогольной жировой болезни печени и беременности

Материалы и методы: осуществлен литературный обзор отечественных и зарубежных научных публикаций. Поиск исследований проводился с помощью базы данных PubMed с использованием запросов по темам Non-alcoholic fatty liver disease and pregnancy; pathology of the liver during pregnancy, с использованием данных научной электронной библиотеки eLibrary.ru

Результаты: проведена систематизация данных о роли печени в обмене эстрогенов в организме женщины в норме и при патологии, об экзогенных и эндогенных влияниях на метаболизм эстрогенов вне беременности и при беременности. Сведения, изложенные в статье, помогут практическому врачу своевременно выявить факторы риска поражения печени, определить признаки поражения печени и тактику ведения женщины в процессе подготовки к беременности и во время беременности, правильно построить диагностический алгоритм и провести дифференциальный диагноз.

Ключевые слова: печень, эстрогены, беременность, неалкогольная жировая болезнь печени

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: SP5RSRG



Non-alcoholic fatty liver disease and pregnancy

A.S. Sarsenbayeva¹, S.V. Turkina²

¹ South Ural State Medical University" Ministry of Health of the Russian Federation, (64 Vorovskiy str., Chelyabinsk, 454141, Russia)

² Volgograd State Medical University, (1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia)

For citation: Sarsenbayeva A.S., Turkina S.V. Non-alcoholic fatty liver disease and pregnancy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(10): 71–83. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-71-83

✉ Corresponding
author:
Aiman S.
Sarsenbayeva
aiman-ss@yandex.ru

Aiman S. Sarsenbayeva, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Therapy, Institute of Continuing Professional Education; ORCID: 0000–0001–5922–2271
Svetlana V. Turkina, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Medicine; ORCID: 0000–0002–8844–2465, Researcher ID: GMX-2135–2022, Scopus Author ID: 6505698721

Summary

The purpose is to review the current scientific literature on the problem of non-alcoholic fatty liver disease and pregnancy

Materials and methods: a literary review of domestic and foreign scientific publications has been carried out. The research was searched using the PubMed database using queries on the topics of Non-alcoholic fatty liver disease and pregnancy; pathology of the liver during pregnancy, using data from the scientific electronic library eLibrary.ru

Results: the data on the role of the liver in the metabolism of estrogens in the body of a woman in normal and pathological conditions, on exogenous and endogenous effects on the metabolism of estrogens outside pregnancy and during pregnancy were systematized. The information presented in the article will help the practitioner to identify risk factors for liver damage in a timely manner, identify signs of liver damage and management tactics of a woman in preparation for pregnancy and during pregnancy, correctly build a diagnostic algorithm and make a differential diagnosis.

Keywords: liver, estrogens, pregnancy, non-alcoholic fatty liver disease

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Понимание роли печени в метаболизме эстрогенов и роли эстрогенов в регуляции воспаления в органах профилактики репродукции и в самой печени может послужить основой для разработки эффективной профилактики и терапевтической тактики.

По своей химической природе эстрогены являются С18-стероидами с ароматическим кольцом и гидроксильной группой у третьего углеродного атома. Существуют три физиологически важных эстрогена: эстрон (Е1); эстрадиол (Е2) и эстриол (Е3). Основное их предназначение эстрогенов (совместно с прогестероном и гонадотропинами) заключается в контроле развития и функционирования женской репродуктивной системы и обеспечении всего комплекса мероприятий, направленных на подготовку женского организма к беременности, вынашиванию плода и родам, а именно: развитие вторичных половых признаков, появление полового влечения, обеспечение выхода яйцеклетки в половые пути и возможность его оплодотворения после овуляции, структурные изменения в тканях половой системы (пролиферация эпителия слизистой оболочки влагалища), сохранение кислого рН среды, гипертрофия и ритмические сокращения матки, развитие молочных желез, распределение подкожного жира, характерного для женского типа. У мужчин эстрогены участвуют в тонкой регуляции функций простаты и яичек. У мужчин с избыточной массой тела отмечается повышенный уровень эстрогенов. Метаболизм эстрогенов в основном происходит в печени путем метаболической трансформации в Фазе 1 (гидроксилирование) и Фазе 2 (метилование, глюкуронидация и сульфатирование) детоксикации с финальной экскрецией с мочой или калом.

Фаза 1 (реакции гидроксилирования): Эстрогены окисляются ферментативной системой цитохрома Р450. При участии изофермента СYP1A1 образуются 2-ОН метаболиты: 2-гидроксиэстрон (2-ОНЕ1) и 2-гидроксиэстрадиол (2-ОНЕ2). Метаболиты 2-ОН действуют как антиэстрогены. 2-гидроксиэстрон (2-ОНЕ1) ингибирует митотическую активность клеток, что является важным механизмом

предотвращения онкогенеза, и обозначается как «хороший» эстроген, поскольку ассоциирован с низким риском развития опухолей. Понижение уровня этого метаболита может вызвать состояние гиперэстрогемии. Изофермент СYP1B1 катализирует переход эстрогенов в 4-гидроксиэстрон (4-ОНЕ1), а изофермент СYP3A4 – в 16α-гидроксиэстрон (16α-ОНЕ1). Метаболиты 16α-ОН и 4-ОН обладают высокой эстрогенной активностью, т.е. действуют как агонисты. Повышение их уровня стимулирует усиленную митотическую активность клеток и ассоциировано с развитием эстрогенозависимых опухолей [36–39]. Это позволяет рассматривать данные метаболиты как «агрессивные», или «плохие» эстрогены. 4-гидроксиэстрон (4-ОНЕ1), помимо этого, обладает прямым генотоксическим действием, что приводит к повреждению ДНК клеток и возникновению мутаций.

Фаза 2: В процессе метилирования в присутствии фермента катехол-О-метилтрансферазы (COMT) гидроксиэстроны (2-ОН и 4-ОН) превращаются в стабильные биологически неактивные 2- и 4-метоксиэстроны (2-ОМЕ1 и 4-ОМЕ1), которые абсолютно безвредны для организма. Поэтому эффективное метилирование способствует быстрой элиминации потенциально опасных гидроксиэстрогенов. В результате реакций сульфатирования и глюкуронирования (т.е. конъюгации гидроксиэстрогенов с глюкуроновой и серной кислотами) также образуются неактивные формы эстрогенов, которые выводятся из организма с желчью или мочой. Канцерогенный эффект гидроксилированных метаболитов эстрогенов установлен для таких новообразований, как рак молочной железы у женщин и грудной железы у мужчин, рак тела матки, яичников, поджелудочной железы, саркоматозные опухоли матки, злокачественная меланома, гепатоцеллюлярный рак, карциноидные опухоли, немелкоклеточный рак легкого, злокачественная мезотелиома, рак почки, рак предстательной железы, астроцитомы, миеломная болезнь, десмоиды и кисты [12].

Доказано, что эстрогены в физиологических концентрациях после прохождения через ферментные

системы печени оказывают благоприятное воздействие на организм в целом и также на состояние печени [60].

В клетках печени эстрогены, действующие в основном через ERα (ядерный рецептор эстрогенов), регулируют путем ограничения глюконеогенеза, предотвращая повышение уровня HGP и резистентность к инсулину, ограничивают поглощение FFAS, ингибируют DNL и способствуют окислению FA и экспорту, предотвращая таким образом отложение липидов в печени и возникновение липотоксичности и АФК, которые запускают провоспалительный ответ, действуя как движущая сила прогрессирования НАЖБП и дегенерации печени. Передача сигналов эстрогена облегчает разрешение воспаления путем ингибирования продукции провоспалительных цитокинов [59], регулирует процесс апоптоза [47] и способствует регенерации клеток печени [77], таким образом ограничивая или предотвращая повреждение печени. Как показали исследования, проведенные у женщин, отсутствие регуляторной активности эстрогенов в гепатоцитах способствует развитию стеатоза печени, вероятно, связанным с ней кардио-метаболическим осложнениям (например, атерогенезу) [18].

Эстрогены участвуют в регуляции чувствительности купферовских клеток к токсическим повреждениям [58] и в стимулировании про/противовоспалительной настроенности купферовских клеток, которая играет решающую роль в разрешении или прогрессировании воспаления, таким образом оказывая защиту или же, способствуя развитию патологии печени [40, 62, 64–67]. Клетки Купфера характеризуются эстрогензависимыми механизмами в продукции цитокинов, преимущественно рецепторы эстрогенов альфа, в результате чего изоформа эстрогена наиболее экспрессируется в этих типах клеток.

Звездчатые клетки печени (HSC) считаются главными в метаболизме ретинола и накоплении триглицеридов. В исследованиях показано, что эстроген ингибирует активацию звездчатых клеток, которые ответственны за продукцию коллагена и тем самым, снижают фибротический потенциал, и данная функция может быть зависима от гендерной характеристики [41, 42].

При условии сохранения достаточного уровня эстрогенов, синусоидальные эндотелиальные клетки модулируют функцию ядер эстрогеновых рецепторов [35, 48], и принимают участие в синтезе оксида азота (NO), оказывая влияние на микроциркуляцию в синусоидальном пространстве печени, предотвращая развитие цирроза печени и осложнений цирроза печени [54, 49]. Имунные реакции во многом зависят от функционирования синусоидальных эндотелиальных клеток печени, следствием чего будет формирование хроническим заболеваний печени, включая стеатоз печени, цирроз, фиброз, печеночную недостаточность и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). Эстрогеновые рецепторы альфа, бета (ERα, ERβ) активируют геномные и негеномные преобразования холангиоцитов, путем регуляции пролиферативной и секреторной активности холангиоцитов [15]. Примечательно,

что изменение экспрессии и/или активации ERα и ERβ часто приводит к риску первичных заболеваний желчевыводящих путей, которые могут быть инициированы во время беременности или в ближайшем периоде после родоразрешения [16, 26].

Холестаз характеризуется повышением уровня желчных кислот в печени и сыворотке крови и это приводит к повреждению клеток печени и эпителия желчевыводящих путей, и это довольно характерно для женщин, получающих эстрогены для контрацепции или заместительной гормональной терапии, или у восприимчивых к эстрогеновой нагрузке печени женщин во время беременности. Доказано, что эстрогены могут влиять на формирование и течение холестаза, через регуляцию патофизиологических процессов клеток холангиоцитов, являющихся основной мишенью повреждения при холестатических заболеваниях печени [15].

Эффекты, опосредованные эстрогеном, вероятно, возникают из-за более высокой метаболической гибкости, приобретенной и усовершенствованной в ходе эволюции женской печени для адаптации печеночного метаболизма к репродуктивной функции [35, 46].

При дефиците эстрогенов (в силу разных причин) имеет место нарушение регуляции некоторых сигналов NR, включая PPARα (рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами) [24] и глюкокортикоидных рецепторов (GR), являющихся основными в процессах регуляции метаболизма в ткани печени и регуляции воспаления, что способствует развитию патологии печени, прежде всего, стеатоза.

Дефицит эстрогенов обуславливает усиление липотоксичности, выработки провоспалительных цитокинов (например, TNFα, IL-1β и IL-6), усиление окислительного стресса, а также способствует снижению уровня противовоспалительных цитокинов (например, IL-10, интерлейкина 10) и антиоксидантной систем. В случае нарушения функции печени, одной из функций которой является в норме снижение количества активных эстрогенов в крови, приводит к увеличению концентрации не переработанных эстрогенов в крови и приводит к гиперэстрогении. Универсальный и уникальный механизм регуляции гомеостаза эстрогенов – это сульфатирование и десульфатирование эстрогена. Превращение в сульфаты позволяет эстрогенам стать биологически неактивными; но при этом создаются более высокие концентрации с длительным периодом полураспада в кровообращении, создавая в организме запасы для восстановления активных форм эстрогенов через реакции десульфатации. Основным ферментом, осуществляющим десульфатацию, является стероидная сульфатаза (STS) [3, 11].

Печень выполняет важные функции по обмену углеводов, липидов и аминокислот, а также по обезвреживанию эндогенных и экзогенных токсинов. Гепатоциты поддерживают оптимальный уровень глюкозы за счёт гликогенолиза и глюконеогенеза, осуществляют синтез альбумина, мочевины, факторов свёртывания крови, антитромбина III, протеинов C и S [61]. Беременность сопровождается снижением запасов гликогена по причине

необходимости обеспечения глюкозой плода. Усиление процессов гликолиза не сопровождается гипергликемией, поэтому у здоровых беременных характер гликемических кривых существенно не изменяется. Но при этом изменяется интенсивность обмена липидов, развивается компенсаторная гиперлипидемия, как следствие повышение синтетической функции печени. С периода второй половины беременности концентрация общего белка в плазме крови начинает несколько снижаться. Значимые изменения касаются белковых фракций крови в виде снижения концентрации альбуминов и повышения уровня глобулинов [76]. Это, объясняется повышенным расходом мелкодисперсных альбуминов, переходящих через стенки капилляров в ткани матери, и в то же время их расходом для роста организма плода. Во время беременности функция печени может значительно меняться и осложняет своевременную диагностику заболеваний, связанных с дисфункцией печени [68, 69, 70]. При физиологической протекающей беременности изменения касаются прежде всего лабораторных показателей, которые необходимо оценивать при оценке состояния печени у беременной [22]. Связывают эти изменения с действием эстрогена и прогестерона, которые оказывают значительное влияние на организм во время беременности. Повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и церулоплазмينا объясняется синтезом данных ферментов в плаценте. Кроме того, увеличение объема циркулирующей крови и эффект гемодилюции также могут быть объяснены гипопроотеинемией и гипоальбуминемией. Перечисленные изменения, в большей степени имеют выраженность в III триместре беременности, но, что касается уровня билирубина, γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), сывороточных аминотрансфераз (АСТ, АЛТ) – эти показатели в норме не повышаются. Специфических морфологических изменений в печени при физиологически протекающей беременности не происходит.

Повышение уровня эстрогенов во время беременности является фактором, усиливающим функционирование печени для выработки целого ряда веществ, включая прокоагулянты, жирные кислоты и предшественники стероидов, усиления окислительного пути с участием цитохрома P450. Среди прокоагулянтов значимо увеличивается в III

триместре беременности концентрация фибриногена, факторов VII, VIII, IX и X [20]. Необходимость высоких концентраций факторов свёртывания крови требуется для предупреждения опасности интенсивной кровопотери в родах, но при этом усиливается риск тромбоэмболических осложнений как в течении беременности, так и в послеродовом периоде. При физиологически протекающей беременности не наблюдается функциональных нарушений печени. В этот период происходит активизация детоксицирующей функции печени для обеспечения жизнедеятельности плода и обеспечения его пластическим материалом, то есть печень начинает претерпевать двойную нагрузку. При этом значимо возрастает продукция гормонов стероидной природы, особенно эстрогенов и прогестерона [22]. В целом, дезинтоксикационная функция печени во время беременности также может быть снижена. Говоря о пигментном обмене при беременности, следует отметить, что он значимо не изменяется, за исключением того, что в конце беременности содержание билирубина в сыворотке крови несколько повышается, за счет усиления процесса гемолиза в организме беременных. В целом отклонения отдельных показателей от нормы расцениваются как проявления усиленной метаболической активности и адаптации организма беременной [5]. При биохимическом исследовании крови возможно отклонение от нормы ряда параметров, что может имитировать заболевание печени [12]. Такие изменения требуют в обязательном порядке правильной оценки и при выявлении каких-либо отклонений необходимо обеспечить совместное наблюдение пациентки гастроэнтерологами, акушерами-гинекологами и анестезиологами-реаниматологами для принятия своевременного решения по тактике ведения беременной. Таким образом, превышение уровня в 1,5–2 нормы и более концентраций аминотрансфераз, прямого или общего билирубина, жёлчных кислот в сыворотке крови во время беременности может свидетельствовать о патологии в организме женщины и требует соответствующей тактики [1]. В отношении незначительных отклонений в содержании альбумина (снижение) и щелочной фосфатазы (повышение) в сыворотке крови могут быть нормальными явлениями при беременности и не указывать на наличие заболевания печени.

Эндогенные факторы, предрасполагающие к развитию патологии печени при беременности

Хронические заболевания печени, включая неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), могут сопровождаться гормональными нарушениями, так как в ней происходит катаболизм эстрогенов через процессы конъюгации с глюкуроновой кислотой при участии ферментов семейства трансфераз [12]. НАЖБП во время беременности является самой частой причиной необъяснимого повышения печеночных трансаминаз. Повышение уровня трансаминаз печени до наступления беременности и на ее ранних сроках ассоциировано с развитием в последующем преэклампсии и перинатальных

осложнений [11]. В связи с этим представляется важным оценивать состояние печени женщины до планирования беременности и в этом направлении проводить целенаправленную профилактическую работу.

Ожирение признается фактором, располагающим к накоплению женских половых гормонов в организме. Объяснением этому является то, что в жировой клетчатке содержится большое количество фермента ароматазы – CYP19, которая превращает мужские половые гормоны (а они также имеются и в женском организме в определенном

количестве), образующиеся в надпочечниках, в эстрогены. В силу этого мужчины с избыточной массой тела и ожирением страдают от гиперэстрогении и нередко имеют ее внешние проявления. В жировой ткани также образуется пептидный гормон лептин, который стимулирует выработку релизинг-гормонов, являющихся стимуляторами синтеза эстрогенов. Помимо этого, в жировой ткани происходит синтез непосредственно половых гормонов. Все это ведет к избыточному накоплению в организме эстрогенов и в случае сочетания ее с дисфункцией печени, при которой, как правило, имеет место ассоциация с таким фактором риска, как ожирение, является нередко причиной бесплодия, или потери беременности, или тяжелого поражения печени во время беременности [72]. По данным исследователей, также женщины с ожирением подвержены в большей степени риску рака эндометрия, чем женщины с нормальной массой тела. У женщин с лишним весом уровень эстрогена выше, чем эстрадиола, поэтому применение средств, содержащих эстрогены в целях регуляции обмена при бесплодии, в целях лечения воспалительных процессов, в целях контрацепции и заместительной гормональной терапии, усиливает дисбаланс и даже замедляет обмен веществ [12].

Метаболизм эстрогенов в значимой степени зависит от микробного состава толстой кишки, а именно – специфических колоний бактерий, отвечающих за уровни рециркулируемых эстрогенов. Также, как и в ферментных системах печени, обмен эстрогенов осуществляется в фекальном экстракте и проходит процессы восстановления, окисления, образование E2 из E1, а также эстрадиола 3-глюкуронида и E1 (из E2 и E13-S) и E3 (из 16 α -OH-E1), тем самым способствуя восстановлению и поддержанию уровня эстрогенов в организме. Изменение этой популяции специфических кишечных бактерий у человека при неблагоприятных для них условиях, приводит к потерям конъюгированных эстрогенов через кишечник с калом и снижению экскреции с мочой [58].

Важным ферментом, ответственным за метаболизм специфической микробиоты является высоко активный фермент β -глюкуронидаза, которая отщепляет глюкуроновую кислоту от детоксицированных эстрогенов и, соответственно, если имеет место нарушение синтеза β -глюкуронида у женщин на фоне дисбиоза и (или) она употребляет недостаточное количество клетчатки, что необходимо для эффективного функционирования β -глюкуронидазы. Эстрогены без связи с глюкуроновой кислотой становятся более способными для рециркуляции в организме через кишечную стенку, что приводит к гиперэстрогемии. При этом каловые массы содержат большее количество токсичных продуктов, способных всасываться и также проникать в печень, кровеносное русло и повышать печеночные и онкологические риски. Коррекция микробиоты и поддержание ее здорового состава с уменьшенной деконъюгационной активностью позволит профилактировать риски эстрогенопосредованных токсических и пролиферативных поражений печени и других органов – мишеней.

Среди генетических факторов, которые приводят к высокой восприимчивости к нарушению метаболизма эстрогенов, можно выделить полиморфизмы генов, кодирующих ферменты первой и второй фаз детоксикации (CYP 1A1, CYP 1B1, CYP 3A4, COMT, MTHFR, GST и т.д.). Одним из ферментов, ответственных за десульфатацию эстрогенов, является стероидная сульфатаза. Полиморфизм гена стероидной сульфатазы (STS), связан с нарушением репродуктивных процессов (крипторхизм у мужчин и неудачный исход беременности у женщин) по причине изменения обмена половых гормонов. Miyoshi Y. с соавт. указывают на важную функцию STS в патологически усиленной передаче сигналов эстрогена и тем самым повышает опасность развития гормонозависимого рака молочной железы [89, 128]. Процесс инактивации данных метаболитов происходит путем метилирования при участии фермента катехолорто-метил-трансферазы (COMT) с образованием 2- и 4-метоксиэстрогенов (2-MeO-E1 и -E2 или 4-MeO-E1 и -E2). В условиях недостатка субстратов COMT (витамины B6, B12, фолаты, бетаин) или при наличии полиморфизма генов в COMT метилирование не происходит, катехол-эстрогены окисляются до 2- и 4-эстроген-хинонов. Последние в норме также инактивируются путем взаимодействия с глутатионом. Перечисленные превращения позволяют переходить метаболитам в водорастворимые формы, что способствует лучшей элиминации из организма. В патологических же условиях (патология печени), при нарушении функции клеточного глутатиона и глутатионтрансферазы, эти высокореактивные эстроген-хиноны взаимодействуют и повреждают ДНК, и инициируют «генотоксически-опосредованно гормональный» вариант канцерогенеза в тканях-мишенях для эстрогенов, таких как матка, молочные железы, яичники и печень. Проявлением генотоксического гормон-опосредованного поражения печени является гепатоцеллюлярная аденома у женщин на фоне приема оральных контрацептивов или после беременности и вспомогательных репродуктивных технологий. [12].

Метаболизм эстрогенов имеет выраженные индивидуальные особенности, при этом до конца полный физиологический процесс до настоящего времени неизвестен [4].

Обычное биохимическое исследование крови позволяет провести косвенную оценку процесса глюкуронизации, в частности, свидетельством этого является повышение уровня непрямого билирубина, при нормальных значениях трансаминаз и прямого билирубина-глюкуронида. Показателями, позволяющими выявить нарушение процессов глюкуронизации в организме, являются не прямой билирубин, являющийся продуктом распада гемоглобина, который проходит детоксикацию, как и эстрогены, с помощью глюкуронизации. Присоединение глюкуроновой кислоты к билирубину превращает его из непрямого в прямой. Наиболее точным свидетельством процессов сульфатации и глюкуронизации эстрогенов является гомоцистеин, характеризующий в обобщенном варианте все процессы метилирования в организме [6].

Внешние факторы, провоцирующие патологию печени при беременности

Учитывая особенности метаболизма эстрогенов в печени при воздействии неблагоприятных факторов, курение также выступает в качестве фактора, определяющего метаболизм эстрогенов, приводя к подавлению активности цитохрома Р-450 1A2, ответственного за превращение эстрогенов в 2-гидроксиэстрогены, наиболее физиологичные метаболиты для организма женщины. Кроме того, курение выступает фактором – провокатором оксидативного стресса, что влияет на превращение 2-гидрокси- и 4-гидроксиэстрогенов в 2- и 4-семиквиноны и квиноны, которые характеризуются наибольшим канцерогенным потенциалом на ткани матки, молочной железы и яичников.

Путь метаболизма эстрогенов зависит от следующих факторов: если в организме женщины образуется большое количество свободных радикалов (в результате курения, чрезмерных физических нагрузок, воздействия токсических соединений, лекарственных средств и т.д.), у нее накапливаются агрессивные семиквиноны, обладающие генотоксическим действием, из семиквинонов образуются 2,3- и 3,4-квиноны.

Квиноны относятся к высокоагрессивным молекулам, способным ковалентно связываться с ДНК, и оказывать генотоксический эффект [55].

Достаточно частой и важной проблемой, с которой сталкиваются врачи на современном этапе при работе с беременными, являются лекарственные поражения печени (ЛПП). В повседневной клинической практике имеет место, зачастую необоснованное назначение беременным множественной лекарственной терапии. Врачи порой увлекаются различными программами, протоколами и рекомендациями, направленным на улучшение состояния беременной, плода и новорождённого и недооценивают опасность развития ЛПП у беременной, которое может случиться на фоне приёма любого лекарственного препарата, растительного средства или БАД [3].

В силу ограничений к проведению исследований во время беременности, имеется очень ограниченный опыт в клинической фармакологии по изучению влияния ЛС на течение и исходы беременности, состояние беременной, плода и новорождённого [50, 51, 52]. Это как правило данные, основанные на результатах только экспериментальных исследований, [7]. Согласно результатам российского исследования «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных», среднее количество одновременно назначенных препаратов составило 3,8 (0–16), а в I триместре – 3,2 (0–10). Развитие ЛПП у беременных, как правило, ассоциируется с одновременным приёмом как минимум трёх ЛС (3–12 препаратов одновременно и от 4 до 32 таблеток в день), среди которых чаще всего встречаются витаминно-минеральные комплексы (Витрум пренатал форте, Элевит пронаталь, компливит), прогестерон- и эстрогенсодержащие препараты (чаще дюфастон и утрожестан), кальций, йодомарин, курантил, различные препараты железа, Магне В6, актовегин, парацетамол, флебодиа, бруснивер, антибиотики (амоксиклав,

азитромицин) и др. Негативное влияние на печень ЛС реализуют, вызывая цитолитическое, холестатическое или смешанное поражение печени [77]. В развитии ЛПП, связанных с токсическим действием активных метаболитов ЛС во время беременности, имеет значение снижение детоксигирующей функции гепатоцита, столь ожидаемой при беременности [25, 44, 45]. При этом нарушается детоксикационная, а также и белково-синтетическая функции печени, снижается устойчивость клеточных и субклеточных мембран [40].

Наиболее частыми ЛС, с которыми ассоциируется лекарственный стеатоз печени являются синтетические эстрогены, антагонисты кальция, НПВП и глюкокортикоиды. С точки зрения клинических проявлений он флуктуирует от бессимптомного повышения трансаминаз до острой жировой дистрофии печени.

Лекарственный стеатогепатит, как более тяжёлая форма, регистрируется реже, обычно на фоне длительной терапии глюкокортикоидами, эстрогенами, аспирином, антагонистами кальция или аминокинолонами предрасположенных лиц (пациентов с диабетом, ожирением или гипертриглицеридемией). Он связан с кумуляцией лекарств, которая обуславливает возможность прогрессирования стеатогепатита даже после отмены лекарственного препарата [43]. Исходом лекарственного стеатогепатита может быть цирроз печени. Гепатоцеллюлярный некроз может быть следствием прямого токсического действия лекарств или идиосинкразии [73]. Лекарственно-индуцированный холестаз обычно ассоциируется с эстрогенами, анаболическими стероидами, антибиотиками, НПВП, сартанами, статинами, глюкокортикоидами, каптоприлом, сульфаниламидами, некоторыми фитопрепаратами (большой чистотел, солодка). Он может сочетаться с гепатитом разной степени выраженности и характеризуется относительно благоприятным прогнозом, за исключением тех редких случаев, когда развивается синдром «исчезающего желчного протока».

Холестаз «стероидного» типа не сопровождается выраженным гепатоцеллюлярным воспалением. Для него характерно постепенное развитие с повышением уровня ЩФ, но активность трансаминаз обычно не изменяется. Этот тип холестаза вызывают пероральные контрацептивы и метилтестостерон. Он развивается в среднем у 2% женщин, принимающих пероральные контрацептивы. Прослеживается связь с внутрипеченочным холестазом беременных: в случаях, когда холестаз наблюдался при беременности, он может потом возникать при приеме контрацептивов и, напротив, когда холестаз развивался при приеме пероральных контрацептивов, он часто впоследствии встречается в период беременности/

Наиболее уязвимой группой риска по развитию ЛПП являются беременные женщины, особенно страдающие разными формами гестозов, жировым гепатозом, внутрипеченочным холестазом беременных, принимающие до наступления

беременности пероральные контрацептивы и перенесение процедуры экстракорпорального оплодотворения.

По данным Л.Ю. Ереминой [2], клинические наблюдения за беременными с ЛПП свидетельствуют об отсутствии строгой корреляции между выраженностью изменений биохимических показателей поражения печени и клинической симптоматикой. В частности, у беременных отмечается значительно большая выраженность изменений результатов лабораторных тестов при менее выраженной клинической симптоматике. Клиника, которая у беременных чаще всего манифестирует желтухой, появляется уже при значительных изменениях функциональных проб печени, когда складываются условия для развития тяжелых осложнений беременности, таких как острая жировая печень беременных и др. [56, 57].

Идиосинкразия также может иметь место у беременных и характеризуется индивидуальной непереносимостью ЛС вследствие иммуноопосредованных воспалительных реакций печени на ЛС либо

образования высокотоксичных метаболитов ЛС в процессе биотрансформации [22]. Описана возможность повторного развития ЛПП не только при назначении ЛС одной группы, но и при применении не связанных по химической структуре препаратов [73]. Иммуноаллергические ЛПП проявляются гранулематозным поражением печени в сочетании с системными проявлениями (лихорадка, сыпь, эозинофилия) на фоне аллергических реакций на ЛС по типу гиперчувствительности замедленного типа [21]. В ряде случаев ЛПП может приобретать аутоиммунный характер – так называемый аутоиммунный вариант лекарственного гепатита [29]. Лекарственная терапия может спровоцировать развитие специфической патологии печени у беременных, такой как преэклампсия, эклампсия и внутрипеченочный холестаз беременных, а также усугубить выраженность их клинических проявлений и последствий. Установлено, что потенциально фатальное осложнение, наблюдаемое у беременных, – острый жировой гепатоз беременных, в 21% случаев ассоциируется именно с приемом ЛС [73].

Роль препаратов половых гормонов при подготовке к беременности и для сохранения беременности

Прием комбинированных оральных эстрогенсодержащих контрацептивов закономерно приводит к увеличению количества эстрогенов в крови. Наряду с этим, пероральное введение эстрадиола увеличивает выработку ЛПОНП и уровень ТГ в плазме, влияя таким образом на печень, наиболее ответственную за влияние эстрогена на повышение уровня ЛПОНП-ТГ.

Для диагностики гиперэстрогемии может потребоваться ряд лабораторных и инструментальных исследований: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), пролактин, тестостерон, эстрадиол, адренокортикотропный (АКТГ), тироксин (Т4), трийодтиронин (Т3), тиреотропный гормон (ТТГ).

Вариантами гистологических изменений в печени при воздействии оральных контрацептивов могут быть изолированный холестаз, гиперплазия

интимы сосудов или ангиит, пелиоз (хаотично расположенные полости, заполненные кровью), гепатоцеллюлярная аденома, фокальная узловая гиперплазия, гепатоцеллюлярный рак.

Большей активностью за счет сильного связывания с эстрогенными рецепторами обладают синтетические эстрогены, например этинилэстрадиол, входящий в состав большинства оральных гормональных контрацептивов. Натуральные эстрогены (эстрадиола валерат), проявляют меньшую биологическую активность, их прием потенциально сопровождается меньшим числом побочных эффектов со стороны печени. Парентеральное назначение (трансдермальное в форме гелей или гормонсодержащих пластырей, интравагинальное) позволяет избежать эффекта первичного прохождения лекарственных веществ через печень и уменьшить риск неблагоприятных воздействий [8].

Роль вспомогательных репродуктивных технологий в развитии патологии печени при беременности

Жировая печень (дегенерация печени), не классифицированная в других рубриках (К 76.0) входит в перечень противопоказаний для вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [5]. У женщин с беременностью, наступившей после применения ВРТ, внутрипеченочный холестаз развивался в достоверно более ранние сроки беременности, чем у пациенток с естественно наступившим зачатием ($p < 0,001$). Также была обнаружена обратная корреляция между числом попыток ЭКО и ВРТ до настоящей беременности и сроком гестации к моменту начала ВХБ ($r = -0,502$; $p < 0,001$) и констатирована отрицательная корреляция между применением ВРТ и уровнем ГТП ($p_2 = 0,006$, $p_3 = 0,009$). Учитывая эти данные, можно предположить, что

применение ВРТ у пациенток с внутрипеченочным холестазом беременных (ВХБ) сопровождается окислительным стрессом, о чем свидетельствует меньшее содержание ферментов антиоксидантной защиты в сыворотке крови. Применение препаратов женских половых гормонов и использование программы ВРТ являются факторами, способствующими реализации предрасположенности к ВХБ и других более тяжелых осложнений со стороны печени во время беременности [9, 10, 17].

Касательно ЛПП, доказано, что лекарственный гепатит, как наиболее тяжелая форма НАЖБП, развивается на фоне предшествующей беременности гормональной терапии (эстрогенами, прогестероном и комбинациями гормональных препаратов),

в т.ч. проводимой в рамках программы экстракорпорального оплодотворения [2, 19, 20].

Таким образом, супрафизиологическое повышение уровней половых гормонов и экзогенные

гормональные влияния при применении ВРТ способствуют ранней манифестации ВХБ и могут быть причиной повреждения печени в первой половине беременности [11].

Диагностический алгоритм при патологии печени у беременных

Дифференциальный диагноз

Первичная оценка беременной женщины, необходимые лабораторные исследования

Первый шаг в оценке беременной с патологическими печеночными тестами на любой стадии беременности точно такой же, как и у небеременных.

В соответствии с клиническими данными должен быть собран полный анамнез, выполнен физикальный осмотр и проведены стандартные серологические тесты. В результате первичной оценки беременные с патологией печени могут быть разделены на 2 группы: (1) исходная патология печени, на фоне которой развилась беременность [28, 31] и (2) патология печени, непосредственно связанная с беременностью.

При сборе анамнеза важно уточнить:

- акушерско-гинекологический анамнез о возможных проблемах с планированием беременности со стороны женщины, необходимость приема препаратов половых гормонов до беременности и в течении настоящей беременности, факт наступления беременности с применением ВРТ и ЭКО, особенности течения предыдущих беременностей [30, 32, 33, 34];
- прием ЛС и БАДов в предшествующие 6 месяцев и в течении настоящей беременности, изучение их состава, фармакокинетики, совместимости, длительности приема и дозы, реакции на прием этих и других лекарств в прошлом, наличие факторов риска ЛПП. Лекарственную этиологию поражения печени при отсутствии другой причины следует иметь в виду у беременных при применении любого, а тем более потенциально гепатотоксического препарата, особенно если применяются сразу несколько лекарственных средств;
- изучить семейный анамнез по женской линии (наличие бесплодия, невынашивания беременности, осложнений беременности, опухоли матки, яичников, молочных желез);
- уточнить наличие факта курения, употребления алкоголя, характера рациона питания беременной с присутствием клетчатки, наличие сопутствующих заболеваний, регулярность стула.

При физикальном осмотре особое внимание уделить оценке массы тела, оценить наличие ожирения /избыточной массы тела.

Применение методов визуализации у беременных.

Лучевые методы визуализации

Визуализация печени, печеночных сосудов и билиарной системы во время беременности может быть клинически целесообразной и даже необходимой. Любая беременная, имеющая повышение аминотрансфераз или желтуху должна в первую очередь пройти ультразвуковое обследование брюшной полости. Ультразвук как с доплеровским

Беременные, у которых имеются нарушения печеночных тестов, подвергаются стандартной процедуре оценки, также, как и небеременные [74, 75].

К биохимическим критериям диагностики ЛПП в популяции с уровнем доказательности 2b (описательные/ретроспективные когортные исследования) относятся следующие [21]: пятикратное превышение АлАТ от верхней границы нормы (и более высокое); трехкратное превышение верхней границы нормы АлАТ (и более высокое) при одновременном двукратном повышении концентрации билирубина (и более высоким); двукратном превышении верхней границы нормы ЩФ (и более высоким), особенно значимо при сопутствующем повышении уровня ГГТП и отсутствии костной патологии, способствующей повышению ЩФ). Иногда для определения связи применяемого лекарства или БАДа с ЛПП используются валидированные критерии Roussel – Uclaf (RUCAM) [14]. Однако для беременных перечисленные критерии не могут быть применены в полной мере. У данной категории пациентов любое превышение активности сывороточных трансаминаз, особенно сохраняющееся или же прогрессирующее при динамическом наблюдении при отсутствии других очевидных причин (вирусная инфекция, аутоиммунные заболевания, наследственные гепатозы 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 холемией, гиперлипидемией, увеличением содержания холестерина в желчи. С повышением объема циркулирующей крови и «эффектом разведения» связаны гипопротеинемия, гипоальбуминемия, снижение гемоглобина. Синтез ЩФ в плаценте приводит к ее 2–4-кратному повышению в крови беременной, особенно выраженному в III триместре (нормализуется через 3–6 недель после родов). В этих условиях наиболее значимыми биохимическими критериями поражения печени являются активность сывороточных трансаминаз, ГГТП и уровень билирубина [2].

эффектом, так и без него, не продемонстрировал побочные эффекты на плод, так как нет ионизирующего излучения [53, 13]. Следовательно, противопоказаний к данному методу нет, и он должен использоваться как визуализационный метод выбора.

Тератогенность является четко установленным фактом, связанным с большими дозами радиации,

превышающими 100 рад. Среди патологических эффектов отмечаются задержка роста и микроцефалия. Наибольший риск связан с воздействием радиации в период с 8 по 15 неделю гестации. Если доза излучения составляет менее 5 рад, то риск аномалий и задержки развития плода не повышается. Воздействие на плод при большинстве рентгенологических исследований, используемых в гастроэнтерологии, составляет от 100 мрад за один обзорный снимок брюшной полости до 2–4 рад за серию снимков кишечника и исследования пассажа бария и до 3,5 рад за КТ-сканирование брюшной полости. Если УЗИ не дало определенного результата и требуется дальнейшая визуализация, то может быть рассмотрено разумное использование компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) без гадолиния для получения быстрой информации при острой манифестации заболевания. В декабре 2017 года FDA выпустило обновленные рекомендации, согласно которым все гадолиний-содержащие контрастные препараты, используемые во время МРТ для визуализации любых органов могут накапливаться в головном мозге. Беременных женщин относят к категории пациентов, у которых риск задержки гадолиния повышен.

Оральные и внутривенные контрастные препараты, используемые для КТ содержат дериваты йода, которые в экспериментальных моделях не оказывали тератогенного влияния на животных. Однако использование йодированных контрастов при беременности может быть

связано с гипотиреозом новорожденного [85]. Гадолиний не рекомендуется также, так как проникает через плаценту и выделяется почками плода в амниотическую жидкость, где он задерживается в течение долгого времени, подвергая дыхательную систему и желудочно-кишечный тракт плода риску повреждения. Исследования на животных показали наличие самопроизвольных выкидышей, скелетных и висцеральных нарушений при использовании больших доз гадолиния. Все вышеизложенное позволяет считать, что ультразвуковое исследование (УЗИ) – это безопасный и предпочтительный метод визуализации, используемый при интерпретации патологических печеночных тестов и подтверждающий патологию желчных путей; МРТ без контраста может быть использована во втором и третьем триместрах беременности; КТ несет риск тератогенности и онкогематологических заболеваний новорожденных, но в силу обстоятельств может быть использована по протоколу минимальной лучевой нагрузки.

Необходимость в биопсии печени для установления диагноза при беременности низкая, и большинство причин может быть определено в данной популяции посредством биохимических, серологических и клинических методов. Но, если требуется, чрескожная биопсия печени, то может быть безопасно выполнена, также может быть выполнена и чрезъяремная биопсия печени, но она сопряжена с ограниченным радиационным воздействием 0,005–0,1 рад [63].

Лечение патологии печени во время беременности

Ключом к благоприятным исходам беременности у женщин с хроническими заболеваниями печени является, по всей видимости, соответствующее консультирование, касающееся их фертильности и оптимальное лечение болезней печени до, во время и после беременности.

Самым сложным вопросом в этих условиях является тактика применения лекарств, используемых для лечения основного хронического заболевания печени с учётом их дозировок, эффективности и безопасности. Обсуждение этого вопроса ограничивается малым количеством данных по применению конкретных лекарств при заболеваниях печени и беременности. Тем не менее, принцип, ставший очевидным при изучении точек пересечения медикаментозной терапии хронических заболеваний печени и беременности, заключается в том, что именно у здоровой матери есть наибольшие шансы родить здорового ребёнка и закончить беременность наилучшим для себя образом. Риски, связанные с отсутствием лечения заболевания печени при беременности, вкпе с последующим риском для здоровья матери и плода в исходе беременности, должны быть рассмотрены в дополнение к оценке преимуществ и рисков различных схем лечения.

Лечение беременной с поражением печени должно осуществляться совместно гастроэнтерологом/терапевтом, акушером-гинекологом и клиническим фармакологом с детальным мониторингом

функций печени, почек, системы гемостаза и состояния плода.

Лечение ЛПП у беременных включает прежде всего отмену лекарства, вызвавшего ЛПП.

В настоящее время отсутствуют рандомизированные данные исследований, позволяющие разработать алгоритмы лечения отдельных видов ЛПП и корректно оценить эффективность гепатопротекторов. Поэтому традиционно используется патогенетический подход, принятый при поражениях печени [73].

Медикаментозная терапия ЛПП должна проводиться с большой осторожностью, под контролем общего состояния пациентки и лабораторных показателей (общий анализ крови с определением уровней тромбоцитов и ретикулоцитов, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубин и его фракции, протеинограмма, протромбин, фибриноген, АЧТВ и др.).

Срок наблюдения за беременной женщиной при назначении лечения должен охватывать все время приема препарата и латентный период его возможного отсроченного эффекта [2].

Критерии, позволяющие проводить необходимую лекарственную терапию «под прикрытием» при бессимптомном повышении активности трансаминаз в пределах трех норм, разработанные для общей популяции [2], не могут считаться приемлемыми для беременных. Медикаментозная терапия ЛПП у беременных не имеет каких-либо особенностей и представлена глюкокортикоидами

(по показаниям преднизолон в дозе до 30 мг/сут. или метилпреднизолон до 24 мг/сут) и гепатопротекторами, не оказывающими холестатического и противовоспалительного эффекта (препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), S-аденозил-L-метионин, силибинин, содержащие гепатопротекторы (препараты расторопши пятнистой, солянки холмовой).

При выраженной желтухе, подозрении на иммунологическое повреждение печени показаны энтеросорбция, дезинтоксикация (инфузии полиионных растворов Рингера, Рингер-лактата, квартасоли, препаратов на основе гидролизатов крахмала, раствора альбумина [73]).

Неблагоприятный прогноз при ЛПП в популяции ассоциирован с выраженной желтухой, гипербилирубинемией и цитолитическим синдромом [21, 23, 29]. В настоящее время работ, посвященных оценке прогноза ЛПП у беременных, не удалось обнаружить.

Кортикостероиды, лекарства категории С были изучены в популяционном исследовании среди более 51,000 беременных, получающих кортикостероиды, которое не выявило увеличения количества случаев возникновения ротолицевых расщелин или других значимых неблагоприятных событий [71].

Наподобие ситуации с аутоиммунным гепатитом, возможные риски в связи с применением УДХК во время беременности кажутся небольшими по сравнению с возможным положительным эффектом лечения на исходы для матери и плода. Вместе с растущей доказательной базой, свидетельствующей о безопасности применения УДХК во время беременности при других состояниях, таких как внутрипечёночный холестаз беременных, а также в связи с маловероятным сценарием по проведению в будущем крупномасштабных исследований эффективности и безопасности УДХК у беременных при ПБХ, в настоящее время видится благоразумным порекомендовать продолжение терапии УДХК при наличии показаний во время беременности [27].

Родоразрешение. Предпочтительным способом родоразрешения беременных с патологией печени с признаками печеночно-клеточной недостаточности является операция кесарева сечения (с учётом высокого риска кровотечения вследствие коагулопатии) под перидуральной анестезией (с учётом гепатотоксичности анестетиков, применяемых для общей анестезии).

Лечение в послеродовом периоде

Лечение патологии печени должно быть продолжено у женщины и в послеродовом периоде – в родовспомогательном учреждении, а затем в амбулаторных условиях у гастроэнтеролога или терапевта. При этом следует учитывать, что в раннем послеродовом периоде в течение нескольких дней может отмечаться продолжающийся рост активности показателей печёночного цитолиза. Сведения о женщине, перенесшей ЛПП и любое осложнение беременности с вовлечением печени в период беременности, должны быть активно переданы в амбулаторно-поликлиническое учреждение по месту жительства.

Динамическое наблюдение за женщиной следует продолжить до полной нормализации показателей функционального состояния печени (чаще – активности трансаминаз). После завершения кормления ребёнка грудью целесообразно проведение комплексного обследования женщины на предмет формирования хронического лекарственного гепатита или иной хронической патологии гепатобилиарной системы. На период лечения патологии печени кормление ребенка грудью нежелательно или противопоказано в зависимости от применяемых ЛС.

Выводы:

1. Стеатоз печени в сочетании с предрасполагающими факторами может выступить фоном для патологии оплодотворения и вынашивания беременности
2. Стеатоз печени выступает предрасполагающим фоном для развития у беременной лекарственного поражения печени. Применение вспомогательных репродуктивных технологий и лечение препаратами половых гормонов является фактором риска развития лекарственного поражения печени и развития патологии печени, связанной с самой беременностью
3. Для ЛПП при беременности характерна малосимптомность или асимптомность клиники с манифестацией на стадии выраженных нарушений функций печени, превалирование цитолитического биохимического синдрома с тенденцией к его прогрессированию, сохранение симптомов цитолиза после родоразрешения, требующее пролонгированной терапии.
4. При поражении печени во время беременности требуется сложная дифференциальная диагностика с лекарственным поражением печени, декомпенсацией заболеваний печени, имевшихся до беременности (возможно проявившихся во время беременности), с заболеваниями печени, связанными с самой беременностью вследствие атипичности клиники, частой коморбидности, необходимости выполнения множества исследований и с ограниченными возможностями проведения ряда высокоинформативных методов (эндоскопия, КТ, МРТ, ЭРПХГ, биопсия печени и др.).
5. На фоне любой патологии печени, в том числе и стеатоза печени, имеет место высокая вероятность развития фатальных для женщины и плода осложнений (прежде всего развития острой жировой печени беременных).
6. При любой патологии печени во время беременности встает необходимость тщательного мониторинга показателей функций печени и гемостаза у женщины, более частого мониторинга состояния

- плода в силу высокого риска развития печеночно-клеточной недостаточности и кровотечения.
7. При поражении печени у беременной имеются серьезные ограничения в выборе лекарственных средств для лечения, связанные с необходимостью обеспечения безопасности организму самой беременной женщины, течению беременности и состоянию плода.
 8. Крайне актуальным и ответственным является вопрос о своевременном принятии решения

о досрочном родоразрешении или искусственном прерывании беременности при развившейся патологии печени у беременной, а также принятие решения о способе анестезиологического пособия с учетом гепатотоксичности препаратов-анестетиков и виде родоразрешения

9. Стеатоз и любая другая патология печени у беременной требуют продолжения лечения в послеродовом периоде с оценкой соотношения лечения с кормлением ребенка грудью.

Литература | References

1. Dovzhikova I.V., Lutsenko M.T. Modern concepts of estrogens role at pregnancy (review). *Bulletin.* 2016;(61):120–127. (in Russ.)
Довжикова И.В., Луценко М.Т. Современные представления о роли эстрогенов во время беременности (обзор литературы). *Бюллетень.* 2016;(61):120–127.
2. Eremina E.Y., Syatkin S.V. Drug-induced liver injury in pregnancy. *journalHandG* [Internet]. 2025[Jan.31];2(2): 116–21. (in Russ.) Available at: <http://hepatogastro.grsmu.by/index.php/journalHandG/article/view/73> (Accessed: 05.09.2024)
Еремина Е.Ю., Сяткин С.В. Лекарственные поражения печени у беременных. *Гепатология и гастроэнтерология*, 2018 № 2С. 116–121.
3. Novruzova D.R., Sosnova E.A. Peculiarities of the state of the hepatobiliary system in the physiological course of pregnancy and against the background of drug administration. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology.* 2018;5(2):60–64. (in Russ.) doi: 10.18821/2313–8726–2018–5–2–60–64.
Новрузова Д.Р., Соснова Е.А. Особенности состояния гепатобилиарной системы при физиологическом течении беременности и на фоне приёма лекарственных препаратов. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва.* 2018; 5(2): 60–64. doi: 10.18821/2313–8726–2018–5–2–60–64.
4. Tran T.T., Ahn J., Reau N.S. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2016 Feb;111(2):176–94; quiz 196. doi: 10.1038/ajg.2015.430. Epub 2016 Feb 2. Erratum in: *Am J Gastroenterol.* 2016 Nov;111(11):1668. doi: 10.1038/ajg.2016.462.
5. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 803n of July 31, 2020 [On the procedure for using assisted reproductive technologies, contraindications and restrictions on their use]. (in Russ.)
Приказ Минздрава Российской Федерации № 803н от 31.07.2020 г «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».
6. Primak A.V. Metabolism of estrogens in women (obshchie predstavleniya i klinicheskaya praktika) [Estrogen metabolism in women (General concepts and clinical practice)]. *Estheticheskaya medicina – [Aesthetic medicine]*. 2006, vol. 2, pp 208–214. (in Russ.)
Примаков А.В. Метаболизм эстрогенов у женщин (общие представления и клиническая практика). *Эстетическая медицина.* – 2006. – № 2. – С. 208–214.
7. Tkacheva O.N., Bevz A. Yu., Ushkalova E.A., Chukhareva N.A. The first All-Russian pharmacoepidemiological study «Epidemiology of drug use in pregnant women»: basic results. *Obstetrics and Gynecology.* 2011; (4): 112–7. (in Russ.)
Ткачёва О.Н., Бевз А.Ю., Ушкалова Е.А., Чухарева Н.А. Первое Всероссийское фармакоэпидемиологическое исследование «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных»: основные результаты. *Акушерство и гинекология.* 2011; (4): 112–7.
8. Uspenskaya Yu.B. Hepatoprotection in gynecological practice. *Effective pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology.* 2015;5: 70–76. (in Russ.) doi: 10.4103/0300–1652.170385 12.
Успенская Ю.Б. Гепатопротекция в гинекологической практике. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология* 2015;5: 70–76. doi: 10.4103/0300–1652.170385 12.
9. Uspenskaya Yu.B. [Clinical features. Diagnostics and treatment of diseases of the hepatobiliary system during pregnancy]. *Diss. Doc of Med. Moscow.* 2019, 46 p. (in Russ.)
Успенская Ю.Б. Особенности клиники. Диагностики и лечения заболеваний гепатобилиарной системы во время беременности Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 46 с, Москва. 2019 г
10. Uspenskaya Yu.B., Kuznetsova I.V. Impaired liver function in first half of pregnancy in practice of obstetrician-gynecologist. *Medical alphabet.* 2020;(4):33–38. (In Russ.) doi: 10.33667/2078–5631–2020–4–33–38.
Успенская Ю.Б., Кузнецова И.В. Нарушения функции печени в первой половине беременности в практике акушера-гинеколога. *Медицинский алфавит.* 2020;(4):33–38. doi: 10.33667/2078–5631–2020–4–33–38.
11. Hobkirk R. Steroid sulfation Current concepts. *Trends Endocrinol Metab.* 1993 Mar;4(2):69–74. doi: 10.1016/s1043–2760(05)80018–9.
12. Yakushevskaya O.V., Yureneva S.V., Protasova A.E. Estrogen metabolism: why it's so crucial to keep the balance? *Gynecology.* 2019; 21 (6): 31–35. (in Russ.) doi: 10.26442/20795696.2019.6.190752.
Якушевская О.В., Юренина С.В., Протасова А.Э. Метаболизм эстрогенов: почему так важно сохранять равновесие? *Гинекология.* 2019; 21 (6): 31–35. doi: 10.26442/20795696.2019.6.190752.
13. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol.* 2002 Jan;99(1):159–67. doi: 10.1016/s0029–7844(01)01747–1.
14. Aithal G.P., Watkins P.B., Andrade R.J. et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(6):806–815. doi: 10.1038/clpt.2011.58.
15. Alvaro D. Estrogens and the pathophysiology of the biliary tree. *World J Gastroenterol.* (2006) 12:3537. doi: 10.3748/wjg.v12.i22.3537.
16. Alvaro D., Invernizzi P., Onori P. et al. Estrogen receptors in cholangiocytes and the progression of prima-

- ry biliary cirrhosis. *J Hepatol.* (2004) 41:905–12. doi: 10.1016/j.jhep.2004.08.022.
17. Arment V.T., Redomski T.S., Moritz M. et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl.* 2005:69–83.
 18. Ballestri S., Nascimbeni F., Baldelli E., Marrazzo A., Romagnoli D., Lonardo A. NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk. *Adv Ther.* 2017 Jun;34(6):1291–1326. doi: 10.1007/s12325-017-0556-1.
 19. Bar Oz B., Hackman R., Einarson T., Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta analysis. *Transplantation.* 2001 Apr 27;71(8):1051–5. doi: 10.1097/00007890-200104270-00006.
 20. Bacak S.J., Thornburg L.L. Liver Failure in Pregnancy. *Crit. Care Clin.* 2016; 32(1): 61–72. doi: 10.1016/j.ccc.2015.08.005
 21. Beninchou C. Criteria of drug-induced liver disorder. Report of an international consensus meeting. *J. Hepatol.* 1990;11(2):272–276.
 22. Bjornsson E., Jerlstad P., Bergqvist A., Olsson R. Fulminant druginduced hepatic failure leading to death or liver transplantation in Sweden. *Scand. J. Gastroenterol.* 2005; 40: 1095–101.
 23. Bjornsson E., Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology.* 2005;42(2):481–489. doi: 10.1002/hep.20800.
 24. Bougarne N., Weyers B., Desmet S.J. et al.. Molecular actions of PPARα in lipid metabolism and inflammation. *Endocr Rev.* 2018 Oct 1;39(5):760–802. doi: 10.1210/er.2018-00064.
 25. Buratti S., Lavine J.E. Drugs and the liver: advances in metabolism, toxicity, and therapeutics. *Curr. Opin. Pediatr.* 2002 Oct;14(5):601–7. doi: 10.1097/00008480-200210000-00007.
 26. Cao H., Zhu B., Qu Y., Zhang W. Abnormal Expression of ERα in Cholangiocytes of Patients With Primary Biliary Cholangitis Mediated Intrahepatic Bile Duct Inflammation. *Front Immunol.* 2019 Dec 5;10:2815. doi: 10.3389/fimmu.2019.02815.
 27. Carey E.J., White P. Ursodeoxycholic acid for intrahepatic cholestasis of pregnancy: good for the mother, not bad for the baby. *Evid Based Med.* 2013 Dec;18(6): e55. doi: 10.1136/eb-2013-101298.
 28. CDC. Hepatitis C. PAQs for Health Professionals. Available at <http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/HCVIaq.htm> (accessed: 10 June 2014)
 29. Chalasani N., Fontana R.J., Bonkovsky H.L., Watkins P.B., Davern T., Serrano J., Yang H., Rochon J.; Drug Induced Liver Injury Network (DILIN). Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology.* 2008 Dec;135(6):1924–34. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.011.
 30. Ch'ng C.L., Morgan M., Hainsworth I., Kingham J.G. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut.* 2002 Dec;51(6):876–80. doi: 10.1136/gut.51.6.876.
 31. Christopher V., Al-Chalabi T., Richardson P.D. et al. Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver Transpl.* 2006 Jul;12(7):1138–43. doi: 10.1002/lt.20810.
 32. Churchill D., Duley L., Thornton J.G. et al. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 26;(7): CD003106. doi: 10.1002/14651858.CD003106.pub2.
 33. Cundy T.F., O'Grady J.G., Williams R. Recovery of menstruation and pregnancy after liver transplantation. *Gut.* 1990 Mar;31(3):337–8. doi: 10.1136/gut.31.3.337.
 34. Date R.S., Kaushal M., Ramesh A. A review of the management of gallstone disease and its complications in pregnancy. *Am J Surg.* 2008 Oct;196(4):599–608. doi: 10.1016/j.amjsurg.2008.01.015.
 35. DeLeve L.D., Maretti-Mira A.C. Liver Sinusoidal Endothelial Cell: An Update. *Semin Liver Dis.* 2017 Nov;37(4):377–387. doi: 10.1055/s-0037-1617455.
 36. Della Torre S., Maggi A. Sex Differences: A Resultant of an Evolutionary Pressure? *Cell Metab.* 2017 Mar 7;25(3):499–505. doi: 10.1016/j.cmet.2017.01.006.
 37. Della Torre S., Mitro N., Meda C. et al. Short-Term Fasting Reveals Amino Acid Metabolism as a Major Sex-Discriminating Factor in the Liver. *Cell Metab.* 2018 Aug 7;28(2):256–267.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2018.05.021.
 38. Della Torre S., Rando G., Meda C. et al. Amino acid-dependent activation of liver estrogen receptor alpha integrates metabolic and reproductive functions via IGF-1. *Cell Metab.* 2011 Feb 2;13(2):205–14. doi: 10.1016/j.cmet.2011.01.002.
 39. Deshpande N.A., James N.T., Kucirka L.M. et al. Pregnancy outcomes of liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl.* 2012 Jun;18(6):621–9. doi: 10.1002/lt.23416.
 40. Dixon L.J., Barnes M., Tang H., Pritchard M.T., Nagy L.E. Kupffer cells in the liver. *Compr Physiol.* 2013 Apr;3(2):785–97. doi: 10.1002/cphy.c120026.
 41. Efe C., Kahramanoğlu-Aksoy E., Yilmaz B. et al. Pregnancy in women with primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev.* 2014 Sep;13(9):931–5. doi: 10.1016/j.autrev.2014.05.008.
 42. Einarson T.R., Piwko C., Koren G. Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy a meta analysis. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2013;20(2): e171–83.
 43. Farrell G.C. Drugs and steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 2002;22(2):185–194. doi: 10.1055/s-2002-30106.
 44. Fitzpatrick K.E., Hinshaw K., Kurinczuk I.I. et al. Risk factors, management, and outcomes of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome and elevated liver enzymes, low platelets syndrome. *Obstet Gynecol.* 2014 Mar;123(3):618–627. doi: 10.1097/AOG.0000000000000140.
 45. Fontana R.J. Should acidovir be given to all patients presenting with acute liver failure of unknown etiology? *Nat Clin Pract Gastro Hep.* 2008 Jun;5(6):298–9. doi: 10.1038/ncpgasthep1128.
 46. Fontana R., Torre S. The deep correlation between energy metabolism and reproduction: a view on the effects of nutrition for women fertility. *Nutrients.* 2016 Feb 11;8(2):87. doi: 10.3390/nu8020087.
 47. Fukui M., Senmaru T., Hasegawa G. et al. 17β-Estradiol attenuates saturated fatty acid diet-induced liver injury in ovariectomized mice by up-regulating hepatic senescence marker protein-30. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011 Nov 18;415(2):252–7. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.10.025.
 48. Garcia-Flores J., Canamares M., Cruseura M. et al. Clinical value of maternal bile acid quantification in intrahepatic cholestasis of pregnancy as an adverse perinatal outcome predictor. *Gynecol Obstet Invest.* 2015;79(4):222–8. doi: 10.1159/000370003.

49. Gernketter M.T., James A.H., Stast R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013 Jan 3;121(1):38–47. doi: 10.1182/blood-2012-08-448944.
50. Gilinsky N.H., Muthunyagam N. Gastrointestinal endoscopy in pregnant and lactating women: emerging standard of care to guide decisionmaking. *Obstet and Gynecol survey*. 2006 Dec;61(12):791–9. doi: 10.1097/01.ogx.0000248745.10232.bb.
51. Glorioso D.V., Molloy P.J., Van Thiel D.H. et al. Successful empiric treatment of HSV hepatitis in pregnancy. Case report and review of the literature. *Dig Dis Sci*. 1996 Jun;41(6):1273–5. doi: 10.1007/BF02088248.
52. Crand Matson S., Sauve N., Weber F. et al. Hepatic rupture in hemolyss. elevated liver enzymes, low platelets syndrome. *Obstet Gynecol*. 2012 Mar;119(3):617–25. doi: 10.1097/AOG.0b013e318245c283.
53. Gueldlines for diagnosis imaging during pregnansi. ACOG Committee Opinion No.299. American College of Obstetreticians and Gynecolojists. *Obstet Gynecol*. 2004; 104:647–51.
54. Han G.R., Cao M.K., Zhao W. et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2011 Dec;55(6):1215–21. doi: 10.1016/j.jhep.2011.02.032.
55. Hecker M., Park J.W., Murphy M.B. et al. Effects of atrazine on CYP19 gene expression and aromatase activity in testes and on plasma sex steroid concentrations of male African clawed frogs (*Xenopus laevis*). *Toxicol Sci*. 2005 Aug;86(2):273–80. doi: 10.1093/toxsci/kfi203.
56. Hu Y., Chen J., Wen J., Xu C., Zhang S., Xu B., Zhou Y.H. Effect of elective cesarean section on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013 May 24;13:119. doi: 10.1186/1471-2393-13-119.
57. Ibdah J.A., Bennett M.J., Rinaldo P., Zhao Y., Gibson B., Sims H.F., Strauss A.W. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med*. 1999 Jun 3;340(22):1723–31. doi: 10.1056/NEJM199906033402204.
58. Ikejima K., Enomoto N., Iimuro Y. et al. Estrogen increases sensitivity of hepatic Kupffer cells to endotoxin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. (1998) 274: G669–76. doi: 10.1152/ajpgi.1998.274.4.G669.
59. Kamada Y., Kiso S., Yoshida Y. et al. Estrogen deficiency worsens steatohepatitis in mice fed high-fat and high-cholesterol diet. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*. 2011 Dec;301(6): G1031–43. doi: 10.1152/ajpgi.00211.2011.
60. Kao T.L., Kuan Y.P., Cheng W.C., Chang W.C., Jeng L.B., Yeh S., Ma W.L. Estrogen receptors orchestrate cell growth and differentiation to facilitate liver regeneration. *Theranostics*. 2018 Apr 9;8(10):2672–2682. doi: 10.7150/thno.23624.
61. Katz D., Beilin Y. Disorders of coagulation in pregnancy. *Br.J. Anaesth*. 2015;115 (Suppl. 2): ii75–ii88. doi: 10.1093/bja/aev374.
62. Kazankov K., Jørgensen S.M.D., Thomsen K.L. et al. The role of macrophages in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Mar;16(3):145–159. doi: 10.1038/s41575-018-0082-x.
63. Keshava S.N., Mammen T., Surendrababu N., Moses V. Transjugular liver biopsy: What to do and what not to do. *Indian J Radiol Imaging*. 2008 Aug;18(3):245–8. doi: 10.4103/0971-3026.41839.
64. Kim M., Rostas S., Gabardi S. Mycophenolate fetal toxicity and risk evaluation and mitigation strategies. *Am J Transplant*. 2013 Jun;13(6):1383–9. doi: 10.1111/ajt.12238.
65. Koopmans C.M., Bylenga D., Groen H. et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Lancet*. 2009 Sep 19;374(9694):979–988. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60736-4.
66. Kozic J.R., Benton S.I., Hutcheon J.A. et al. Abnormal liver function tests as predictors of adverse maternal outcomes in women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011 Oct;33(10):995–1004. doi: 10.1016/S1701-2163(16)35048-4.
67. Krenkel O., Tacke F. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol*. 2017 May;17(5):306–321. doi: 10.1038/nri.2017.11.
68. Krueger K.J., Hoffman B.J., Lee W.M. Hepatic infarction associated with eclampsia. *Am J Gastroenterol*. 1990 May;85(5):588–92.
69. Kuy S., Roman S.A., Desai R. et al. Outcomes following cholecystectomy in pregnant and nonpregnant women. *Surgery*. 2009 Aug;146(2):358–66. doi: 10.1016/j.surg.2009.03.033.
70. Labrique A.B., Stkder S.S., Krain L.I. el al. Hepatitis E, a vaccine preventable cause of maternal deaths. *Emerg Infect Dis*. 2012 Sep;18(9):1401–4. doi: 10.3201/eid1809.120241.
71. Lamers M.M. van Olfen M.G., Pronk M. et. al. Treatm Art options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol*. 2010 Jul;53(1):191–8. doi: 10.1016/j.jhep.2010.01.037.
72. Lindor K.D., Gershwin M.E., Poupon R., Kaplan M., Bergasa N.V., Heathcote E.J.; American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009 Jul;50(1):291–308. doi: 10.1002/hep.22906.
73. Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J Hepatol*. 2000;32(1 Suppl):77–88. doi: 10.1016/s0168-8278(00)80417-1.
74. Levitsky J., Duddempudi A.T., Lakeman F.D., Whitley R.J., Luby J.P., Lee W.M., Fontana R.J., Blei A.T., Ison M.G.; US Acute Liver Failure Study Group. ection and diagnosis of herpes simplex virus infection in adults with acute liver failure. *Liver Transpl*. 2008 Oct;14(10):1498–504. doi: 10.1002/lt.21567.
75. Lee S.D., Lo K.J., Tsai Y.T. et al. Role of caesarean section in prevention of mother-infant transmission of hepatitis B virus. *Lancet*. 1988 Oct 8;2(8615):833–4. doi: 10.1016/s0140-6736(88)92792-4.
76. Lucena M.I., Kaplowitz N., Hallal H. et al. Recurrent Drug-Induced Liver Injury (DILI) with different drugs in the Spanish Registry: The dilemma of the relationship to autoimmune hepatitis. *J. Hepatol*. 2011 Oct;55(4):820–7. doi: 10.1016/j.jhep.2010.12.041.
77. Marschall H.U., Wagner M., Zollner G., Trauner M. Clinical hepatotoxicity. Regulation and treatment with inducers of transport and cofactors. *Mol Pharm*. 2007 Nov-Dec;4(6):895–910. doi: 10.1021/mp060133c.