

# Нарушения функции печени в первой половине беременности в практике акушера-гинеколога

Ю. Б. Успенская, д.м.н.<sup>1</sup>

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф., рук. направления «гинекологическая эндокринология»

<sup>1</sup>АНО «НИЦ «Андреевские больницы „НЕБОЛИТ“», г. Москва

<sup>2</sup>НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа», г. Москва

## *Impaired liver function in first half of pregnancy in practice of obstetrician-gynecologist*

Yu. B. Uspenskaya, I. V. Kuznetsova

Medical Centre 'Andreevskie Bolnitsy – NEBOLIT', Higher Medical School; Moscow, Russia

### Резюме

В статье обсуждается наиболее частая неинфекционная патология печени, осложняющая течение первой половины беременности. Супрафизиологическое повышение уровней половых гормонов и экзогенные гормональные влияния при применении вспомогательных репродуктивных технологий способствуют ранней манифестации внутрипеченочного холестаза беременных и могут быть причиной повреждения печени в первой половине беременности. Неалкогольная жировая болезнь печени во время беременности является самой частой причиной необъяснимого повышения печеночных трансаминаз. Увеличение трансаминаз печени до наступления беременности и на ее ранних сроках ассоциировано с развитием преэклампсии и перинатальных осложнений. К безопасным гепатотропным препаратам в первой половине беременности относятся урсодеоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды и растворы низкомолекулярных сахаров.

**Ключевые слова:** внутрипеченочный холестаз беременных, нарушения функции печени, первая половина беременности, неалкогольная жировая болезнь печени, неукротимая рвота беременных, преэклампсия, вспомогательные репродуктивные технологии.

### Summary

The article discusses the most common non-infectious liver pathology that complicates the course of the first half of pregnancy. Supraphysiological increase in sex hormone levels and exogenous hormonal effects when using assisted reproductive technologies contribute to the early manifestation of intrahepatic cholestasis in pregnant women and can cause liver damage in the first half of pregnancy. Non-alcoholic fatty liver disease during pregnancy is the most common cause of an unexplained increase in hepatic transaminases. An increase in liver transaminases before pregnancy and in its early stages is associated with the development of preeclampsia and perinatal complications. Safe hepatotropic drugs in the first half of pregnancy include ursodeoxycholic acid, essential phospholipids and solutions of low molecular weight sugars.

**Key words:** intrahepatic cholestasis of pregnant women, impaired liver function, first half of pregnancy, non-alcoholic fatty liver disease, indomitable vomiting of pregnant women, preeclampsia, assisted reproductive technologies.

Диагностика впервые возникших во время беременности заболеваний печени часто оказывается сложной клинической задачей. Это связано с ограниченностью диагностических возможностей у беременных, особенностями физиологических изменений некоторых лабораторных показателей в этот период и расширением спектра дифференциальной диагностики за счет включения в него заболеваний печени, специфичных для беременности. В основном заболевания печени, ассоциированные с беременностью (внутрипеченочный холестаз беременных, острая жировая печень беременных, HELLP-синдром, повреждение печени на фоне преэклампсии/эклампсии), манифестируют во второй половине беременности [1–3]. В то же время этиология выявляемых отклонений биохимических печеночных маркеров в первой половине беременности после исключения инфекционных, аутоиммунных и токсических причин повреждения печени часто остается неясной. В то же время оказалось, что даже умеренное увеличение уровней

показателей функции печени на ранних сроках беременности или перед ее наступлением может быть взаимосвязано с развитием осложнений в III триместре. В частности, повышение уровня аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) до беременности взаимосвязано с 1,21-кратным повышением риска развития преэклампсии [4]. АЛТ представляет собой цитозольный фермент, который присутствует во многих клетках и тканях с максимальным его содержанием в гепатоцитах. Повышенные сывороточные концентрации АЛТ являются универсальным маркером повреждения печеночных клеток. По-видимому, фундамент расстройств, приводящих к развитию преэклампсии во время беременности, может быть заложен еще до ее наступления. Исходные расстройства печеночной функции и ассоциированные с ней метаболические и сосудистые нарушения могут быть взаимосвязаны при наступлении беременности с нарушением функции плаценты и системными обменными и дисциркуляторными расстройствами, приводящими к развитию преэклампсии.

## Неалкогольная жировая болезнь печени

Наиболее частой причиной хронического субклинического необъяснимого увеличения трансаминаз в популяции является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [5]. Это заболевание признано наиболее распространенной патологией печени в развитых странах и признано в последние годы пандемией в развитых странах, где выявляется у 20–30% населения, а у лиц с избыточной массой тела и ожирением его распространенность достигает 50–90%. К признанным и наиболее значимым факторам в развитии НАЖБП относят избыточную массу тела, ожирение, сахарный диабет и нарушения жирового обмена.

Ключевые патогенетические факторы НАЖБП (резистентность к инсулину, лептину, гиперлипидемия и окислительный стресс) свойственны физиологически протекающей беременности и могут стать как частью адаптивных изменений, так и проявлением дезадаптации у пациенток с осложненной гестацией или сопут-

ствующей экстрагенитальной патологии. Перечисленные метаболические расстройства наиболее характерны для второй половины беременности, когда концентрации плацентарных гормонов и их влияние на углеводный, жировой обмен и антиоксидантные системы максимальны. В I триместре беременности указанные изменения могут наблюдаться у женщин, имевших предшествующие расстройства жирового обмена, избыточную массу тела, либо ожирение, или некоторые эндокринные синдромы, ассоциированные с НАЖБП, например синдром поликистозных яичников [6].

Как правило, НАЖБП является случайной находкой при выявлении повышенных уровней трансаминаз, которые отмечаются примерно у 50% пациентов. «Золотым стандартом» в диагностике НАЖБП является биопсия печени с морфологическим исследованием, что в клинической практике не всегда выполнимо из-за инвазивности процедуры и связанной с ней рисков осложнений. Альтернативой этому служат лучевые методы диагностики – ультразвуковое исследование (УЗИ), магниторезонансная терапия (МРТ), эластография, которые позволяют оценить структуру ткани печени, степень накопления жира и фибротических изменений [7].

Наличие НАЖБП у беременных не является исключительно соматической проблемой: заболевание оказывает выраженное влияние на исходы беременности. Согласно результатам пока немногочисленных исследований, НАЖБП взаимосвязана с увеличением риска гестационного диабета, преэклампсии, преждевременных родов, маловесности плода при рождении, более частым выполнением операции кесарева сечения [8]. Примечательно, что риск преэклампсии и гестационного диабета является повышенным у беременных при НАЖБП даже в отсутствии ожирения или избыточной массы тела.

В связи с наличием различных патогенетических механизмов формирования НАЖБП пока не существует одного универсально эффективного для всех случаев заболевания метода лечения [9]. Среди лекарственных средств, имеющих потенциал в отношении НАЖБП, рассматриваются препараты с гепатотропным действием

(урсодеоксихолевая кислота), омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), статины, аспирин, глитазоны, витамин E, значительная часть которых противопоказаны во время беременности, а часть имеют ограниченную эффективность. Бесспорно значимой в лечении НАЖБП, сочетающейся с избыточной массой тела и ожирением, признана редукция массы тела. Снижение массы тела на 5–10% значительно уменьшает жировую инфильтрацию печени, а при снижении свыше 10% способствует уменьшению степени воспалительно-некротических изменений гепатоцитов и нормализации функциональных печеночных тестов [10].

Учитывая вышесказанное, представляется целесообразным проведение беременным женщинам с НАЖБП динамического контроля и профилактических мер, направленных на предупреждение прогрессирования заболевания и ассоциированных с ним акушерских осложнений. В комплекс профилактических мероприятий следует включать рекомендации по предотвращению избыточной прибавки веса во время беременности (соблюдение диеты и дозированные физические нагрузки).

### **Неукротимая рвота беременных (токсикоз беременных)**

Неукротимая рвота беременных является тяжелой формой токсикоза беременных, сопровождающегося некупируемой рвотой, приводящей к дегидратации, кетоацидозу и потере массы тела более 5% [1]. Неукротимая рвота беременных наблюдается в 0,3–2,0% беременностей, обычно манифестирует в сроке до 8 недель беременности и разрешается к 18–20-й неделе беременности [11]. К факторам риска токсикоза беременных относят проживание в городской черте, наследственную предрасположенность, многоплодную беременность, первую беременность и молодой возраст женщин, наличие гастроэзофагеального рефлюкса [12]. Патогенез токсикоза беременных остается неясным, однако считается, что в нем задействованы гормональные факторы, включая повышенный уровень хорионического гонадотропина, психологические и стрессовые факторы, а также изменения желудочной мо-

торики с нарушением ее ритма и скорости [13]. Значимую роль играет наличие у беременной сахарного диабета, избыточной массы тела, бронхиальной астмы, психических заболеваний и заболеваний щитовидной железы.

Сама по себе неукротимая рвота беременных не является истинным заболеванием печени, однако ассоциирована с повышением лабораторных маркеров ее повреждения примерно в половине случаев [1, 2, 14]. Последствиями многократной рвоты являются дегидратация, электролитные расстройства, метаболический алкалоз и эритроцитоз. Среди печеночных показателей наиболее часто обнаруживаются повышенные до 200 ЕД/л уровни аминотрансфераз. В ряде случаев наблюдается повышение концентраций амилазы и липазы [2, 14]. Причины нарушения функции печени при неукротимой рвоте беременных неясны. Лабораторные биохимические показатели самостоятельно нормализуются с прекращением рвоты [2, 15].

Комплексная терапия направлена на коррекцию дегидратации, электролитных расстройств. Показано положительное влияние на выраженность симптомов назначения витаминотерапии (витамины группы В, С), препаратов на основе имбиря, метоклопрамида и блокаторов гистаминовых рецепторов H1 [15–17]. Специфических рекомендаций по лечению нарушений функции печени у пациенток с неукротимой рвотой беременных в настоящее время нет.

### **Вспомогательные репродуктивные технологии**

Еще одной причиной связанных с печенью нарушений, наблюдаемых в первой половине беременности и не соответствующих критериям известных патологических состояний, ассоциированных с гестацией, являются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Применение ВРТ повышает риск нарушения функции печени в 6,5 раза, тогда как при естественно наступившей беременности частота нарушений печеночных тестов до 20 недель беременности наблюдается в 1,2% случаев [18]. Примечательно, что повышение пе-

чеченных трансаминаз в I триместре беременности также, как упомянутое выше их повышение перед наступлением беременности, является неблагоприятным прогностическим фактором развития тяжелой преэклампсии во второй половине беременности [19].

Нарушения со стороны функции печени сопровождаются синдромом гиперстимуляции яичников (СГЯ) в 30–40% случаев [20]. Обычно уровни аспаратаминотрансферазы (АСТ) и АЛТ не превышают 1000 ЕД/л. Этиология нарушений функциональных нарушений печени при применении ВРТ и стимуляции функции яичников до конца не ясна. Предполагается, что одной из причин может являться нарушение микроциркуляции. Увеличение концентрации некоторых медиаторов, наблюдаемое при СГЯ, в том числе сосудистого эндотелиального фактора роста и провоспалительных цитокинов, может индуцировать развитие эндотелиальной дисфункции, микротромбозов, ишемии ткани печени, в результате приводящих к ее повреждению. Кроме того, высокие уровни эндогенных и экзогенно назначаемых эстрогенов стимулируют печеночную продукцию факторов свертывания крови, активируя прокоагулянтное звено гемостаза и потенциально способствуя развитию микроциркуляторных расстройств у предрасположенных лиц, в том числе пациенток со склонностью к тромбофилии. Этот эффект становится все более выраженным по мере увеличения срока беременности и у пациенток с СГЯ превосходит допустимые физиологические границы.

Биологические медиаторы, включая ангиогенин, провоспалительные цитокины, участвуют в каскаде событий, детерминирующих развитие СГЯ, и среди их эффектов есть влияние на функции печени, в частности подавление печеночной продукции альбумина, играющее важную роль в реализации симптомов этого осложнения стимуляции функции яичников. Другой обсуждаемый механизм повреждения печени при применении ВРТ включает эндотелиальную дисфункцию, повышение сосудистой проницаемости, ведущие к отеку и повреждению ткани печени и, как следствие, подъему уровней трансаминаз.

Применение ВРТ идет рука об руку с использованием гормональной терапии прогестинами и эстрогенами на ранних сроках гестации в связи с высоким риском спонтанного прерывания беременности. Прогестины и их метаболиты обладают выраженным гепатотропным воздействием [20]. В эксперименте назначение прогестерона усугубляло степень повреждения гепатоцитов под действием гепатотоксинов. Прогестерон, связываясь со специфичными рецепторами иммунных клеток, повышал продукцию провоспалительных цитокинов в моноцитах, макрофагах, активировал образование хемокинов лигандов класса 1 в купферовских клетках и, как следствие, вызывал нейтрофильную инфильтрацию ткани печени. В противоположность этому, назначение антагониста прогестероновых рецепторов RU-486 до и после применения гепатотоксичных веществ значительно уменьшало степень повреждения печени и выраженность иммуновоспалительных реакций [21]. Возможно, повреждение печени у предрасположенных лиц может быть результатом суммарного эффекта плацентарного прогестерона и экзогенно назначаемых прогестинов.

Таким образом, использование ВРТ, с точки зрения возможного повреждения печени, можно рассматривать как ятрогенно-эндогенный фактор.

### **Внутрипеченочный холестаз беременных**

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) по частоте занимает первое место среди заболеваний печени, специфичных для беременности [22]. ВХБ представляет собой холестатическое заболевание, развивающееся во II или III триместре беременности, сопровождающееся кожным зудом, повышением уровней сывороточных аминотрансфераз и желчных кислот и спонтанным разрешением симптомов в течение 2–3 недель после родов. Заболевание характеризуется доброкачественным течением у матери, самостоятельным регрессом симптомов и лабораторных проявлений после родов, а также склонностью к рецидивированию при последующих беременностях. В то же

время ВХБ ассоциирован с высокой частотой акушерских (преждевременные роды) и неонатальных (внутриутробная гибель плода, респираторный дистресс-синдром новорожденных) осложнений, причины и маркеры которых до настоящего времени четко не определены [23].

Вместе с тем в последние годы все чаще наблюдается более ранняя манифестация холестаза беременных во II и даже в I триместрах. Эта тенденция прослеживается в группе пациенток с наступлением беременности после индукции овуляции с помощью гонадотропинов. По-видимому, причиной здесь могут быть более высокий уровень эндогенных половых гормонов в первой половине беременности в результате их повышенной продукции под влиянием индукторов супероуляции, многоплодная беременность, а также широкое назначение экзогенных гормонов (эстрогенов и прогестагенов) данной категории беременных.

Типичным клиническим симптомом ВХБ является кожный зуд во время беременности, интенсивный, усиливающийся в ночные часы. Описаны и бессимптомные, латентно протекающие формы заболевания [24, 25]. В тяжелых случаях у больных отмечаются желтуха, астения, уробилинурия. Лабораторными маркерами ВХБ являются повышение уровней сывороточных желчных кислот, считающееся наиболее информативным в диагностике заболевания, а также непостоянно выявляемое увеличение уровней аминотрансфераз, билирубина и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы.

Современная тактика ведения пациенток с ВХБ направлена на купирование клинических симптомов и нормализацию лабораторных показателей у матери, а также предупреждение осложнений со стороны плода. Препаратом первой линии при лечении ВХБ является урсодиооксиколовая кислота. В отношении прогноза для плода на настоящий момент нет достаточно убедительных предикторов осложнений, как и нет лекарственных препаратов, способных предотвратить развитие последних. Основным ориентиром активной тактики ведения пациенток является превышение уровня материнских сывороточных желчных

кислот 40 мкмоль/мл, ассоциированно-го с высокой частотой перинатальных осложнений [26]. В этих случаях рекомендуется проведение экстренного родоразрешения. Другая тактика предполагает проведение планового родоразрешения всем пациенткам с ВХБ при достижении 37 недель беременности [27, 28].

### Гепатопротекция во время беременности

Возможности лечения заболеваний печени во время беременности ограничены узким кругом препаратов с доказанной безопасностью для плода. Среди них – препараты урсодеохсихолевой кислоты (УДХК), S-аденозил-L-метионина, эссенциальные фосфолипиды, низкомолекулярные сахара. Эти лекарственные средства обладают разнонаправленными эффектами на отдельные звенья патогенеза заболеваний печени.

УДХК широко применяется при различных хронических холестатических и воспалительных заболеваниях печени. УДХК обладает антиапоптотическим, антиоксидантным и антифибротическим действием. При холестатических заболеваниях печени УДХК способствует улучшению транспорта желчных кислот из гепатоцита в желчные пути и уменьшает повреждение желчевыводящих протоков гидрофобными токсическими желчными кислотами [29]. При внутрипеченочном холестазае беременных УДХК способствует нормализации лабораторных печеночных маркеров и уменьшению выраженности кожного зуда у матери. В то же время данные об улучшении прогноза для плода при применении матерью УДХК противоречивы [30].

S-аденозил-L-метионин (САМ) является предшественником глутатиона и донором метильных групп в процессе синтеза фосфатидилхолина. САМ оказывает положительные эффекты на стабильность и текучесть плазменной мембраны гепатоцита, увеличивает метилирование и билиарную экскрецию метаболитов гормонов [31]. Препарат имеет меньшую эффективность в сравнении с УДХК у пациенток с ВХБ в снижении сывороточных желчных кислот, выраженности кожного зуда и уменьшении вероятности раз-

вития преждевременных родов, а при совместном назначении с УДХК может оказывать синергичный эффект в отношении снижения уровня АСТ, билирубина и частоты преждевременных родов [32, 33]. В то же время безопасное применение S-аденозил-L-метионина, согласно инструкции производителя, ограничивается лишь III триместром беременности.

Раствор низкомолекулярных сахаров Гептронг обладает антиоксидантным, противовоспалительным и мембраностабилизирующим гепатотропным действием, усиливает белковосинтетическую и антитоксическую функцию печени.

В исследованиях была продемонстрирована эффективность препарата при неукротимой рвоте беременных. Клиническая оценка влияния препарата Гептронг на динамику показателей шкалы рвоты беременных выполнялась в сравнительном исследовании с участием 105 женщин с тяжелой и среднетяжелой рвотой, из которых 59 получали Гептронг, а остальные 46 – стандартную терапию. Гептронг назначался внутримышечно раз в сутки в течение 10 дней по следующей схеме: 1-й день – 3 мл, 2-й – 3 мл, 3-й – 6 мл, 4-й – 6 мл, 5-й – 9 мл, 6-й – 9 мл, 7-й – 6 мл, 8-й – 6 мл, 9-й – 3 мл, 10-й день – 3 мл.

Согласно результатам исследования, терапия препаратом Гептронг приводила к улучшению клинического состояния в два раза быстрее, чем стандартное лечение. Дальнейшее наблюдение за беременными показало, что исходы беременности в основной группе были в целом более благоприятными. Так, кесарево сечение в основной группе было выполнено у 2,2% пациенток по сравнению с 8,9% в контрольной группе. Стимуляция родовой деятельности потребовалась 4,3% у женщин, получавших Гептронг, и 14,3% женщин, применявших стандартную терапию. Таким образом, комплексная терапия с гепатопротективным и иммуномодулирующим действием способствует более быстрому регрессу симптоматики рвоты и помогает оптимизировать перинатальные исходы [34].

Другая потенциальная ниша применения препарата Гептронг – предупреждение прогрессирования преэклампсии. В исследовании 95 бе-

ременных с умеренно выраженной преэклампсией 10-дневный курс инъекций препарата Гептронг в комплексе со стандартной терапией позволил добиться регресса симптомов заболевания у 13 из 48 (27%) женщин. В контрольной по этому параметру группе из 47 женщин регресс симптоматики не отмечался ни у одной пациентки. Эти наблюдения предполагают положительный эффект гепаторотектора в отношении исходов поздних гестационных осложнений [35].

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФ) широко применяются в комплексной терапии заболеваний печени различной этиологии. Механизмы влияния ЭФ базируются на нормализации мембрано-опосредованных функций гепатоцита, апоптоз-модулирующем, антифибротическом, антиоксидантном, противовоспалительном и липотропном эффектах [36]. В недавнем обзоре, анализирующем применение ЭФ при патологии беременных, отмечен положительный эффект препаратов этой группы в качестве адьювантной терапии неукротимой рвоты беременных и преэклампсии, в особенности при вовлечении печени в патологический процесс [37].

### Заключение

Заболевания печени, ассоциированные с первой половиной беременности, часто представляют собой трудную клиническую задачу в связи со сложностями дифференциальной диагностики, ограниченностью терапевтических возможностей и взаимосвязью некоторых из них с развитием поздних акушерских осложнений. Безопасными гепатотропными средствами в первой половине беременности являются препараты УДХК, эссенциальные фосфолипиды и растворы низкомолекулярных сахаров (Гептронг).

### Список литературы

1. Mikolasevic I, Filipcic-Kanizaj T, Jakopcic I, et al. Liver Disease During Pregnancy: A Challenging Clinical Issue. *Med Sci Monit.* 2018; 24: 4080–4090.
2. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64 (4): 933–945.
3. Geenes V, Williamson C. Liver disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015; 29 (5): 612–624.
4. Cho GJ, Kim HY, Park JH, et al. Prepregnancy liver enzyme levels and risk of preeclampsia in a subsequent pregnancy: A population-based cohort study. *Liver Int.* 2018; 38 (5): 949–954.
5. Vital Durand D I, Lega JC, Fassier T, Zenone T, Durieu I. Unexplained, subclinical chronically elevated transaminases. *Rev Med Interne.* 2013; 34 (8): 472–478.

# Гептронг®



**В ОТЛИЧИЕ  
ОТ ВРЕМЕНИ,  
ФИБРОЗ  
ОБРАТИМ**

**ЭФФЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ  
ДИФFUЗНЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ**

## Гептронг® применяется в терапии:

- » АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ
- » НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА
- » В ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ
- » В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ В СТАДИИ КОМПЕНСАЦИИ И СУБКОМПЕНСАЦИИ
- » В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТОКСИЧЕСКИХ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ
- » ТОКСИКОЗОВ БЕРЕМЕННЫХ



[www.geptrong.com](http://www.geptrong.com)



Раствор для внутримышечного введения Ампулы 3 мл №10  
Регистрационный номер: ЛСР-002808/10-020410. ООО «КсеалМед», Российская Федерация,  
Санкт-Петербург, ул. Моховая, д. 27-29, литера А, офис 37. Тел/Факс: + 7 (812) 578 09 80

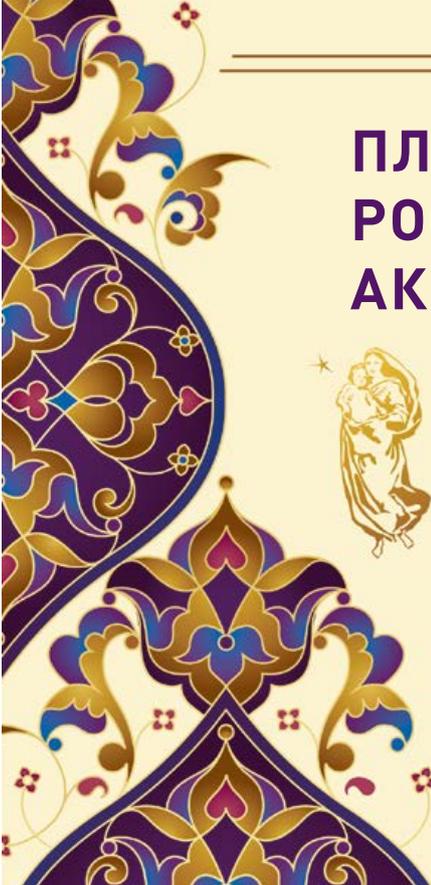
РЕЦЕПТУРНЫЙ ПРЕПАРАТ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ С ВРАЧОМ

6. Baranova A, Tran TP, Biredinc A, Younossi ZM. Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 801–14.
7. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic review: The diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 525–540.
8. Hagström H, Höjjer J, Ludvigsson JF, et al. Adverse outcomes of pregnancy in women with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2016;36(2):268–274.
9. Younossi ZM, Reyes MJ, Mishra A, Mehta R, Henry L. Systematic review with meta-analysis: non-alcoholic steatohepatitis – a case for personalised treatment based on pathogenic targets. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 3–14.
10. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005–2023.
11. Kelly C, Pericleous M. Pregnancy-associated liver disease: a curriculum-based review. *Frontline Gastroenterol*. 2018; 9 (3): 170–174.
12. Zhang Y, Cantor RM, MacGibbon K, et al. Familial aggregation of hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204 (3): 230.e1–230.e2307.
13. Bustos M, Venkataraman R, Caritis S. Nausea and vomiting of pregnancy – What's new? *Auton Neurosci*. 2017; 202: 62–72.
14. Italian Association for the Study of the Liver (AISF). AISF position paper on liver disease and pregnancy. *Dig Liver Dis*. 2016; 48 (2): 120–137.
15. Gomes CF, Sousa M, Lourenço I, Martins D, Torres J. Gastrointestinal diseases during pregnancy: what does the gastroenterologist need to know? *Ann Gastroenterol*. 2018; 31 (4): 385–394.
16. Body C, Christie JA. Gastrointestinal diseases in pregnancy Nausea, vomiting, hyperemesis gravidarum, gastroesophageal reflux disease, constipation, and diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016; 45: 267–283.
17. Shehmar M, MacLean MA, Nelson-Piercy C, Gadsby R, O'Hara M. The management of nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Green-top Guideline No. 69. 2016.
18. Kopylov U, Avidan B, Papageorgiou NP, Katz LH, Sivan E, Zimichman E, Hussein H, Maor Y. Idiopathic liver function test abnormality in pregnancy is associated with assisted reproduction techniques. *Fertil Steril*. 2013; 99 (2): 377–381.
19. Mei-Dan E, Wizinzer A, Sergienko R, Hallak M, Sheiner E. Prediction of preeclampsia: liver function tests during the first 20 gestational weeks. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26 (3): 250–253.
20. Papageorgiou I, Grepper S, Unadkat JD. Induction of hepatic CYP3A enzymes by pregnancy-related hormones: studies in human hepatocytes and hepatic cell lines. *Drug Metab Dispos*. 2013; 41 (2): 281–290.
21. Toyoda Y, Endo S, Tsuneyama K, Miyashita T, Yano A, Fukami T, Nakajima M, Yokoi T. Mechanism of exacerbative effect of progesterone on drug-induced liver injury. *Toxicol Sci*. 2012; 126 (1): 16–27.
22. Marshall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF, Stephanson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology*. 2013; 58 (4): 1385–1391.
23. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* 2014; 59 (4): 1482–1491.
24. Feng D, He W. Asymptomatic elevated total serum bile acids representing an unusual form of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*. 2016; 134 (3): 343–344.
25. Успенская Ю. Б., Шептулин А. А., Кузнецова И. В., и др. Бессимптомный внутрипеченочный холестаз беременных: особенности течения, диагностики и лечения. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колпроктол*. 2018; 28 (2): 56–64.
26. Wood AM, Livingston EG, Hughes BL, Kuller JA. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Review of Diagnosis and Management. *Obstet Gynecol Surv*. 2018; 73 (2): 103–109.
27. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014; 124 (1): 120–133.
28. Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis*. 2016; 20 (1): 177–189.
29. de Vries E, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in pregnancy? *J Hepatol*. 2019; S0168–8278(19)30487–8.
30. Gurung V, Middleton P, Milan SJ, Hague W, Thornton JG. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (6): CD000493.
31. Ozkan S, Ceylan Y, Ozkan OV, Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2015; 21 (23): 7134–7141.
32. Zhang L, Liu XH, Qi HB, et al. Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a multi-centered randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19 (19): 3770–3776.
33. Zhang Y, Lu L, Victor DW, Xin Y, Xuan S. Ursodeoxycholic Acid and S-adenosylmethionine for the Treatment of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis. *Hepat Mon*. 2016; 16 (8): e38558.
34. Расуль-Заде Ю. Г., Каримова И. Ш., Климашкин А. А. Терапевтическая эффективность Гептрона в лечении рвоты беременных. Методические рекомендации. Ташкент. 2007.
35. Кобулова Ф. К. Презекламсия: прогнозирование и профилактика ближайших и отдаленных осложнений. Автореф. дисс... канд. мед. наук. Ташкент, 2007.
36. Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, Drozdak M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol Rep*. 2011; 63 (3): 643–659.
37. Gundermann K-J. Use of Essential Phospholipids (EPL) from Soybean in Gestosis. *Annals of Pharmacology and Pharmaceutics* 2017; 12 (2): 1–7.

**Для цитирования:** Успенская Ю. Б. Нарушения функции печени в первой половине беременности в практике акушера-гинеколога. *Медицинский алфавит*. 2020; (4): 33–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-33-38>

**For citation:** Uspenskaya Yu. B. Impaired liver function in first half of pregnancy in practice of obstetrician-gynecologist. *Medical alphabet*. 2020; (4): 33–38. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-4-33-38>






# ПЛЕНУМ ПРАВЛЕНИЯ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

**XIII РЕГИОНАЛЬНЫЙ  
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ  
ФОРУМ**

## Мать и Дитя КАЗАНЬ

**29–30 ИЮНЯ  
2020 ГОДА**



**ФОРУМ ПРОЙДЕТ  
В ОНЛАЙН-ФОРМАТЕ**

К участию приглашаются специалисты направлений:  
акушерство, гинекология, неонатология, эндокринология,  
анестезиология-реаниматология, онкогинекология.

Реклама


**МЕДИ Экспо**

Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо» | [MEDIXP.RU](http://MEDIXP.RU) | +7 (495) 721-88-66