

УДК 618 3-008 6-07:616 36-008.1

DOI: 10.22141/2312-413x.5.4.2017.115727

Зайцев И.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Изменение функциональных печеночных тестов при беременности

For cite: Aktual'naya Infektologiya. 2017;5(4):160-165. doi: 10.22141/2312-413x.5.4.2017.115727

Резюме. Заболевания печени, связанные с беременностью, встречаются приблизительно у 3 % беременных и являются важной причиной как материнской, так и фетальной смертности. В последние годы были получены значимые данные относительно патогенеза, диагностики и лечения этих болезней. В публикуемом обзоре акцент сделан на изменении показателей функциональных печеночных тестов у беременных как при физиологически протекающей беременности, так и при заболеваниях печени, являющихся следствием беременности, а также на механизмах этих изменений. Приводятся сведения о сроках нормализации функциональных печеночных тестов после родоразрешения или при естественном течении заболевания.

Ключевые слова: функциональные печеночные тесты; беременность; преэклампсия; эклампсия; острая жировая дистрофия печени беременных; HELLP-синдром; внутripеченочный холестаза беременных; неукротимая рвота беременных; разрывы печени

Чаще всего врачу-инфекционисту приходится сталкиваться с проблемой дифференциальной диагностики заболеваний печени у беременных в случае необходимости исключения вирусного гепатита. Надежнее всего это можно сделать, используя современные методы лабораторной диагностики (табл. 1), однако это занимает некоторое время и поэтому не отменяет необходимости знания клинической картины и возможных сдвигов в функциональных печеночных тестах при заболеваниях печени, которые могут встречаться у беременных.

Отклонения в функциональных печеночных тестах регистрируются примерно у 3 % беременных. Большинство заболеваний печени у беременных (см. ниже) связано непосредственно с беременностью (84 %, по данным Н.У. Wong с соавт.), хотя существует и другая точка зрения, согласно которой главной причиной желтухи беременных называют вирусные гепа-

титы [1, 2]. Чаще всего отклонения функциональных печеночных тестов регистрируются в первом (34 %) и третьем триместре беременности (58 %), реже — во втором (8 %) [1].

В настоящем обзоре внимание будет акцентироваться в основном на изменениях лабораторных показателей при заболеваниях печени, связанных с беременностью. Краткие сведения о клинических проявлениях некоторых заболеваний содержатся в табл. 2.

Классификация болезней печени у беременных [3, 4]

1. Имеющие отношение к беременности:

- неукротимая рвота беременных;
- внутripеченочный холестаза беременных;
- заболевания, являющиеся следствием повышения артериального давления:

а) преэклампсия/эклампсия;

© «Актуальная инфектология», 2017
© Издатель Заславский А.Ю., 2017

© «Actual Infectology», 2017
© Publisher Zaslavsky O.Yu., 2017

Для корреспонденции: Зайцев Игорь Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, кафедра терапии, инфекционных болезней и дерматовенерологии последипломного образования, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, бульв. Т. Шевченко, 13, г. Киев, 02000, Украина; e-mail: redact@i.ua

For correspondence: I. Zaytsev, MD, PhD, Professor, Department of therapy, infectious diseases and dermatovenereology of postgraduate education, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

- б) HELLP-синдром;
- в) инфаркт печени/разрыв печени;
- острая жировая дистрофия печени беременных.
- 2. Не имеющие отношения к беременности:
- предсуществующие заболевания печени:
 - а) вирусные;
 - б) цирроз печени и портальная гипертензия;
 - в) состояние после трансплантации печени;
 - г) аутоиммунные болезни;
 - д) жировая болезнь печени (стеатогепатит);
- приобретенные во время беременности:
 - а) аутоиммунные;
 - б) вирусные;
 - в) сосудистые (синдром Бадда — Киари);
 - г) лекарственные поражения.

Прежде всего следует помнить, что даже при нормально протекающей беременности некоторые лабораторные показатели могут отклоняться от нормы в ту или другую сторону (табл. 3). В одном из проспективных анализов величина показателей аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина и гамма-глутамил-транспептидазы (ГГТ) у 20 % из 430 обследованных с физиологически протекающей беременностью была ниже, чем в норме, в то же время уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) закономерно повышался к концу беременности за счет плацентарной фракции и развития костной системы плода [5]. Считается, что трехкратное увеличение активности ЩФ в 3-м триместре беременности должно расцениваться как

Таблица 1. Скрининг на гепатиты

Гепатит	Маркер
А	Вирус гепатита А, антитела суммарные
В*	Вирус гепатита В, HBsAg (австралийский антиген) + Вирус гепатита В, HBcorAg, антитела суммарные
С	Вирус гепатита С, антитела суммарные

Примечание: * — для подтверждения диагноза гепатита В необходимо выявление двух приведенных маркеров одновременно.

Таблица 2. Клинические симптомы при болезнях печени у беременных

Симптомы	Наиболее вероятный диагноз	Другие возможные диагнозы
Зуд	ВХБ	Преэклампсия, ОЖДПБ, билиарная обструкция, предсуществующие болезни (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит), лекарственные поражения
Боль в эпигастрии Тошнота и рвота (2-й и 3-й триместр) Головная боль Нарушение зрения	Преэклампсия, HELLP-синдром, ОЖДПБ	Болезни желчного пузыря, холангит, вирусные гепатиты
Тошнота и рвота (1-й триместр)	Неукротимая рвота беременных	Вирусные гепатиты
Желтуха	Вирусные гепатиты	HELLP-синдром, болезни желчного пузыря, холангит, лекарственные поражения. Редко — ВХБ, ОЖДПБ, преэклампсия
Обесцвечивание стула и темная моча	Билиарная обструкция вследствие желчнокаменной болезни	ВХБ, холангит, вирусные гепатиты, другие редкие причины билиарной обструкции

Таблица 3. Некоторые биохимические показатели при нормально протекающей беременности [6, 7]

Показатель	Норма	Триместр		
		1-й	2-й	3-й
Гемоглобин, г/л	121–151	110–135	103–130	100–130
АСТ, Ед/л	7–40	10–28	10–29	11–30
АЛТ, Ед/л	0–40	6–32	6–32	6–32
Билирубин, мкмоль/л	0–17	4–16	3–13	3–14
ГГТ, Ед/л	11–50	5–37	5–43	3–41
ЩФ, Ед/л	30–130	32–100	43–135	133–418
Желчные кислоты, мкмоль/л	5–10	–	5,3–5,7	5,6–6,5
Альбумин, г/л	35–46	28–37		

вариант нормы [6]. При этом важное значение имеет определение ГГТ, так как в случае физиологически протекающей беременности уровень ГГТ остается в норме, что отличает ситуацию от той, когда ЩФ увеличивается вследствие патологических причин, например холестаза [6].

Снижение концентрации альбумина при беременности в подавляющем большинстве случаев связано с гемодилюцией: объем циркулирующей плазмы увеличивается приблизительно на 30 %, сердечный выброс — на 40 %. При этом печеночный кровоток изменяется мало [8].

Уровень желчных кислот в норме обычно низкий (менее 14 мкмоль/л) вследствие эффективного клиренса при первом прохождении через печень. Небольшое повышение возможно непосредственно после приема пищи. В целом же данный показатель является очень чувствительным маркером холестаза [6].

Уровень альфа-фетопroteина закономерно увеличивается во время беременности вследствие его продукции печенью плода. Также в период беременности наблюдается повышение уровня фибриногена и некоторых факторов свертывания (I, II, V, VII, X и XII) [3].

HELLP-синдром, острая жировая дистрофия печени беременных (ОЖДПБ), разрывы и инфаркты печени в подавляющем большинстве случаев являются осложнениями *преэклампсии и эклампсии*. Нарушение плацентации обуславливает гипоперфузию плаценты, которая в некоторых случаях прогрессирует в эндотелиальную дисфункцию, что, в свою очередь, ведет к мультисистемному патологическому процессу, или преэклампсии [9].

Частота *HELLP-синдрома* составляет около 0,1 %, однако в пересчете на пациенток с преэклампсией возрастает до 3–10 % [10, 11]. Хотя *HELLP-синдром* чаще всего возникает при преэклампсии, описаны случаи его развития у беременных с нормальным давлением [12].

Причиной развивающихся изменений являются нарушения кровообращения в микроциркуляторном русле, активация тромбоцитов и вазоспазм. Таким образом, в основе повреждения печени лежат сосудистые расстройства. При биопсии выявляются перипортальные геморрагии и отложения фибрина [13]. Последние данные подтверждают роль нарушения метаболизма оксида азота в развитии преэклампсии и *HELLP-синдрома* [14, 15]. К основным изменениям при лабораторных анализах следует отнести гемолиз (с ростом концентрации билирубина и лактатдегидрогеназы более 600 Ед/л), умеренное повышение уровня трансаминаз (до 200–700 Ед/л) и снижение числа тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$ [16–18]. Какой-либо корреляции между выраженностью артериальной гипертензии, нарушением печеночных тестов и результатами биопсии не отмечено [13]. Считается, что гематологические и биохимические показатели коррелируют с тяжестью заболевания, однако не являются предиктором его исхода [19].

Наиболее эффективным способом лечения *HELLP-синдрома* является родоразрешение [16, 17]. В первые два дня отклонения в лабораторных показателях достигают пика, а затем нормализуются в течение 3–11 дней, хотя некоторые авторы указывают на более продолжительные сроки [3, 16, 17]. В послеродовом периоде назначают кортикостероиды, которые способствуют более быстрой нормализации лабораторных показателей и артериального давления [20].

ОЖДПБ чаще всего встречается в 3-м триместре и является проявлением преэклампсии (50–100 %) [16, 17]. Достаточно редко (с частотой 1 на 13 000 случаев) ОЖДПБ может быть жизнеугрожающим состоянием с материнской смертностью около 18 % и вероятностью гибели плода 23 % [21, 22]. Гистологическое исследование печени выявляет микровезикулярное или смешанное микро- и макровезикулярное ожирение с депозитами в периферической области. Воспаление выражено в минимальной степени [23]. К типичным изменениям лабораторных показателей следует отнести умеренное повышение сывороточных трансаминаз (уровень АСТ и АЛТ обычно ниже 1000 Ед/л), удлинение протромбинового и частичного тромбопластинового времени, снижение концентрации фибриногена, увеличение уровня креатинина при развитии почечной недостаточности, гипогликемию и повышение билирубина до 170 мкмоль/л. Весьма часто наблюдаются лейкоцитоз и тромбоцитопения. Увеличение концентрации аммиака, аминокислот, лактацидоз отражают развивающуюся при этом состоянии митохондриальную дисфункцию. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания развивается примерно у 10 % больных [3].

В тех случаях, когда ОЖДПБ сопровождается тромбоцитопенией, дифференциальная диагностика с *HELLP-синдромом* может быть затруднительна. Определенную помощь может оказать ультразвуковое исследование: для ОЖДПБ характерна «белая» печень. Также следует ориентироваться на степень повышения сывороточных трансаминаз (см. ниже). При ОЖДПБ оно обычно не столь значительно, как при *HELLP-синдроме*.

Повышение активности трансаминаз при основных болезнях печени у беременных [7]

1. Минимальное или умеренное:
 - неукротимая рвота беременных;
 - лекарственные поражения;
 - острая жировая дистрофия печени беременных;
 - внутрисосудистый холестаз беременных;
 - алкоголь.
2. Значительное:
 - вирусные гепатиты;
 - лекарственные поражения и действие токсинов;
 - *HELLP-синдром*;
 - тяжелая преэклампсия/эклампсия;
 - инфаркт печени/разрыв печени.

При ОЖДПБ улучшение состояния и нормализация печеночных функциональных тестов наступают

в первые дни после родоразрешения [1]. При своевременном проведенном лечении летальные исходы наблюдаются редко [22].

Разрывы и инфаркты печени являются исключительно редким осложнением преэклампсии/эклампсии (1 случай разрыва печени на 40 000–250 000 беременностей) и обычно встречаются в 3-м триместре [24, 25]. Инфаркты печени встречаются еще реже. Чаще всего поражается правая доля печени [24]. Многочисленные подкапсульные кровоизлияния приводят к истончению капсулы печени, ее разрыву и развитию внутрибрюшного кровотечения. В области кровоизлияний часто обнаруживают множественные псевдоаневризмы, что увеличивает риск сосудистых нарушений, свойственных данной патологии [24].

Клиническая картина соответствует геморрагическому шоку. Характерны значительное повышение активности АЛТ (более 1000 Ед/л) и признаки коагулопатии. Разрывы печени относят к жизненно опасным состояниям с материнской смертностью 59–70 % и перинатальной — 75 % [24]. В случае благополучного исхода показатели функциональных печеночных тестов нормализуются в течение 6 месяцев [23, 26]. Однако возможно развитие поздних осложнений в виде абсцессов печени и плеврального выпота. В этом случае можно ожидать повторного повышения активности сывороточных трансаминаз.

Несмотря на то что причин для повышения активности ЩФ у беременных достаточно много, можно выделить, пожалуй, только одно заболевание печени, являющееся следствием беременности, главным проявлением которого выступает холестаза. Речь идет о *внутрипеченочном холестазе беременных* (ВХБ). Считается, что ВХБ является самым частым заболеванием печени, связанным с беременностью [3]. Частота ВХБ составляет 0,05 %, но может варьировать в зависимости от географического региона и расовой принадлежности: от 0,01–0,02 % в Северной Америке до 1–1,5 % в Швеции и до 5–21 % в Чили [27]. Чаще всего ВХБ встречается в 3-м триместре, хотя описаны и более ранние проявления, уже с 13-й недели беременности [27–29].

Патогенез этого состояния до конца не ясен [29]. Примерно в 15 % случаев выявляют генетический полиморфизм в одном из гепатоканаликулярных тран-

спортных протеинов (АВСВ11 (насос, экспортирующий соли желчных кислот) или АВСВ4 (флиппаза фосфатидилхолина)). В небольшом числе исследований сообщается о генетических вариациях и/или гетерозиготных мутациях в АВСС2 (переносчик органических связанных анионов), АТР8В1 (F1C1) и ядерных рецепторах желчных кислот (фарнезоидные X-рецепторы) [30–33]. Для клиницистов представляет интерес тот факт, что в случае мутации АВСВ4 при ВХБ уровень ГГТ обычно повышен, в то время как в случае мутации АВСВ11, АТР8В1 и FXR уровень ГГТ в норме или незначительно увеличен [3]. Это представляется важным, так как обычно считают, что simultaneous повышение уровней ЩФ и ГГТ указывает на холестатическое заболевание печени, предшествующее беременности, в то время как изолированное увеличение концентрации ЩФ в большей степени характерно для ВХБ [34].

ВХБ проявляется только зудом у 80 % пациентов, зуд и желтуха наблюдаются в 20 % случаев [27]. Уровень билирубина в этом случае обычно невысокий (до 85 мкмоль/л), повышение трансаминаз, холестерина и триглицеридов выражено в минимальной степени или отсутствует. При биопсии печени определяют центрилобулярный стаз желчи [27].

Наиболее важным лабораторным показателем при ВХБ является уровень желчных кислот, который повышен почти у 92 % пациенток с акушерским холестазом (рост трансаминаз регистрируется только у 60 % и считается вторичным по отношению к повреждению печеночных мембран токсичными желчными кислотами, а билирубина — у 25 % больных) [34]. В проспективном исследовании, проведенном в Швеции между 1999 и 2002 годом, показано, что риск фетальных осложнений в виде преждевременных родов, асфиксии и нарушения пассажа мекония возрастает на 1,5–2 % на каждый 1 мкмоль/л уровня желчных кислот свыше 40 мкмоль/л (превышение данного уровня расценивается как тяжелая форма ВХБ). Удельный вес женщин с тяжелой формой ВХБ составляет около 20 % [35]. Клинические симптомы холестазы обычно разрешаются в течение 2 дней после родов, но повышение ЩФ может удерживаться до 4–6 недель [17, 36].

Таблица 4. Изменение функциональных печеночных проб при заболеваниях печени у беременных [6, 7]

Заболевание	Амино-трансферазы	Желчные кислоты	Билирубин	ЩФ	Мочевая кислота	Тромбоциты	Протромбиновое время	Белок в моче
Неукротимая рвота беременных	× 2–5	Норма	Норма	× 1–2	Норма	Норма	Норма	Норма
Внутрипеченочный холестаза беременных	× 1,5–8	× 30–100	× 1,5–15	× 1–2	Норма	Норма	Норма	Норма
Острая жировая дистрофия печени беременных	× 3–15	Норма	× 4–15	× 1–2	↑	+/- ↓	+/- ↑	+/- ↑
Преэклампсия/эклампсия	× 2–5	Норма	Норма	× 1–2	↑	+/- ↓	+/- ↑	↑
HELLP-синдром	× 1–30	Норма	× 1,5–10	× 1–2	↑	↓	+/- ↑	+/- ↑
Разрыв печени	× 2–100	Норма	+/- ↑	↑	Норма	+/- ↓	+/- ↑	Норма

Неукротимая рвота беременных (НРБ) развивается менее чем в 1 % случаев в ранние сроки беременности и может вести к тяжелой дегидратации, голоданию и нарушению обмена. Патогенез этого состояния недостаточно ясен. Считается, что уровень хорионического гонадотропина (ХГТ), пик которого приходится на 1-й триместр беременности, хорошо коррелирует с тяжестью НРБ. ХГТ активирует рецепторы тиреотропного гормона, что ведет к его супрессии и повышению активности свободного тироксина (Т4) [37, 38]. Другие теории акцентируют внимание на значимости генетических, физиологических, гормональных факторов, однако ни одна из них не является исчерпывающей [39].

Изменения функциональных печеночных тестов встречаются приблизительно у 60 % пациенток с НРБ, и чаще всего у женщин, требующих госпитализации [40]. Другие отклонения в анализах могут быть связаны с развивающейся почечной недостаточностью, вторичной по отношению к дегидратации, и электролитными сдвигами, такими как гипокалиемия и гипомagneмия, которые являются следствием рвоты [3].

По мере улучшения состояния печеночные пробы нормализуются. Если этого не происходит, то, скорее всего, у пациентки есть другое заболевание печени и требуется консультация специалиста-гепатолога.

Подводя итоги, необходимо отметить, что болезни печени, связанные с беременностью, являются редкими, однако знание их клинических особенностей и возможных отклонений лабораторных показателей чрезвычайно важно для инфекциониста, так как позволяет обоснованно исключить как острые, так и хронические вирусные гепатиты и рекомендовать оптимальную тактику лечения.

Конфликт интересов. Не заявлен.

References

1. Wong HY, Tan JYL, Lim CC. Abnormal liver function tests in the symptomatic pregnant patient: the local experience in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2004;33(2):204-8. PMID: 15098635.
2. Hunt CM, Sharara AI. Liver Disease in Pregnancy. *Am Fam Physician*. 1999 Feb 15;59(4):829-36. PMID: 10068707.
3. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and Liver Disease. *J Hepatol*. 2016 Apr;64(4):933-45. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.030.
4. Page L, Girling J. A novel cause for abnormal liver function tests in pregnancy and the puerperium: non-alcoholic fatty liver disease. *BJOG*. 2011;118:1532-5. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.03070.x.
5. Rahman TM, Wendon J. Severe hepatic dysfunction in pregnancy. *Q J Med*. 2002;95(6):343-57. PMID: 12037242.
6. Walker I, Chappell LC, Williamson C. Abnormal liver function tests in pregnancy. *BMJ*. 2013 Oct 25;347:f6055. doi: 10.1136/bmj.f6055.
7. Jamjute P, Ahmad A, Ghosh C, Banfield P. Liver function test and pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2009 Mar;22(3):274-83. doi: 10.1080/14767050802211929.
8. Henry F, Quatresooz P, Valverde-Lopez JC, Pierard GE. Blood vessel changes during pregnancy: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7(1):65-9. PMID: 16489843.
9. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta*. 2009;30 Suppl A:S32-7. PMID: 9070896. PMID: PMC2680383. doi: 10.1016/j.placenta.2008.11.009.
10. Roberts WE, Perry KG Jr, et al. The intra-partum platelet count in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome: is it predictive of later hemorrhagic complications? *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(3):799-804. PMID: 8092232.
11. Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(1 Part 1):125-9. PMID: 7847520.
12. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstetrics and gynecology*. 2004;103:981-91. doi: 10.1097/01.AOG.0000126245.35811.2a.
13. Barton JR, Riely CA, Adamec TA, et al. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167(6):1538-43. PMID: 1471661.
14. Cameron IT, van Papendorp CL, Palmer RM, et al. Relationship between nitric oxide synthesis and increase in systolic blood pressure in women with hypertension in pregnancy. *Hypertens Pregnancy*. 1993;12:85-92. doi: 10.3109/10641959309031055.
15. de Belder A, Lees C, Martin J, Moncada S, Campbell S. Treatment of HELLP syndrome with nitric oxide donor [Letter]. *Lancet*. 1995 Jan;345(8942):124-5. PMID: 7815862.
16. Riely CA. Hepatic disease in pregnancy. *Am J Med*. 1994;96(1A):18S-22S. PMID: 8109583.
17. Samuels P, Cohen AW. Pregnancies complicated by liver disease and liver dysfunction. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1992;19:745-63. PMID: 1484658.
18. Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinatol*. 2004;31(4):807-33. PMID: 15519429. doi: 10.1016/j.clp.2004.06.008.
19. Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:444-8. PMID: 10942484. doi: 10.1067/mob.2000.105915.
20. Magann EF, Perry KG Jr, Meydrech EF, et al. Postpartum corticosteroids: accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171:1154-8. PMID: 7943089.
21. Kaplan MM. Acute fatty liver of pregnancy. *N Engl J Med*. 1985;313:367-70. doi: 10.1056/NEJM198508083130606.
22. Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut*. 2008;57:951-6. PMID: 18332072. doi: 10.1136/gut.2008.148676.
23. Riely CA, Latham PS, Romero R, Duffy TP. Acute fatty liver of pregnancy. A reassessment based on observations in nine patients. *Ann Intern Med*. 1987 May;106(5):703-6. PMID: 3565968.

24. Smolencic JS, James DK. Gastro-intestinal crises during pregnancy. *Dig Dis.* 1993;11:313-24. PMID: 8222311.
25. Greenstein D, Henderson JM, Boyer TD. Liver hemorrhage: recurrent episodes during pregnancy complicated by preeclampsia. *Gastroenterology.* 1994 Jun;106(6):1668-71. PMID: 8194715.
26. Hosono M, Togashi K, Kawakami S, et al. MR demonstration of reversible periportal abnormal intensity in eclampsia. *J Comput Assist Tomogr.* 1994 Jan-Feb;18(1):143-5. PMID: 8282867.
27. Reyes H. The spectrum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am.* 1992 Dec;21(4):905-21. PMID: 1478743.
28. Rioseco AJ, Ivankovic MB, Manzur A, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a retrospective case-control study of perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Mar;170(3):890-5. PMID: 8141222.
29. Reyes H, Simon FR. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease. *Semin Liver Dis.* 1993;13:289-301. PMID: 8235718. doi: 10.1055/s-2007-1007357.
30. Sookoian S, Castaño G, Burgueño A, Gianotti TF, Pirola CJ. Association of the multidrug resistance-associated protein gene (ABCC2) variants with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Journal of hepatology.* 2008;48:125-32. PMID: 17997497. doi: 10.1016/j.jhep.2007.08.015.
31. Dixon PH, Wadsworth CA, Chambers J, Donnelly J, Cooley S, Buckley R, et al. A comprehensive analysis of common genetic variation around six candidate loci for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *The American journal of gastroenterology.* 2014;109:76-84. PMID: 24366234. PMID: PMC3887577. doi: 10.1038/ajg.2013.406.
32. Mullenbach R, Bennett A, Tetlow N, Patel N, Hamilton G, Cheng F, et al. ATP8B1 mutations in British cases with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut.* 2005;54:829-34. PMID: 15888793. PMID: PMC1774530. doi: 10.1136/gut.2004.058115.
33. Van Mil SW, Milona A, Dixon PH, Mullenbach R, Geenes VL, Chambers J, et al. Functional variants of the central bile acid sensor FXR identified in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology.* 2007;133:507-16. PMID: 17681172. doi: 10.1053/j.gastro.2007.05.015.
34. Shekhar S, Diddi G. Liver disease in pregnancy. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2015;54:475e482. PMID: 26522095. doi: 10.1016/j.tjog.2015.01.004.
35. Glantz A, Marschall HA, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationship between bile acids and fetal complication rates. *Hepatology.* 2004 Aug;40(2):467-74. PMID: 15368452. doi: 10.1002/hep.20336.
36. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *Journal of hepatology.* 2009;51:237-67. PMID: 19501929. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.
37. Lockwood CM, Grenache DG, Gronowski AM. Serum human chorionic gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations. *Thyroid.* 2009;19:863-8. PMID: 19505185. doi: 10.1089/thy.2009.0079.
38. Gill BK, Jindal P, Kumar R, Tiwari S, Sharma N, Goel A. A study of thyroid status in hyperemesis gravidarum. *Indian J Clin Biochem.* 2007 Mar;22(1):148-51. PMID: 23105671. PMID: PMC3454262. doi: 10.1007/BF02912900.
39. Kuscu NK, Koyuncu F. Hyperemesis gravidarum: current concepts and management. *Postgraduate medical journal.* 2002 Feb;78(916):76-9. PMID: 11807187. PMID: PMC1742282.
40. Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, Grudzinskas JG. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update.* 2005 Sep-Oct;11(5):527-39. PMID: 16006438. doi: 10.1093/humupd/dmi021.

Получено 21.07.2017 ■

Зайцев І.А.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Зміна функціональних печінкових тестів при вагітності

Резюме. Захворювання печінки, пов'язані з вагітністю, зустрічаються приблизно в 3 % вагітних і є важливою причиною як материнської, так і фетальної смертності. Останніми роками були отримані значущі дані щодо патогенезу, діагностики та лікування цих хвороб. В огляді, що публікується, акцент зроблений на зміні показників функціональних печінкових тестів у вагітних як при фізіологічному перебігу вагітності, так і при захворюваннях печінки, що є

наслідком вагітності, а також на механізмах цих змін. Наводяться відомості про терміни нормалізації функції печінкових тестів після пологів або при природному перебігу захворювання.

Ключові слова: функціональні печінкові тести; вагітність; преєклампсія; еклампсія; гостра жирова дистрофія печінки вагітних; HELLP-синдром; внутрішньопечінковий холестаза вагітних; нестримне блювання вагітних; розриви печінки

I.A. Zaytsev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Change in functional hepatic tests during pregnancy

Abstract. Liver diseases associated with pregnancy occur in about 3 % of pregnant women and are an important cause of both maternal and fetal mortality. In recent years, important data on the pathogenesis, diagnosis and treatment of these diseases have been obtained. The published review focuses on changing of liver function test in pregnant women in both physiological pregnancy and liver diseases that are the consequence of pregnancy, and on the

mechanisms of these changes. Information is presented on the terms of normalization of functional liver tests after delivery or during the natural course of the disease.

Keywords: functional hepatic tests; pregnancy; preeclampsia; eclampsia; acute fatty liver of pregnancy; HELLP syndrome; intrahepatic cholestasis of pregnancy; hyperemesis gravidarum; liver ruptures