

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ НАРУШЕНИЕ ПЕЧЕНИ В ПЕРВОЙ ПОЛОВИНЕ БЕРЕМЕННОСТИ

**Ю. Успенская**<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
**И. Кузнецова**<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
**Н. Гончаренко**<sup>1</sup>,  
**Г. Суханова**<sup>2</sup>, доктор медицинских наук  
<sup>1</sup>Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва  
<sup>2</sup>Гематологический научный центр, Москва  
**E-mail:** jusp@mail.ru

*Обсуждаются возможные механизмы повреждения печени как следствие срыва компенсаторных возможностей метаболических ферментных систем у беременных под влиянием высоких концентраций эндо- и экзогенных половых гормонов. Предложены меры по профилактике данного состояния. Показана высокая эффективность и безопасность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в нормализации лабораторных маркеров повреждения печени в первой половине беременности.*

**Ключевые слова:** первая половина беременности, функциональные нарушения печени, трансаминазы, половые гормоны, вспомогательные репродуктивные технологии, синдром гиперстимуляции яичников, стимуляция овуляции.

К заболеваниям печени, обусловленным беременностью, относят поражение данного органа при чрезмерной рвоте беременных, внутрипеченочный холестаз беременных, острую жировую печень беременных, поражение печени при преэклампсии, эклампсии, HELLP-синдром. В последние годы в литературе появились сообщения об изменениях функциональных показателей печени во время беременности, проявляющихся изолированным повышением уровня ферментов печени — аспаргатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в первой половине беременности. Чаще данные нарушения наблюдаются у пациенток, у которых беременность наступила при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Так, при естественно наступившей беременности частота нарушений печеночных тестов до 20 нед беременности наблюдается в 1,2% случаев, а при применении ВРТ риск нарушения функции печени возрастает в 6,5 раз [6]. Среди факторов риска рассматриваются возраст, многоплодная беременность, гипертония, прием лекарственных препаратов. Нарушение печеночных тестов коррелирует с увеличением риска преждевременных родов, необходимостью проведения кесарева сечения, рождением детей с низкой массой тела и перинатальными осложнениями. Более того, повышение уровня АЛТ и АСТ в первые 20 нед беременности рассматривается как предиктор развития тяжелой преэклампсии во второй половине беременности [7].

Взаимосвязь ВРТ и риска повышения уровня трансаминаз не удивительна. При синдроме гиперстимуляции яичников (СГЯ) нарушения со стороны печени наблюдаются в 30–40% случаев [3, 9]. Отклонения функциональных проб

печени обычно не выражены, показатели АСТ и АЛТ не превышают 1000 Ед/л. Гистологические изменения при этом неспецифичны и соответствуют морфологической картине, наблюдаемой при различных заболеваниях печени. К ним относятся перипортальный макроvesикулярный стеатоз, воспалительная инфильтрация преимущественно мононуклеарными клетками и выраженная гиперплазия клеток Купфера. При электронной микроскопии обнаруживаются кристаллические включения в митохондриях и дилатация шероховатого эндоплазматического ретикулума, аналогичные изменениям при приеме анаболических стероидов или комбинированных оральных контрацептивов [11]. Эти транзиторные морфологические изменения печени могут быть отражением компенсаторной перестройки ее ферментных систем, участвующих в метаболизме эстрогенов и прогестерона на фоне супрафизиологических концентраций этих гормонов при проведении стимуляции функции яичников [13].

Этиология функциональных нарушений печени при применении ВРТ и стимуляции функции яичников до конца не ясна. В качестве одной из причин рассматривается нарушение микроциркуляции. Увеличение концентрации некоторых медиаторов, наблюдаемое при СГЯ, в том числе сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), провоспалительных цитокинов может индуцировать развитие микротромбозов, ишемии ткани печени, что приводит к ее повреждению [2]. Множество биологически активных молекул, включая ангиогенин, интерлейкины (ИЛ) 6, 10 и 18, 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) [10]. Одновременно эстрогенами стимулируется печеночная продукция белков свертывания крови, характерная для нормально протекающей беременности и вызывающая активацию прокоагулянтного звена гемостаза. По мере увеличения срока беременности эффект становится более выраженным и превышает норму у пациенток с СГЯ.

Согласно другой теории, в основе нарушения функции печени при ВРТ лежат эндотелиальная дисфункция, повышение сосудистой проницаемости, ведущие к отеку и повреждению ткани печени и, как следствие, — подъему уровня трансаминаз [12]. В пользу этой гипотезы свидетельствует ассоциация нарушений функций печени с появлением преэклампсии, в основе развития которой лежит системное нарушение функции эндотелия.

Определенную роль в возникновении повреждения печени играют ятрогенные причины.

Так, в США лекарственную терапию одним или более медикаментозными средствами, не относящимися к группе витаминов и микроэлементов, получают около 64% беременных [1, 4]. Статистических данных о распространенности лекарственной терапии у беременных в РФ нет. Вместе с тем процессы метаболизма лекарственных средств во время беременности претерпевают ряд изменений. Наиболее значимую роль в метаболизировании лекарств играют ферменты суперсемейства цитохрома P450. Под влиянием высокого уровня половых гормонов повышается экспрессия ферментов CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP3A4, CYP3A5. В то же время активность других ферментов цитохрома P450 (например, CYP1A2) понижается [5]. Субстратами метаболических реакций этих ферментов являются не только эндогенные химические со-

единения, но и поступающие извне химические вещества и лекарства. В частности, ключевыми ферментами реакций I фазы модификации эстрогенов являются CYP1A2 и CYP3A4. В результате химических преобразований под действием этих ферментов образуются метаболиты эстрогенов, обладающие разной биологической активностью и сродством к эстрогеновым рецепторам. CYP1A2 катализирует преобразование эстрадиола в метаболит с низкой эстрогеновой активностью и слабыми пролиферативными свойствами – 2-гидроксиэстрон (2-OHE1).

В реакциях с участием CYP3A4 эстрогены трансформируются в более активный метаболит 16 $\alpha$ -гидроксиэстрон (16 $\alpha$ -ОН-Е1), биологическая активность которого в 4–8 раз выше, чем у эстрадиола. В III триместре беременности активность CYP3A4 повышается почти в 2 раза. По-видимому, это обусловлено физиологической потребностью во все более высоких концентрациях эстрогенов с ростом срока беременности, с одной стороны, и необходимостью в мобилизации детоксикационных функций печени – с другой. Индуцирующее влияние на экспрессию мРНК CYP3A4 оказывают глюкокортикоидные гормоны, плацентарный гормон роста и половые гормоны. При этом наибольшим активизирующим эффектом обладают кортизол, плацентарный гормон роста и прогестерон [9]. Таким образом, в результате повышения активности CYP3A4 возрастает концентрация высокоактивных метаболитов эстрогенов. Однако это увеличение характерно для более поздних сроков беременности. Вместе с тем у пациенток с угрозой прерывания беременности, привычным невынашиванием, при беременности после ЭКО и индукции овуляции для сохранения и пролонгирования беременности часто с ранних сроков назначают массивную лекарственную терапию, в том числе высокими дозами препаратов эстрогенов и прогестерона. Таким образом, у пациенток этой группы выраженный стимулирующий эффект на ферментные системы печени оказывается уже на более ранних сроках беременности. Можно предположить, что при наличии предрасположенности воздействие высокоактивных метаболитов эстрогенов и высокая лекарственная нагрузка могут привести к срыву компенсаторных возможностей метаболических ферментных систем печени при наступлении беременности и токсическому повреждению гепатоцитов. Кроме того, повышенная концентрация активных метаболитов эстрогенов вносит свой вклад в активацию прокоагулянтного звена гемостаза крови и потенциально может способствовать развитию микроциркуляторных расстройств в ткани печени у предрасположенных людей, в том числе у пациенток с наследственными формами тромбофилий.

Другим возможным механизмом повреждения гепатоцитов во время беременности является развитие иммунных реакций в печени в ответ на высокие концентрации прогестерона и препаратов прогестеронового ряда. Y. Toyoda и соавт. [14] показан индуцирующий эффект прогестерона в развитии лекарственно-обусловленных повреждений печени. 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 и активировал образование хемокинов лигандов I класса (CXC L1) в клетках Купфера и, как следствие, нейтрофильную инфильтрацию ткани печени. С другой стороны, назначение антагониста прогестероновых рецепторов RU-486 до и после применения ге-

# Урсофальк®

Урсодезоксихолевая кислота

**Золотой стандарт  
в лечении холестатических  
заболеваний печени**



**Мы превращаем надежду  
в эффективную терапию**

- Улучшает симптоматику
- Замедляет прогрессирование
- Защищает от осложнений
- Увеличивает продолжительность жизни



Dr. Falk Pharma GmbH  
Leinenweberstr. 5  
D-79041 Freiburg  
Germany

ООО «Доктор Фальк Фарма»  
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5  
Тел./факс: +7 (495) 933-9904  
e-mail: info@drfalkpharma.net, http://www.drfalkpharma.ru

патологических веществ значительно уменьшало степень повреждения печени и выраженность иммуновоспалительных реакций [14].

Таким образом, развитие лекарственного повреждения печени может быть результатом иммунных воспалительных реакций под действием прогестерона. Можно предположить, что повреждение ткани печени в случае предрасположенности может быть результатом суммарного эффекта плацентарного прогестерона и экзогенно назначаемых прогестинов. Вместе с тем более частое возникновение указанных нарушений в первой половине беременности может свидетельствовать о ведущей роли в повреждении ткани печени именно экзогенно назначаемых в этот период прогестенов.

Рассматриваемое повреждение печени нельзя расценивать исключительно как результат прямого токсического воздействия экзо- и эндогенных половых гормонов. Для лекарственных поражений печени, связанных с приемом эстрогенов и прогестинов, более характерно развитие холестаза, связанного с нарушением транспорта желчных кислот и фосфолипидов. На данном этапе можно предположить, что данные повреждения печени возникают у предрасположенных людей под влиянием высоких концентраций экзо- и эндогенных половых гормонов при участии иммунных механизмов, нарушения функции эндотелия и расстройств микроциркуляции.

Тактика лечения данного состояния пока четко не определена. С учетом возможных патогенетических механизмов нарушений функционального состояния печени можно предположить, что тактика ведения должна предусматривать уменьшение доз или отмену лекарственных препаратов, а при наличии нарушений свертывающей системы крови – назначение антикоагулянтов (низкомолекулярные гепарины) и препаратов гепатотропного действия. Среди лекарственных средств гепатотропного действия к применению у беременных разрешены препараты урсодезокси-холевой кислоты (УДХК), эссенциальных фосфолипидов, адеметионин.

Под нашим наблюдением находились 25 беременных женщин с изолированным повышением уровней ферментов печени в первой половине беременности. Инфекционные причины, а также патология печени, ассоциированная с беременностью, у пациенток были исключены. Показатели АЛТ и АСТ превышали нормальные значения в 3–15 раз. Нарушения биохимических показателей чаще дебютировали во II триместре беременности в сроки  $(14–15) \pm 3$  нед. Появление таких изменений в эти сроки беременности, по-видимому, может быть связано с полноценным структурным формированием плаценты и активацией в ней процессов биосинтеза различных биологических веществ и гормонов. В 15 (60%) случаях изменения биохимических показателей печени наблюдались у пациенток с беременностью после ЭКО и ПЭ или индукции овуляции. В наблюдаемой нами группе в анамнезе у 12 (52%) женщин были неоднократная индукция супероуляции и несколько протоколов ЭКО, что могло стать предвестником развития негативных реакций со стороны печени при наступлении беременности. У 1 (4%) пациентки изменение биохимических показателей функции печени отмечено на фоне СГЯ легкой степени.

Все женщины наблюдаемой группы получали лечение, направленное на пролонгирование беременности. В комплексную терапию входили препараты прогестерона, эстро-

генные средства, спазмолитики, препараты магния, а также витаминные и минеральные комплексы. У 9 (36%) обследованных в группе наблюдения беременности были многоплодными. У 12 (48%) пациенток выявлены маркеры наследственных форм тромбофилий и лабораторные признаки повышения активности свертывающей системы крови. Однако определить, являлась ли гиперкоагуляция первопричиной развития повреждения печени или вторичной реакцией в ответ на патологический процесс в печени, не представлялось возможным. При УЗИ у пациенток определялись нормальные или умеренно увеличенные размеры печени и признаки билиарного сладжа.

Принимая во внимание описанные механизмы возникновения повреждения печени, в наблюдаемой группе минимизировали дозы или отменяли препараты с возможным неблагоприятным воздействием. С целью гепатопротекции пациенткам назначали препарат УДХК (Урсофальк). Выбор препарата определялся его антиапоптотическим, цитопротективным и иммуномодулирующим эффектами и безопасностью в период беременности (по классификации Food and Drug Administration, США – категория В).

Выбор Урсофалька из доступных в России препаратов УДХК был обоснован тем, что именно он является референтным в Европе, большинство клинических исследований, в том числе при беременности, проводилось именно с Урсофальком. Другие препараты УДХК, несмотря на подтвержденную биоэквивалентность, могут иметь различия как по эффективности действия, так и по побочным реакциям.

Наш опыт ведения пациенток изучаемой группы показал высокую эффективность УДХК в нормализации показателей АЛТ и АСТ. Препарат назначали в дозе 15 мг/кг в сутки, дробно. В комплексную терапию у пациенток с активацией свертывающей системы крови и установленными генетическими маркерами наследственных форм тромбофилий включали препараты антикоагулянтного действия (низкомолекулярные гепарины). У всех пациенток отмечалась стабилизация и нормализация показателей функции печени к концу 2–3-й недели лечения. В дальнейшем на весь период беременности назначали поддерживающую терапию Урсофальком в дозе 10 мг/кг. У пациенток наблюдаемой группы беременность закончилась своевременными самопроизвольными или оперативными родами. Побочных эффектов у матери и плода на фоне приема УДХК не выявлено.

Представленные данные позволяют предполагать, что повреждение печени с активацией ферментов в первой половине беременности может быть следствием срыва компенсаторных возможностей метаболических ферментных систем печени под влиянием высоких концентраций эндо- и экзогенных половых гормонов. В развитии у предрасположенных людей данных повреждений печени, по-видимому, принимают участие иммунные механизмы, нарушение функции эндотелия и расстройство микроциркуляции.

К группе риска развития данных нарушений относятся пациентки с патологией гепатобилиарной системы, неоднократными индукциями супероуляции, СГЯ, а также пациентки с беременностью, наступившей с применением ВРТ, многоплодной беременностью и получающие терапию препаратами половых гормонов. Этой категории женщин следует рекомендовать проведение динамического мониторинга биохимических показателей функции печени на этапе прегравидарной подготовки и (или) с ранних сроков беременности, а также индивидуально подходить к назначаемой лекарственной терапии в связи с повышенным риском неблагоприят-



ного влияния на печень. Результаты наблюдения пациенток с данной патологией показали высокую эффективность и безопасность препаратов УДХК, в частности Урсофалька, в нормализации лабораторных маркеров повреждения печени.

## Литература

1. Andrade S., Gurwitz J., Davis R. et al. Prescription drug use in pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004; 191: 398–407.
2. Chen C., Wu M., Chen H. et al. Relationships of serum pro-inflammatory cytokines and vascular endothelial growth factor with liver dysfunction in severe ovarian hyperstimulation syndrome // *Hum. Reprod.* – 2000; 15 (1): 66–71.
3. Fabregues F., Balasch J., Ginès P. et al. Ascites and liver test abnormalities during severe ovarian hyperstimulation syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* – 1999; 94 (4): 994–9.
4. Glover D., Amonkar M., Rybeck B. et al. Prescription, over-the-counter, and herbal medicine use in a rural, obstetric population // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003; 188: 1039–45.
5. Isoherranen N., Thummel K. Drug metabolism and transport during pregnancy: how does drug disposition change during pregnancy and what are the mechanisms that cause such changes? // *Drug. Metab. Dispos.* – 2013; 41 (2): 256–62.
6. Kopylov U., Avidan B., Papageorgiou N. et al. Idiopathic liver function test abnormality in pregnancy is associated with assisted reproduction techniques // *Fertil. Steril.* – 2013; 99 (2): 377–81.
7. Mei-Dan E., Wiznitzer A., Sergienko R. et al. Prediction of preeclampsia: liver function tests during the first 20 gestational weeks // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2013; 26 (3): 250–3.
8. Obrzut B., Kuczyński W., Grygoruk C. et al. Liver dysfunction in severe ovarian hyperstimulation syndrome // *Gynecol. Endocrinol.* – 2005; 21 (1): 45–9.

9. Papageorgiou I., Grepper S., Unadkat J. Induction of hepatic CYP3A enzymes by pregnancy-related hormones: studies in human hepatocytes and hepatic cell lines // *Drug. Metab. Dispos.* – 2013; 41 (2): 281–90.
10. Rizk B. Ovarian Hyperstimulation Syndrome – Epidemiology, Pathophysiology, Prevention and Management, 1st edn. / New York: Cambridge University Press, 2006; 10–33.
11. Ryley N., Forman R., Barlow D. et al. Liver abnormality in ovarian hyperstimulation syndrome // *Hum. Reprod.* – 1990; 5 (8): 938–43.
12. Simpson K., Lukacs N., Colletti L. et al. Cytokines and the liver // *J. Hepatol.* – 1997; 27 (6): 1120–32.
13. Sueldo C.E. Transient liver function tests abnormalities in OHSS// *Fertil. Steril.* – 1988; 50 (6): 995–6.
14. Toyoda Y., Endo S., Tsuneyama K. et al. Mechanism of exacerbative effect of progesterone on drug-induced liver injury // *Toxicol. Sci.* – 2012; 126 (1): 16–27.

## HEPATIC FUNCTIONAL IMPAIRMENT IN THE FIRST HALF OF PREGNANCY

*Yu. Uspenskaya*<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; *Professor I. Kuznetsova*<sup>1</sup>, MD; *N. Goncharenko*<sup>1</sup>; *G. Sukhanova*<sup>2</sup>, MD

<sup>1</sup>*I.M. Sechenov First Moscow Medical University, Moscow*

<sup>2</sup>*Hematology Research Center, Moscow*

*The paper discusses the possible mechanisms of liver damage as a consequence of the failing compensatory capacities of metabolic enzymatic systems in pregnant women exposed to high concentrations of endo- and exogenous sex hormones. It proposes measures to prevent this condition. Ursodeoxycholic acid preparations are shown to be highly effective and safe in normalizing laboratory markers for liver damage in the first half of pregnancy.*

**Key words:** first-half pregnancy, hepatic functional impairments, transaminases, sex hormones, assisted reproductive technologies, ovarian hyperstimulation syndrome, ovulation stimulation.

## МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС

5–6 ноября 2013 г. в Москве состоялся Международный конгресс «Профилактика и лечение метаболических нарушений и сосудистых заболеваний. Междисциплинарный подход».

Организаторами конгресса выступили: Министерство здравоохранения Московской области, Департамент социальной защиты населения Москвы, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, филиал РНИМУ им. Н.И. Пирогова «Научно-клинический центр геронтологии» (НКЦ геронтологии), МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, НИИ питания РАМН, Российская ассоциация геронтологов и гериатров, Московский областной центр медицинской профилактики, при поддержке Торгово-промышленной палаты РФ, Клуба инвесторов медицинской и фармацевтической промышленности, Комиссии по индустрии здоровья РСПП.

Основными направлениями работы конгресса были:

- Современные аспекты диагностики, профилактики и лечения сахарного диабета типа 2.
- Физическая активность как основа программ профилактики метаболических нарушений.
- Программы по изменению образа жизни.
- Современные подходы к диете. Международный опыт.
- Лечение ожирения. Хирургические и медикаментозные методы.
- Ночное апноэ и нарушения метаболизма – ассоциативная связь.
- Психосоматические состояния.
- Сосудистые заболевания и нарушения метаболизма.
- Активное долголетие с высоким качеством жизни.

Специальное торжественное пленарное заседание Конгресса было посвящено 75-летию Московского областного центра медицинской профилактики – важнейшему событию для всей службы медицинской профилактики Московской области.

В Конгрессе приняли участие видные деятели российского здравоохранения, известные ученые: академик РАМН В. Тутельян, директор НИИ питания, академик РАМН В. Шабалин, директор НКЦ геронтологии, профессор С. Бойцов, главный специалист по медицинской профилактике Минздрава России, профессор А. Древаль, главный эндокринолог Минздрава Московской области, а также специалисты из более чем 20 ведущих государственных научно-исследовательских учреждений России, представители иностранных организаций – Международного центра по изучению микроэлементов UNESCO (Лион, Франция) и Лаборатории Реюни (Люксембург).

В мероприятии приняли участие эндокринологи, кардиологи, терапевты, врачи общей практики, геронтологи, врачи центров здоровья, отделений и кабинетов медицинской профилактики, представители общественных организаций, деятельность которых направлена на профилактику хронических неинфекционных заболеваний и формирование культуры здоровья. В рамках Конгресса работала выставочная экспозиция, представившая современные технологии лечения и профилактики метаболических нарушений, сахарного диабета типа 2, артериальной гипертензии, нарушений сна.

Проведенный Конгресс позволил глубже изучить актуальные вопросы отрасли, обменяться передовым опытом, послужил основой для укрепления научных связей и междисциплинарного сотрудничества.