

Оригинальные статьи

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Новрузова Д.Р.¹, Соснова Е.А.¹, Тумбинская Л.В.², Киракосян Е.В.¹

СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, ПОЛУЧАВШИХ ТЕРАПИЮ ПРЕПАРАТАМИ ПРОГЕСТЕРОНА

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава РФ, 119991, г. Москва, Россия;

²«Клиника Екатерининская Сочи», 354000, г. Сочи, Россия

Для корреспонденции: Новрузова Деляра Рафаэловна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава РФ, 119991, г. Москва, e-mail: delyara.novruzova@yandex.ru

Введение. Одним из наиболее распространённых препаратов для поддержания беременности является экзогенный прогестерон. С расширением показаний для его использования во время беременности количество связанных с ним осложнений может увеличиться.

Материал и методы. В статье представлены результаты ретроспективного исследования медицинских карт беременных женщин, которые наблюдались в Клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва в 2017 г. и получали терапию экзогенным прогестероном.

Результаты. Динамика изменений изучаемых биохимических показателей в основной и контрольной группах была разнонаправленной. По исходам беременности статистически значимых различий между группами не обнаружено.

Заключение. Критических отклонений от нормы основных биохимических параметров у беременных основной группы не выявлено. Гестагенные препараты в соответствующих дозировках не оказывают значимого влияния на основные показатели гепатобилиарной системы и исходы беременности, поэтому их использование допустимо под контролем лабораторных показателей.

Ключевые слова: экзогенный прогестерон; беременность; гепатобилиарная система; биохимия крови; гормональная терапия.

Для цитирования: Новрузова Д.Р., Соснова Е.А., Тумбинская Л.В., Киракосян Е.В. Состояние гепатобилиарной системы у беременных женщин, получавших терапию препаратами прогестерона. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2019; 6(4): 203-208. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-4-203-208>

Novruzova D.R.¹, Sosnova E.A.¹, Tumbinskaya L.V.², Kirakosyan E.V.¹

THE STATE OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM IN PREGNANT WOMEN WHO RECEIVED PROGESTERONE THERAPY

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation;

²Clinic Catherine's Sochi, 354000, Sochi, Russian Federation

Introduction. One of the most common drugs for maintaining pregnancy is exogenous progesterone. With the expansion of the indications for its use during pregnancy, the number of complications associated with it may increase.

Material and methods. The article presents the results of a prospective study of medical records of pregnant women, which were observed in the V.F. Snegirev Obstetrics and Gynecology Clinic in 2017 and received exogenous progesterone therapy.

Results. The dynamics of changes in the studied biochemical parameters was multidirectional in the main and control groups. According to pregnancy outcomes, statistically significant differences between the groups were not found.

Conclusions. Critical abnormalities of the main biochemical parameters in pregnant women of the main group were not detected. Preparations of the gestagen series in appropriate dosages do not significantly affect the main indicators of the hepatobiliary system and pregnancy outcomes, so their use is permissible under the control of laboratory parameters.

Key words: exogenous progesterone; pregnancy; hepatobiliary system; blood biochemistry; hormone therapy.

For correspondence: Delyara R. Novruzova, postgraduate of the Department of Obstetrics and Gynecology № 1, Sechenov University, e-mail: delyara.novruzova@yandex.ru

For citation: Novruzova D.R., Sosnova E.A., Tumbinskaya L.V., Kirakosyan E.V. The state of the hepatobiliary system in pregnant women who received progesterone therapy. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2019; 6(4): 203-208. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-4-203-208>

Information about authors:

Novruzova D.R., <https://orcid.org/0000-0003-3775-8563>

Sosnova E.A., <https://orcid.org/0000-0002-1732-6870>

Tumbinskaya L.V., <https://orcid.org/0000-0001-6648-3322>

Kirakosyan E.V., <https://orcid.org/0000-0002-6021-2449>

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Введение

Применение любых лекарственных средств у беременных связано с рядом особенностей, главной из которых является наличие потенциального риска неблагоприятного воздействия на текущую беременность и её исход.

Рост числа хронических заболеваний и увеличение среднего возраста матерей неизбежно приводят к увеличению количества используемых лекарственных средств во время беременности [1]. Одним из наиболее распространённых препаратов является экзогенный прогестерон.

Систематический анализ физиологических эффектов прогестерона показал их разнонаправленный характер. Например, активация транскрипции обонятельных рецепторов способствует обострению обоняния у беременных. Усиление экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста отражает влияние прогестерона на процессы пролиферации и дифференцировки эпидермиса [2–4].

Анксиолитический эффект и формирование доминанты беременности являются результатом усиления транскрипции серотониновых рецепторов и опосредуются 5-альфа-метаболитом прогестерона 5-альфа-прегнанолоном, связывающим ГАМК-рецепторы головного мозга. Чрезмерная стимуляция данных рецепторов активирует синтез ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты) в головном мозге и может привести к когнитивной дисфункции и перестройкам эмоционального статуса женщины. Метаболит прогестерона – 5-альфа-прегнанолон – обладает антидисфорической активностью, участвует в регулировании процессов сна и бодрствования и, возможно, оказывает нейропротекторный эффект после повреждения мозговой ткани, модулирует процессы канцерогенеза в головном мозге [2–5].

Токोलитический эффект прогестерона в отношении мышц матки и регуляция артериального давления осуществляются благодаря снижению содержания простагландинов и опосредуются 5-бета-метаболитами – 5-бета-прегнандиолом и прегнанолоном. Прогестерон в физиологической концентрации благоприятно влияет на активность макрофагов и пролиферацию клеток эндотелия и гладкой мускулатуры стенки артерий [2, 5–7].

Состояние иммуноtolерантности во время беременности на фоне повышенного уровня прогестерона обеспечивает благополучное прогрессирование беременности и развитие плода. Прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (progesterone induced blocking factor, PIBF), синтезирующийся в ответ на взаимодействие прогестерона с прогестероновыми рецепторами, является ключевым фактором в развитии иммуносупрессии во время беременности. Прогестерон модулирует процесс дифференцировки Т-лимфоцитов в направлении Th2, контролирует цитотоксичность клеток — естественных киллеров (natural killer cell, NK-клетки) и синтез провоспалительных

цитокинов — интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 [2, 6, 8–10].

Наиболее частыми симптомами прогестероновой недостаточности являются бесплодие и невынашивание беременности, поэтому экзогенный прогестерон используется как до, так и после наступления беременности. Противопоказаниями к назначению препарата являются тяжёлые нарушения функции печени. Стоит отметить, что при физиологической беременности также могут отмечаться сгущение и увеличение вязкости жёлчи, гипотония жёлчевыводящих путей и повышение проницаемости жёлчных капилляров. Это происходит вследствие одновременной стимуляции процессов жёлчеобразования и ингибирования процессов жёлчевыведения постоянно растущим уровнем половых стероидов, продуцируемых фетоплацентарным комплексом [6, 7, 11–21].

При физиологически протекающей беременности изменяется функциональное состояние печени: снижаются уровни альбумина, антитромбина III, протеина С, протеина S, гаптоглобина, повышаются уровни щелочной фосфатазы, фибриногена, α_1 -, α_2 -, β -глобулинов, церулоплазмينا, трансферрина и жёлчных кислот [17, 18, 22–24]. Концентрации билирубина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) во время беременности не изменяются и используются при диагностике печёночной дисфункции. Изменённые печёночные тесты встречаются в 3–8% от числа всех беременностей [3, 4, 6, 7, 16, 19–22, 25–33].

С расширением показаний для использования прогестерона во время беременности количество связанных с ним осложнений может увеличиться [5–10, 30, 34].

Целью исследования являлось изучение особенностей состояния гепатобилиарной системы и частоты развития патологии печени при гормональной поддержке беременности препаратами прогестерона. Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи: определение физиологических отклонений параметров гепатобилиарной системы во время беременности, определение влияния экзогенных гестагенов на гепатобилиарную систему беременных и оценка исходов беременностей у пациенток, получавших препараты гестагенов.

Материал и методы

Изучены медицинские карты 50 беременных, которые наблюдались в Клинике акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва в 2016–2017 гг. и получали терапию экзогенными прогестеронами.

Критериями включения в исследование являлись:

- отсутствие в анамнезе пациенток патологии печени;
- возраст пациенток в пределах 21–35 лет.

Критерии исключения:

- заболевания печени в анамнезе пациенток: острые (или обострение хронических) гепатит, холангит, хо-

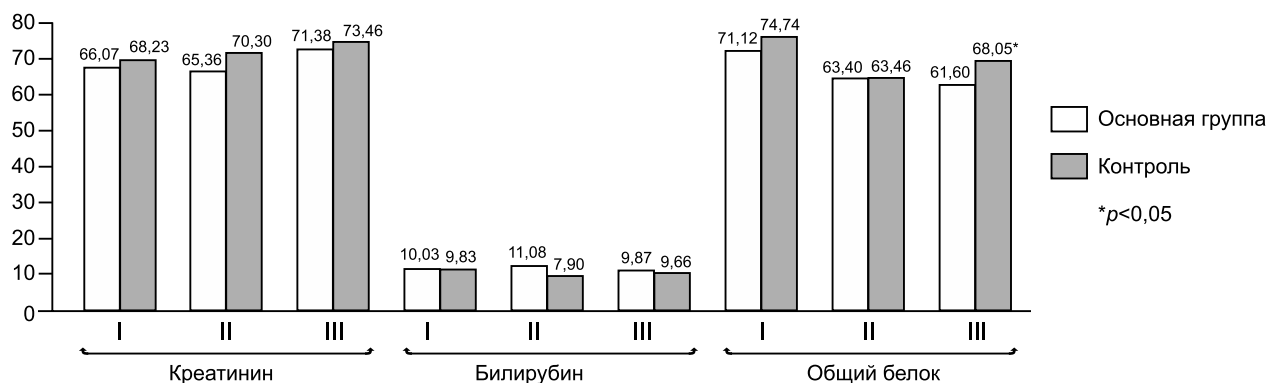


Рис. 1. Изменение концентрации креатинина (ммоль/л), общего билирубина (ммоль/л) и общего белка (г/л) в сыворотке крови по триместрам беременности у пациенток основной и контрольной группы.

лецистит; цирроз печени; жёлчнокаменная болезнь; тяжёлые нарушения функции печени, включая печёночную недостаточность; кистозная и опухолевая патология печени; желтуха, генерализованный кожный зуд и кожные высыпания; функциональные семейные гипербилирубинемии; пигментный гепатоз;

- тромбоз глубоких вен, тромбоз флебит;
- тромбоэмболические нарушения (тромбоз лёгочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт), внутричерепное кровоизлияние или наличие данных состояний/заболеваний в анамнезе;
- возраст младше 21 года и старше 35 лет;
- назначение гестагенных препаратов не в соответствии с протоколом.

В контрольную группу отобраны медкарты 43 беременных пациенток той же клиники в возрасте 18–47 лет, в 2016–2017 гг. наблюдавшихся в клинике, но не получавших терапию экзогенными прогестеронами.

Ретроспективно оценивали акушерско-гинекологический анамнез, показатели биохимических анализов крови (АЛТ, АСТ, билирубин, щелочная фосфатаза, креатинин, мочевина) у всех беременных. Проводили количественную оценку биохимических показателей состояния печени в I, II и III триместрах беременности.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0 с применением параметрических и непараметрических методов. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Проведён анализ медицинских карт 93 беременных, из них 50 пациенток получали гормональную терапию, 43 женщины составили группу контроля. Средний возраст пациенток основной группы равнялся $30,1 \pm 4,3$ года, контрольной группы — $28,1 \pm 4,1$ года.

Препарат прогестерона применялся в I, II и III триместрах в дозе 200 мг/сут интравагинально или перорально.

При ретроспективном анализе медицинских карт пациенток отслеживали изменения биохимических показателей крови по триместрам в основной и контрольной группах.

Средний уровень креатинина в основной группе по сравнению с контрольной группой в I триместре был ниже на 3,2%, во II триместре — на 7,0%, а в III триместре — на 2,8% (рис. 1). Статистически значимых различий по данному показателю между группами не обнаружено.

Аналогичную динамику наблюдали и в случае с общим белком: средний уровень в основной группе по сравнению с контрольной группой в I триместре был ниже на 4,8%, во II — на 0,1%, а в III — почти на 10%. По данному параметру обнаружены статистически значимые различия между группами ($p < 0,000001$).

Средний показатель общего билирубина изначально в основной группе по сравнению с контрольной группой был выше на 2,0%, ко II триместру разница увеличилась до 28,7%, а в III триместре у пациенток основной группы он был выше на 2,2%. Однако статистически значимых различий между группами не выявлено.

Средний уровень мочевины в крови пациенток основной группы по сравнению с контрольной группой в I триместре был выше на 22,0% (рис. 2), во II триместре значение показателя снизилось и в основной группе уровень мочевины стал в среднем на 21,6% ниже, чем в контрольной, а к III триместру среднее значение показателя в основной группе было выше на 43,1%. Несмотря на такой большой разброс и переменную динамику, статистически значимых различий между группами не обнаружено ($p = 0,06$).

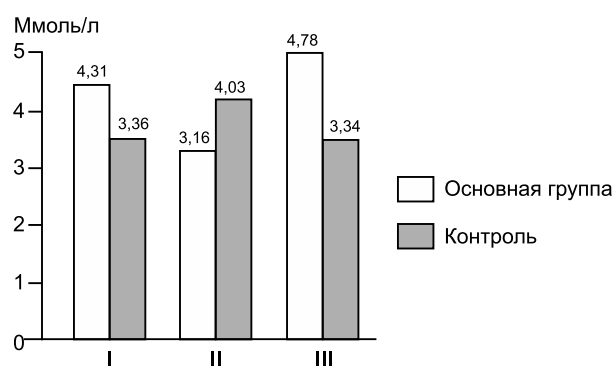


Рис. 2. Изменение количества мочевины в крови (ммоль/л) в I, II и III триместрах беременности у пациенток основной и контрольной группы.

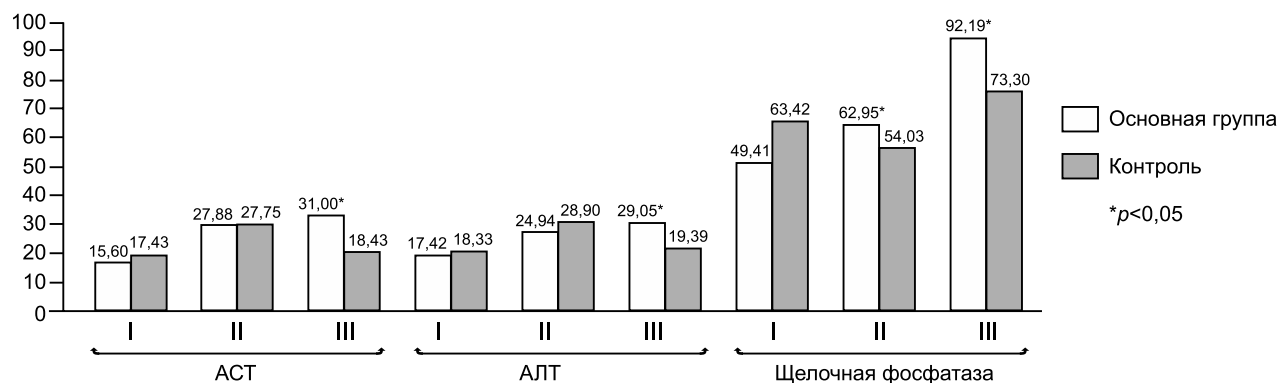


Рис. 3. Изменение биохимических показателей — АСТ (Ед/л), АЛТ (Ед/л) и щелочной фосфатазы (Ед/л) в сыворотке крови по триместрам беременности у пациенток основной и контрольной группы.

При анализе средних показателей уровней АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы выявлены следующие закономерности (рис. 3): динамика в основной группе всё время была однонаправленной и уровень ферментов возрастал от I к III триместру. В контрольной группе средние уровни АЛТ и АСТ увеличивались ко II триместру и снижались к III, а уровень щелочной фосфатазы снижался во II триместре и возрастал к III.

Средний уровень АСТ в основной группе в I триместре был на 10,5% ниже, чем в контрольной (рис. 4), ко II триместру он стал на 0,5% выше, а к III триместру — на 68,2% выше, чем в контрольной группе ($p = 0,000001$).

Средний уровень АЛТ в основной группе на момент начала наблюдения был на 5% ниже, чем в контрольной, во II триместре этот показатель возрастал в обеих группах, но по-прежнему в контрольной группе был на 13,7% выше (рис. 5). К III триместру ситуация изменилась кардинальным образом: среднее значение АЛТ упало в контрольной группе и продолжало расти в основной, к концу периода наблюдения разница составила 49,8% ($p < 0,000001$).

Изменения среднего уровня щелочной фосфатазы у пациенток основной и контрольной групп были разнонаправленными: на момент начала наблюдения этот показатель в контрольной группе был выше на 22,1% (рис. 6). Во II триместре происходило увеличение показателя в основной группе и снижение в контрольной,

что привело к разнице в 16,5% между группами в пользу основной.

К III триместру в обеих группах средние уровни щелочной фосфатазы продолжили расти и в основной группе опережали контрольную на 25,8%. При этом выявлены статистически значимые различия между группами ($p < 0,00001$).

Таким образом, динамика изменений изучаемых показателей была разнонаправленной: креатинин рос независимо от наличия гормональной терапии; билирубин, общий белок и щелочная фосфатаза в контрольной группе имели высокие значения в I триместре, снижались ко II триместру и снова росли в III триместре, тогда как в основной группе средние значения общего белка неуклонно (10,9 и 13,4% во II и III триместре соответственно) снижались на протяжении всего периода наблюдения; среднее значение билирубина в основной группе было наиболее высоким во II триместре, а среднее значение щелочной фосфатазы существенно увеличивалось к III триместру.

Средние значения АЛТ, АСТ и мочевины в контрольной группе были самыми высокими во II триместре и существенно снижались к III (на 17–34%), в то время как в основной группе средние показатели АЛТ и АСТ от I триместра к III увеличивались. Среднее значение мочевины у пациенток основной группы, напротив, снижалось ко II триместру и увеличивалось к III.

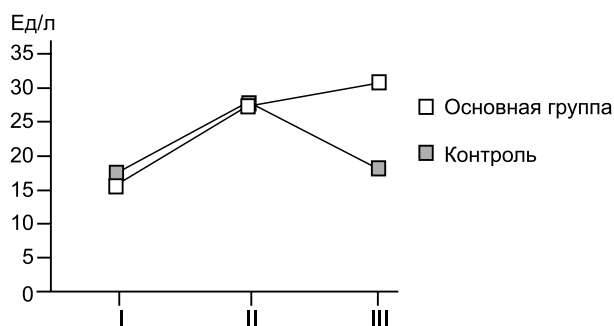


Рис. 4. Динамика изменений среднего количества АСТ (Ед/л) у пациенток основной и контрольной группы по триместрам беременности.

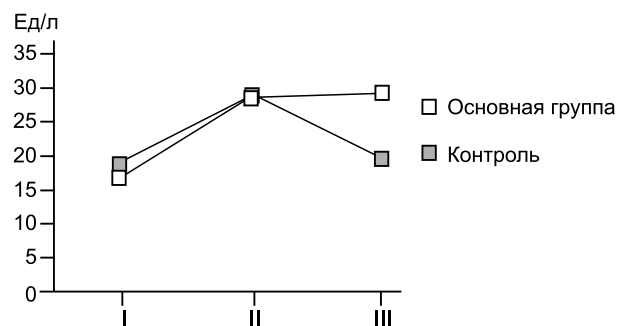


Рис. 5. Динамика изменений среднего количества АЛТ (Ед/л) по триместрам беременности у пациенток основной и контрольной группы.

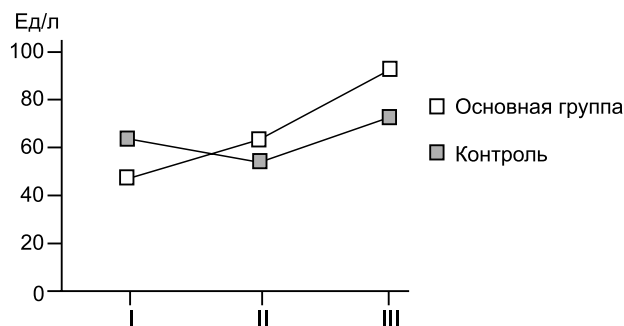


Рис. 6. Динамика изменений среднего количества щелочной фосфатазы (Ед/л) по триместрам беременности у пациенток основной и контрольной группы.

Исходы беременности

Основная группа:

- своевременные роды без осложнений — в 44 (88%) случаях;
- кесарево сечение на сроках 28–40 нед — в 6 (12%) случаях.

Контроль:

- своевременные роды без осложнений — в 42 (97,7%) случаях;
- кесарево сечение — в 1 (2,3%) случае.

Случаев преждевременных родов не зафиксировано ни в одной из групп.

Статистически значимых различий между группами по этому параметру не обнаружено ($p = 0,066$).

Заключение

В результате проведенных исследований и анализа полученных данных у беременных, получавших гестагенные препараты, не выявлено критических отклонений от нормы основных биохимических параметров.

Наиболее сильное влияние экзогенный прогестерон оказывает на изменение уровней АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и общего белка. В группе беременных, получавших гормональную поддержку гестагенными препаратами, по сравнению с контрольной группой статистически значимым было увеличение уровней именно этих показателей: общего белка, АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы.

Гестагенные препараты в указанных и рекомендуемых производителем дозировках не оказывают значимого влияния на основные показатели гепатобилиарной системы и на исходы беременности. При отсутствии в анамнезе патологии печени использование гестагенов допустимо из-за низкой вероятности развития токсических эффектов, но под контролем лабораторных показателей.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 1, 3, 4, 6, 8–14, 16, 22, 23, 25–28, 31–34 см. REFERENCES)

2. Якушевская О.В. Современные подходы к назначению прогестерона в практике акушера-гинеколога. *Эффективная фармакотерапия. Гинекология*. 2012; 14(4): 12-7.

5. Репина М.А., Зайцева М.А. Влияние препаратов прогестагенов на риск развития осложнений при беременности поздних сроков. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова*. 2016; 8(2): 54-59.
7. Репина М.А. Прогестерон и беременность. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010; 60(3): 130-5. <https://cyberleninka.ru/article/n/progesteron-i-beremennost>
15. Куликов А.В., Шифман Е.М., Спирин А.В. Острая печеночная патология в акушерстве. *Российский медицинский журнал*. 2014; 2: 37-44.
17. Сюндюкова Е.Г., Медведев Б.И., Сашенков С.Л., Смышляева Л.Г., Белик Д.С. Динамика клинико-лабораторных показателей крови при беременности, не осложненной преэклампсией. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура»*. 2013; 13(1): 84-9.
18. Дорофейков В.В., Борисова И.В., Тарасова М.А., Жесткова Н.В., Вавилова Т.В. Лабораторная диагностика лекарственно-индуцированных поражений печени при беременности. *Трансляционная медицина*. 2017; 4(3): 35-44. Doi: 10.18705/2311-4495-2017-4-3-35-44
19. Клименченко Н.И., Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г. Диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза беременных. Клинические рекомендации. *Акушерство и гинекология*. 2017; 1: 112-9. Doi: 10.18565/aig.2017.1.112-119
20. Еремина Е.Ю. Лекарственный гепатит у беременных. *Врач*. 2015; 8: 11-3.
21. Пальгова Л.К., Борисова И.В., Жесткова Н.В., Тарасова М.А. Применение эссенциальных фосфолипидов в лечении лекарственных поражений печени при беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017; 66(2): 14-23.
24. Кристофер Ф.С., Гертге Ф.М. Физиологические изменения, связанные с беременностью. *Update in Anaesthesia*. 1999.
29. Паличева Е.И., Артымук Д.А. Современный взгляд на механизмы формирования острой жировой дистрофии печени при беременности. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2018; 3(74): 4-11.
30. Надеев А.П., Жукова В.А., Травин М.А., Мозолева С.П. Патология печени и материнская смертность. *Архив патологии*. 2018; 80(2): 43-7. Doi: 10.17116/patol201880243-47

REFERENCES

1. Catalin S., Buhimschi C.S., Weiner C.P. Medications in pregnancy and lactation: Part 2. Drugs with minimal or unknown human teratogenic effect. *Obstet. Gynecol.* 2009; 113: 417-432. Doi: 10.1097/AOG.0b013e31818d686c
2. Yakushevskaya O.V. Modern approaches to the appointment of progesterone in the practice of an obstetrician-gynecologist. *Effektivnaya farmakoterapiya. Ginekologiya*. 2012; 14(4): 12-7. (in Russian)
3. Carobene A., Braga F., Roraas T., Sandberg S., Bartlett W.A. A systematic review of data on biological variation for alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and γ -glutamyl transferase. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013; 51(10): 1997-2007. Doi: 10.1515/cclm-2013-0096
4. Liu J., Ghaziani T.T., Wolf J.L. Acute fatty liver disease of pregnancy: updates in pathogenesis, diagnosis, and management. *Am. J. Gastroenterol.* 2017; 112(6): 838-46. Doi: 10.1038/ajg.2017.54
5. Repina M.A., Zaytseva M.A. The influence of progestogens on late pregnancy complications risk. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2016; 8(2): 54-59. (in Russian)
6. Abu-Hayyeh S., Ovadia C., Lieu T., Jensen D.D., Chambers J., Dixon P.H. et al. Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatology*. 2016; 63(4): 1287-98. Doi: 10.1002/hep.28265
7. Repina M.A. Progesterone and Pregnancy. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2010; 60(3): 130-5. (in Russian)
8. Tran T.T., Ahn J., Reau N.S. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am. J. Gastroenterol.* 2016; 111(2): 176-94. Doi: 10.1038/ajg.2015.430
9. Kelly C., Pericleous M. Pregnancy-associated liver disease: a curriculum-based review. *Frontline Gastroenterol.* 2018; 9(3): 170-4. Doi: 10.1136/flgastro-2017-100924
10. Murali A.R., Devarbavi H., Venkatachala P.R., Singh R., Sheth K.A. Factors that predict 1-month mortality in patients with pregnancy-specific liver disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014; 12(1): 109-13. Doi: 10.1016/j.cgh.2013.06.018

11. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J. Hepatol.* 2016; 64(4): 933-45. Doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.030
12. Hay J.E. Liver disease in pregnancy. *Hepatology.* 2008; 47(3): 1067-1076. Doi: 10.1002/hep.22130
13. Hepburn I.S., Schade R.R. Pregnancy-associated liver disorders. *Dig. Dis. Sci.* 2008; 53(9): 2334-2358. Doi: 10.1007/s10620-007-0167-9
14. Joshi D., James A., Quaglia A., Westbrook R.H., Heneghan M.A. Liver disease in pregnancy. *Lancet.* 2010; 375(9714): 594-605. Doi: 10.1016/S0140-6736(09)61495-1
15. Kulikov A.V., Shifman Ye.M., Spirin A.V. Acute hepatic pathology in obstetrics. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* 2014; 2: 37-44. (in Russian)
16. Bora M., Hazarika A., Pathak B. Evaluation of liver function tests in different trimesters of normal pregnancy. *Ind. J. Basic Appl. Med. Res.* 2016; 5(2): 360-9.
17. Syundukova E.G., Medvedev B.I., Sashenkov S.L., Smyshlyayeva L.G., Belik D.S. The dynamic of clinical-laboratory indices of blood during pregnancy not complicated with preeclampsia. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya «Obrazovaniye, zdravookhraneniye, fizicheskaya kul'tura».* 2013; 13(1): 84-9. (in Russian)
18. Dorofeykov V.V., Borisova I.V., Tarasova M.A., Zhestkova N.V., Vavilova T.V. Laboratory diagnosis of drug-induced liver damage in pregnancy. *Translyatsionnaya meditsina.* 2017; 4(3): 35-44. (in Russian) Doi: 10.18705/2311-4495-2017-4-3-35-44
19. Klimenchenko N.I., Hodzhaeva Z.S., Shmakov R.G. Diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Clinical recommendations. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2017; 1: 112-119. (in Russian) Doi: 10.18565/aig.2017.1.112-119
20. Eremina E.Ju. Medicinal Hepatitis in Pregnant Women. *Vrach.* 2015; 8: 11-3. (in Russian)
21. Borisova I.V., Palgova L.K., Tarasova M.A., Zhestkova N.V. Essential phospholipids use in the treatment of druginduced liver injury in pregnant women. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney.* 2017; 66(2): 14-23. (in Russian)
22. Lee N.M., Brady C.W. Liver disease in pregnancy. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15(8): 897-906. Doi: 10.3748/wjg.15.897
23. Mackillop L., Williamson C. Liver disease in pregnancy. *Postgrad. Med. J.* 2010; 86(1013): 160-4. Doi: 10.1136/pgmj.2009.089631
24. Kristofer F.S., Gert'ye F.M. Physiological changes associated with pregnancy. *Update in Anaesthesia.* 1999.
25. Westbrook R.H., Yeoman A.D., Joshi D., Heaton N.D., Quaglia A., O'Grady J.G. et al. Outcomes of severe pregnancy-related liver disease: refining the role of transplantation. *Am. J. Transplant.* 2010; 10(11): 2520-6. Doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03301.x
26. Cho G.J., Kim H.Y., Park J.H., Ahn K.H., Hong S.C., Oh M.J. et al. Prepregnancy liver enzyme levels and risk of preeclampsia in a subsequent pregnancy: A population-based cohort study. *Liver Int.* 2018; 38(5): 949-54. Doi: 10.1111/liv.13617
27. Hagström H., Höijer J., Ludvigsson J.F., Bottai M., Ekblom A., Hultcrantz R. et al. Adverse outcomes of pregnancy in women with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2016; 36(2): 268-74. Doi: 10.1111/liv.12902
28. Zhou D.X., Bian X.Y., Cheng X.Y., Xu P., Zhang Y.F., Zhong J.X. et al. Late gestational liver dysfunction and its impact on pregnancy outcomes. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2016; 43(3): 417-21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27328504>
29. Palicheva E.I., Artyuk D.A. Mechanisms of acute fatty liver pregnancy: an up-date. *Mat' i ditya v Kuzbasse.* 2018; 3(74): 4-11. (in Russian)
30. Nadeev A.P., Zhukova V.A., Travin M.A., Mozoleva S.P. Liver disease and maternal mortality. *Arkhiv patologii.* 2018; 80(2): 43-7. (in Russian) Doi: 10.17116/patol201880243-47
31. Cardoso F.S., Marcelino P., Bagulho L., Karvellas C.J. Acute liver failure: An up-to-date approach. *J. Crit. Care.* 2017; 39: 25-30. Doi: 10.1016/j.jccr.2017.01.003
32. Vierling J.M., Stribling R.J. Liver disease: reproductive considerations: summary. Clinical Updates in Womens Health Care. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet. Gynecol.* 2017; 129(1): 236. Doi: 10.1097/AOG.0000000000001858
33. Gao Q., Qu X., Chen X., Zhang J., Liu F., Tian S. et al. Outcomes and risk factors of patients with acute fatty liver of pregnancy: a multicentre retrospective study. *Singapore Med. J.* 2018; 59(8): 425-30. Doi: 10.11622/smedj.2018001
34. Kanninen T.T., Moretti M.L., Lakhi N.A. Autoimmune progesterone dermatitis following vaginal progesterone exposure in pregnancy. *Obstet. Med.* 2019; 12(2): 100-2. Doi: 10.1177/1753495X18771255