

© Т.М. Игнатова, 2009
УДК 616.36:618.3

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ У БЕРЕМЕННЫХ

Т.М. Игнатова

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова
Институт ревматологии РАМН

При физиологической беременности наблюдается ряд изменений, главным образом лабораторных показателей, которые необходимо учитывать при оценке патологических состояний печени. Большая часть изменений (появление «сосудистых звездочек» на коже, повышение содержания желчных кислот, холестерина, триглицеридов в сыворотке крови, повышение концентрации коагуляционных факторов) обусловлена влиянием повышенных уровней эстрогенов и прогестерона, некоторые (2-4-кратное повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) – синтезом в плаценте. Кроме того, увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) и простой эффект разведения обуславливают снижение уровней общего белка и альбумина. Все перечисленные отклонения имеют наибольшую выраженность в III триместре беременности. Уровни билирубина, γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), сывороточных аминотрансфераз (АСТ, АЛТ) и γ -глобулинов в норме не повышаются. Специфических гистологических изменений в печени не выявляется. Нормализация измененных показателей происходит в первые 4-6 недель после родов [5].

Заболевания печени, наблюдающиеся во время беременности, принято делить на три основные группы (табл.) [5, 8].

I. Поражения печени, связанные с беременностью

Поражение печени при чрезмерной рвоте беременных. Чрезмерная рвота беременных встречается с частотой от 0,3% до 2%. Она развивается, как правило, между 4-й и 10-й неделями и прекращается до 20-й недели беременности. Состояние приводит к обезвоживанию, электролитным нарушениям, снижению массы

тела, катаболизму белка. У 50-60% могут возникать транзиторные функциональные изменения печени: небольшое повышение уровня билирубина, АСТ, АЛТ, ЩФ, снижение уровня альбумина в сыворотке крови с быстрой нормализацией этих показателей после прекращения рвоты и восстановления питания. Редко наблюдается значительное повышение активности АСТ и АЛТ, что требует исключения острого вирусного (ОВГ) или лекарственного гепатита, обострения предшествовавшего беременности латентно протекавшего хронического заболевания печени (ХЗП). Специфические гистологические изменения в печени отсутствуют. Состояние не требует прерывания беременности [5, 8, 12].

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) относительно редкое (от 1/1000 до 1/10000 родов) состояние, которое, тем не менее, является второй по частоте (после ОВГ) причиной желтухи у беременных, обуславливая до 20-25% случаев ее развития. В основе ВХБ лежит генетическая предрасположенность к необычной холестатической реакции на продуцируемые во время беременности эстрогены и прогестероны. Получены доказательства роли полиморфизма генов, кодирующих белки-транспортёры компонентов желчи или их ядерные регуляторные белки, в развитии ВХБ. Нередко имеется семейный анамнез – наличие кожного зуда во время беременностей у матери, сестер [8, 12].

Основное клиническое проявление – кожный зуд, который появляется, как правило, в III триместре (в 10% случаев – в I и в 25% – во II триместрах беременности), нарастает к концу беременности и исчезает в первые двое суток после родов. Может рецидивировать при повторных беременностях и приеме гормональных контрацептивов. Кожный зуд опережает появление неинтенсивной (до 5-кратного повышения уровня билирубина) желтухи, которая развивается лишь у 20% больных, сопровождается потемнением мочи, осветлением кала. Общее состояние больных не страдает. Характерно повышение уровней ЩФ (7-10-кратное) при небольшом нарастании

Заболевания печени у беременных

I.	Поражения печени, связанные с беременностью - Поражение печени при чрезмерной рвоте беременных - Внутривнутрипеченочный холестаз беременных - Острая жировая печень беременных - Поражение печени при преэклампсии, эклампсии - HELLP-синдром
II.	Острые заболевания печени, не связанные (сочетающиеся) с беременностью - Острый гепатит различной этиологии (вирусной, лекарственной, токсической) - Острый холестаз, обусловленный билиарной обструкцией - Синдром Бадда-Киари
III.	Хронические заболевания печени, предшествовавшие беременности - Хронический гепатит и цирроз печени различной этиологии (вирусной, лекарственной, токсической, наследственной, аутоиммунной и др.) - Семейные негемолитические гипербилирубинемии - Опухоли печени - Внепеченочная портальная гипертензия (тромбоз воротной вены) - Состояние после трансплантации печени - Другие

активности АСТ/АЛТ (<300 Е/л) и ГГТП. Наиболее чувствительным тестом является определение уровня желчных кислот в сыворотке крови. Он повышается в 10-25 раз с изменением соотношения холевая/хенодеоксихолевая кислота (4:1) по сравнению с наблюдающимся в норме (<1,5:1). Гистологически обнаруживают холестаз без гепатоцеллюлярных некрозов и признаков воспаления. Прогноз для беременных благоприятный. Повышен риск образования камней в желчном пузыре. ВХБ утяжеляет прогноз для плода: увеличивается частота преждевременных родов и мертворождений [8, 12].

Дифференциальный диагноз проводится с обтурационной желтухой, холестатической формой ОВГ, лекарственным гепатитом, первичным билиарным циррозом (ПБЦ) и первичным склерозирующим холангитом (ПСХ). Наибольшие сложности представляет дифференциальный диагноз ВХБ с дебютом латентно протекавшего ПБЦ или ПСХ. Нередко заболевание может быть распознано только после родов на основании сохраняющихся клинических и лабораторных признаков холестаза и результатов гистологического исследования печени. Проведение биопсии печени во время беременности, как правило, не требуется, так как не влияет на тактику ведения. Она направлена на уменьшение проявлений холестаза, предотвращение преждевременных родов и внутриутробной гибели плода [12].

При ВХБ доказан положительный клинический и биохимический эффект препаратов урсодехоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 1,5-2,0 г в сутки. Её применение безопасно для плода и существенно снижает общий уровень желчных кислот в сыворотке крови, а также в пуповинной крови, амниотической жидкости и молозиве. Применение УДХК не только облегчает кожный

зуд и улучшает состояние матери, но и существенно улучшает прогноз для плода, уменьшая частоту преждевременных родов и мертворождений [21].

Поражение печени при преэклампсии, эклампсии. При тяжелом течении гестозов (преэклампсии, эклампсии) наблюдается поражение печени, причина которого – микроангиопатия как часть генерализованных сосудистых нарушений. Спазм артериол и повреждение эндотелия сосудов с отложениями в них фибрина, тромбоцитов приводит к ишемии, некрозу гепатоцитов и кровоизлияниям в паренхиму печени. Признаки поражения печени появляются в конце второго – третьем триместрах беременности на фоне развернутой клинической картины гестоза. Часто наблюдаются только лабораторные изменения (повышение ЩФ, АСТ/АЛТ, небольшая тромбоцитопения) [5, 8, 12].

HELLP-синдром – редкое (0,1-0,6% беременностей) осложнение, которое рассматривают как вариант течения преэклампсии. Наблюдается в 4-12% случаев ее развития. Характеризуется внутрисосудистым гемолизом (микроангиопатическая гемолитическая анемия) - Haemolysis (H), повышением уровней печеночных ферментов - Elevated Liver enzymes (EL), тромбоцитопенией - Low Platelet count (LP). Развивается, как правило, в сроки от 27 до 36 недель беременности, у 25-30% - в первые 2 суток после родов. Клинически состояние проявляется болевым абдоминальным синдромом (у 65-90% больных), тошнотой и рвотой (у 50% больных), желтухой, осложнениями ДВС-синдрома, острой почечной недостаточностью, отеком легких. У части больных артериальная гипертензия может отсутствовать. Состояние может сочетаться с острой жировой печенью беременных, что доказано морфологи-

чески: помимо характерных для HELLP-синдрома фибриновых тромбов в синусоидах, центридолевых некрозов и геморрагий, нередко выявляется мелкокапельное ожирение гепатоцитов. Редким и очень тяжелым осложнением поражения печени является образование подкапсульных гематом с разрывом печени, развитием внутрибрюшного кровотечения [5, 6, 8, 12].

Материнская смертность при HELLP-синдроме составляет 1-5%, перинатальная детская смертность (обусловлена преждевременной отслойкой плаценты, внутриутробной гипоксией, недоношенностью) – от 7 % до 23%.

Основным методом лечения является срочное родоразрешение, после которого симптомы заболевания регрессируют, а поражение печени полностью обратимо. Редко наблюдается сохранение или усиление симптомов в первые двое суток после родов, что требует тщательного наблюдения, коррекции коагулопатии, проведения сеансов плазмафереза, гемодиализа [5, 6, 12].

Острая жировая печень (ОЖП) беременных, или синдром Шихана, – редкое (от 1/7000 до 1/15000 родов) тяжелое осложнение беременности. Этиология окончательно не установлена. К развитию ОЖП предрасполагают первая и многоплодная беременность, мужской пол плода, развитие преэклампсии, применение некоторых лекарственных препаратов.

В патогенезе ОЖП беременных основное значение принадлежит нарушению процесса β -окисления желчных кислот в митохондриях, в связи с чем ОЖП беременных относят к группе митохондриальных цитопатий, в которую входят синдром Рейе, токсические реакции на некоторые лекарства (вальпроат натрия, аналоги нуклеозидов, тетрациклин). В основе повреждения печени при этих заболеваниях лежит развитие тяжелого микровезикулярного стеатогепатита. Наблюдения ОЖП беременных ассоциированы с выявлением генетически обусловленного дефицита 3-гидроксиацил-Коэнзима А дегидрогеназы жирных кислот с длинной цепью (LCHAD). В норме гетерозиготное носительство дефектного гена у матери не приводит к нарушению α -окисления желчных кислот. Однако если у нее развивается гомозиготный по дефектному гену плод, то на протяжении беременности происходит поступление токсичных жирных кислот с длинной цепью через плаценту в организм матери и их критическое накопление к концу беременности, что ведет к повреждению митохондрий гепатоцитов и поражению печени. В патогенезе ОЖП обсуждается также влияние внутренних (преэклампсия, при которой может наблюдаться повышенное поступление жирных кислот в печень) и внешних (прием препаратов, нарушающих β -окисление желчных кислот, богатая жирами диета) факторов [10].

ОЖП развивается, как правило, в сроки от 30 до 38 недель. Характерно начало с неспецифических симптомов: рвоты (~80%), болей в правом подреберье или эпигастрии (~60%), изжоги, головной боли, полидипсии. Через 1-2 недели развиваются желтуха, лихорадка, быстро про-

грессирующая печеночная недостаточность, нарушения свертывания крови (ДВС-синдром), острая почечная недостаточность. Выявляются лейкоцитоз до $20-30 \times 10^9$, значительное повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, тяжелая гипогликемия, снижение показателей белково-синтетической функции печени, умеренное повышение уровней билирубина, АСТ, АЛТ. Состояние часто сочетается с преэклампсией, может сочетаться с HELLP-синдромом. Состояние характеризуется высокой смертностью для матери (до 20%) и плода (более 20%). Заболевание может прогрессировать в течение 1-2 дней после родов, затем состояние улучшается [6, 8, 10, 12].

Специфической терапии не разработано. Как и при HELLP-синдроме, показано немедленное родоразрешение (предпочтительнее кесарево сечение). Проводят коррекцию коагулопатии, гипогликемии и лечение эзофагита, который является наиболее частым источником кровотечений. При прогрессировании состояния после родов могут возникнуть показания к трансплантации печени.

Основными причинами гибели плода являются наличие несовместимых с жизнью генетических дефектов метаболизма жирных кислот, а также развитие гипоксии и асфиксии. Рекомендуется генетическое обследование всех новорожденных от матерей с клинической картиной ОЖП для раннего выявления дефицита LCHAD у детей и его диетической коррекции. Рецидивы ОЖП при повторных беременностях наблюдаются редко [6, 10, 12].

2. Заболевания печени, не связанные (сочетающиеся) с беременностью

Большинство из острых заболеваний печени с одинаковой частотой встречается у беременных и небеременных, однако беременность может предрасполагать к развитию или более тяжелому течению некоторых из них (например, холелитиаз, синдром Бадда-Киари, острый гепатит, обусловленный вирусом простого герпеса, вирусом гепатита E) [5, 6, 8].

Острый вирусный гепатит (ОВГ) может развиваться в любом сроке беременности. Обуславливает 40-50% случаев желтухи у беременных. В экономически развитых странах частота ОВГ, обусловленных вирусами A, B и C и D (HAV, HBV, HCV, HDV), а также их клиническое течение не отличаются от таковых у небеременных. Признаки холестаза могут быть более выражены. Опасность для матери и плода представляют фульминантные формы ОВГ. ОВГ у беременных не ведет к увеличению частоты врожденных уродств. При развитии ОВГ в конце беременности имеется риск инфицирования ребенка.

Прерывание беременности и роды утяжеляют течение ОВГ, поэтому тактика ведения направлена на предупреждение преждевременных родов. Проводится специфическая профилактика инфицирования ребенка HAV, HBV (введение специфического иммуноглобулина и вакцины). Введение беременным с профилактической це-

лю вакцины против гепатита А, специфического иммуноглобулина против гепатита А и В безопасны [5, 7].

ОВГ, обусловленный вирусом гепатита Е (в России встречается спорадически), характеризуется у беременных более тяжелым (нередко фульминантным) течением и более высокой смертностью (15-20%), чем в популяции (2-5%), более высоким риском самопроизвольных абортов и мертворождений, высокой частотой перинатального инфицирования ребенка. Специфическое лечение и профилактика не разработаны [5, 6].

У беременных с более высокой частотой, чем в популяции, наблюдается **острый гепатит, обусловленный вирусом простого герпеса**. Заболевание характеризуется лихорадкой, герпетическими высыпаниями на слизистых полости рта или гениталий, болями в правом подреберье, отсутствием желтухи при очень высоком уровне активности АСТ/АЛТ. Без лечения протекает тяжело и характеризуется высокой смертностью. Противовирусное лечение (ацикловир) эффективно и приводит к значительному снижению материнской смертности [6].

Острый лекарственный гепатит. Препараты, вызывающие лекарственный гепатит, и клиническое течение лекарственного гепатита - те же, что и у небеременных. Возможна большая выраженность холестатической реакции. Описаны тяжелые поражения печени, связанные с применением хлорпромазина по поводу чрезмерной рвоты беременных, тетрациклина и производных нитрофурана по поводу пиелонефрита. Применение препаратов, токсическое действие которых сказывается на митохондриях (вальпроат натрия, тетрациклины, аналоги нуклеозидов), может провоцировать развитие ОЖП беременных [12].

Желчнокаменная болезнь, механическая желтуха. Во время беременности увеличиваются литогенные свойства желчи, нарушается опорожнение желчного пузыря, что предрасполагает к образованию камней. Клинические проявления, а также тактика ведения - такие же, как у небеременных [5, 12].

Синдром Бадда-Киари (острый тромбоз печеночных вен) является очень редким, но крайне тяжелым по прогнозу осложнением. Свойственная беременности гиперкоагуляция является фактором, провоцирующим развитие синдрома Бадда-Киари у женщин с предшествующей тромбофилией различного генеза. Тромбоз развивается, как правило, в послеродовом периоде и проявляется болевым абдоминальным синдромом, гепатомегалией, резистентным к диуретикам асцитом, умеренным повышением билирубина, ЩФ, АСТ/АЛТ. Диагноз и лечебные мероприятия при синдроме Бадда-Киари у беременных остаются в рамках общепринятых [5, 6, 8].

3. Хронические заболевания печени у беременных

Беременности может предшествовать любое из известных диффузных ХЗП или очаговых поражений печени. Наличие ХЗП различной этиоло-

гии на стадии гепатита, а также компенсированного цирроза печени без признаков портальной гипертензии не представляет значимого риска для матери и не является противопоказанием к вынашиванию беременности. Особенно важна своевременная диагностика и лечение ХЗП у женщин детородного возраста до наступления беременности, поскольку наличие активности печеночного процесса и выраженного холестаза являются факторами риска развития обострения заболевания в связи с беременностью, недонашивания беременности, неблагоприятных исходов для плода [2, 5, 17].

Хронический вирусный гепатит (ХВГ) - наиболее часто встречающееся ХЗП у беременных. Беременность у больных ХВГ не оказывает неблагоприятного влияния на течение и прогноз заболевания печени. Уровень АЛТ обычно снижается или даже приходит к норме во втором и третьем триместрах беременности. В то же время уровень виремии, как правило, повышается к концу беременности [3, 7]. Проведение противовирусной терапии не рекомендуется во время беременности и грудного вскармливания в связи с риском отрицательного влияния на плод и новорожденного [9, 14, 15].

Основной проблемой, связанной с наличием активной вирусной инфекции у матери (как острой, так и хронической), является риск перинатального инфицирования ребенка HBV и HCV. Риск инфицирования ребенка при наличии у матери HBeAg-положительной HBV-инфекции составляет 80-90%, а риск развития хронической инфекции - 90%. В отсутствие HBeAg риск инфицирования значительно ниже - 2-15%, а хроническая инфекция у инфицированных детей развивается редко. От матерей, инфицированных HBV и HDV, инфицирование HDV в перинатальном периоде возможно вместе с HBV, однако роль перинатального пути передачи для HDV крайне мала. Инфицирование ребенка происходит преимущественно интранатально, то есть во время родов. У 5-15% новорожденных от матерей с HBeAg-положительной инфекцией инфицирование происходит в пренатальном периоде (внутриутробно) [5, 7].

Эффективность специфической пассивно-активной иммунопрофилактики (вакцина против гепатита В и специфический иммуноглобулин) превышает 90%. При этом она существенно варьирует в различных регионах и зависит от частоты выявления HBeAg. Неэффективность иммунопрофилактики у 10-20% новорожденных от матерей носительниц HBeAg обусловлена, главным образом, внутриутробным инфицированием [7]. Показана эффективность и безопасность применения ламивудина в III триместре беременности для снижения риска перинатального инфицирования от HBeAg-положительных матерей с высоким уровнем виремии [18].

При HCV-инфекции риск перинатального инфицирования не превышает 5%. Инфицирование, как и при HBV-инфекции, преимущественно интранатальное. Частота и значение внутриутробно-

го инфицирования HCV до настоящего времени не определены. Специфическая профилактика перинатальной инфекции HCV не разработана. У большинства (80%) инфицированных при рождении детей развивается хроническая HCV-инфекция. Для снижения заболеваемости гепатитом С у детей наиболее целесообразным является скрининговое обследование молодых женщин на наличие HCV-инфекции и проведение противовирусной терапии до планирования беременности [1, 3, 14, 20].

До настоящего времени не было получено веских оснований для рекомендации кесарева сечения с целью уменьшения риска инфицирования ребенка как HBV, так и HCV, однако разноречивость результатов имеющихся исследований обуславливает необходимость дальнейшего изучения и уточнения рекомендаций [7, 14, 19, 20]. Наличие факторов высокого риска интранатального инфицирования (высокий уровень HCV- или HBV-виремии, наличие многоплодной беременности и др.) должны учитываться при обсуждении способа родоразрешения. HBV- и/или HCV инфекция у матери не рассматривается в качестве противопоказания к грудному вскармливанию новорожденного [3, 7, 14, 20].

Беременность, нередко повторная, часто наблюдается у больных **аутоиммунным гепатитом**, в том числе на стадии цирроза печени. Обострения заболевания во время беременности крайне редки. Активность заболевания, как правило, снижается во время беременности, что позволяет уменьшать дозы иммуносупрессивной терапии. Наблюдение и адекватная терапия обуславливают благоприятное течение и исходы беременности. Обострения часты (около 80%) после родов, в связи с чем тщательное наблюдение и коррекция иммуносупрессивной терапии необходимы в послеродовом периоде. Применение глюкокортикостероидов (ГКС) считается безопасным во время беременности и лактации, однако существует риск рождения детей с незаращением твердого неба (в 3,4 раза выше, чем в популяции) при применении ГКС (особенно в высоких дозах) в I триместре беременности. Безопасность применения в I триместре азатиоприна окончательно не определена (не исключается повышение риска развития врожденных пороков сердца), в связи с чем азатиоприн по возможности должен быть отменен во время беременности [2, 5, 12, 13].

Течение **первичного билиарного цирроза и первичного склерозирующего холангита** во время беременности характеризуется нарастанием признаков холестаза, как правило, во II-III триместрах беременности, иногда после родов. Нередко наблюдается манифестация этих заболеваний кожным зудом во время беременности, что требует дифференциального диагноза с ВХБ. Несмотря на относительную редкость ПБЦ и ПСХ, о возможном их наличии следует думать во всех случаях развития холестаза у беременных. Нарастание признаков холестаза приводит к увеличению риска недонашивания плода, мертворож-

дений, что обосновывает применение во время беременности (по крайней мере, во II-III триместрах) УДХК как основного патогенетического средства при этих заболеваниях. Наблюдений применения препарата на протяжении I триместра беременности недостаточно, чтобы делать выводы о полной его безопасности [5, 12].

Болезнь Вильсона-Коновалова (гепатоцеребральная дистрофия) - редкое генетически обусловленное заболевание с преимущественным поражением печени и центральной нервной системы, в основе которого лежит избыточное накопление меди. Заболевание развивается в молодом возрасте и сопровождается бесплодием, самопроизвольными абортами. Своевременная медьэлиминирующая терапия (препараты D-пенициллина, цинка) болезни Вильсона-Коновалова приводит к восстановлению функции печени и репродуктивной функции. Медьэлиминирующая терапия должна быть продолжена во время беременности, доза может быть снижена в III триместре беременности. Предполагается, что препараты цинка более безопасны для плода [2, 12].

Портальная гипертензия у больных циррозом печени. Наличие выраженной портальной гипертензии создает повышенный риск развития кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП), который достигает 25%. Кровотечения возникают чаще во II или начале III триместра беременности, что связывают с максимальным в этот период нарастанием ОЦК [16, 17]. В то же время в исследовании, проведенном в России, показано, что кровотечения из ВРВП наиболее часто развивались в раннем послеродовом периоде (в первые 2 недели) [4]. Наблюдения развития кровотечения из ВРВП в период родов крайне редки, в связи с чем преобладает мнение, что роды через естественные родовые пути не увеличивают риска кровотечения. Тактика ведения беременных с кровотечением – в рамках общепринятой. Материнская смертность достигает 50% [5, 16, 17].

Тщательная оценка риска в связи с возможной беременностью у больных циррозом и при необходимости хирургическая коррекция портальной гипертензии или трансплантация печени должны проводиться до наступления беременности. Беременным, имеющим высокий риск кровотечения (ВРВП >2 степени, особенно при наличии воспалительных и трофических изменений слизистой пищевода), а также имеющим признаки печеночно-клеточной недостаточности, развития гепатоцеллюлярной карциномы, рекомендуется прерывание беременности на ранних ее сроках (до 12 недель) [3, 4, 5, 16, 17].

Заключение. Во время беременности наблюдается целый ряд заболеваний печени – связанных с беременностью или сочетающихся с ней. Своевременная диагностика поражения печени и тщательная оценка степени риска для матери и плода в каждом конкретном случае необходимы для выбора правильной тактики ведения и лечения.

Литература

1. Ершова, О.Н. Характеристика активности перинатальной передачи вируса гепатита С / О.Н. Ершова, И.В. Шахгильдян, С.Н. Кузин [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. – №1. – С. 39-41.
2. Игнатова, Т.М. Хронические заболевания печени у беременных / Т.М. Игнатова // Тер. арх. – 2002. – №7(10). – С. 55-59.
3. Игнатова, Т.М. Хронический гепатит С и беременность / Т.М. Игнатова // Клиническая гепатология. – 2008. – №4 (1). – С. 3-9.
4. Рогачкова, Е.В. Факторы риска кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка у женщин с портальной гипертензией и беременностью / Е.В. Рогачкова, А.К. Ерамишанцев // Гепатология. – 2004. – №1. – С. 14-19.
5. Benjaminov, F.S. Liver disease in pregnancy / F.S. Benjaminov, J. Heathcote // Am. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99. – P. 2479-2488.
6. Cappell, M.S. Hepatic disorders affected by pregnancy: medical and obstetric management / M.S. Cappell // Med. Clin. North Am. – 2008. – Vol.92(4). – P. 739-760.
7. Gambarin-Gelwan, M. Hepatitis B in pregnancy / M. Gambarin-Gelwan // Clin. Liver Dis. – 2007. – Vol. 11. – P. 945-963.
8. Hay, J.E. Liver disease in pregnancy / J.E. Hay // Hepatology. – 2008. – Vol. 47(3). – P. 1067-1076.
9. Hiratsuka, M. Administration of interferon-alpha during pregnancy: effects on fetus / M. Hiratsuka, H. Minakami, S. Kochizuka, I. Sato // J. Perinat. Med. – 2000. – Vol. 28. – P. 372-376.
10. Ibdah, J.A. Acute fatty liver of pregnancy: an update on pathogenesis and clinical implications / J.A. Ibdah // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol.12(46). – P. 7397-7404.
11. Jonas, M.M. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue / M.M. Jonas // Liver Intern. – 2009. – Vol. 29 (s1). – P. 133-139.
12. Lee, N.M. Liver disease in pregnancy / N.M. Lee, C.W. Brady // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol.15(8). – P. 897-906.
13. Park-Wyllie, L. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies / L. Park-Wyllie, P. Mazzotta, A. Pastuszak [et al.] // Teratology. – 2000. – Vol.62. – P. 385-392.
14. Pembrey, L. The management of HCV infected pregnant women and their children / L. Pembrey, M.L. Newel, P.A. Tovo, the EPHN Collaborators // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 43. – P. 515-525.
15. Roberts, S.S. Assessing ribavirin exposure during pregnancy: the ribavirin pregnancy registry / S.S. Roberts // Gastroenterol. Nurs. – 2008. – Vol. 31(6). – P. 413-417.
16. Russel, M.A. Cirrhosis and portal hypertension in pregnancy / M.A. Russel, S.D. Craig // Semin. Perinatol. – 1998. – Vol. 22. – P. 156-165.
17. Tan, J. Pregnancy and cirrhosis / J. Tan, B. Surti, S. Saab // Liver transpl. – 2008. – Vol. 14(8). – P. 1081-1091.
18. Xu, W.M. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentral randomized double-blind, placebo-controlled study / W.M. Xu, Y.T. Cui, L. Wang [et al.] // J. Viral. Hepat. – 2009. – Vol. 16(2). – P. 94-103.
19. Yang, J. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus – a systematic review / J. Yang, X.M. Zeng, Y.L. Men, L.S. Zhao // Virol. J. – 2008. – Vol. 5. – P.100-112.
20. Zanetti, A.R. Hepatitis C in pregnancy and mother-to-infant transmission of HCV. Congenital and other related infectious disease of the newborn / A.R. Zanetti, E. Tanzi, A.E. Semprini // Isa K. Mushahwar (Editor). – 2007. – P. 153-171.
21. Zapata, R. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience / R. Zapata, L. Sandoval, J. Palma [et al.] // Liver Int. – 2005. – Vol. 25. – P. 548-554.