

Научный обзор

УДК 616.36-003.826

DOI: 10.17816/pmj41377-85

## НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И БЕРЕМЕННОСТЬ

**Т.П. Шевлюкова<sup>1</sup>, И.А. Булатова<sup>2\*</sup>**

<sup>1</sup>Тюменский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Российская Федерация

## NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND PREGNANCY

**T.P. Shevlyukova<sup>1</sup>, I.A. Bulatova<sup>2\*</sup>**

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University,

<sup>2</sup>E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

В обзоре рассмотрены вопросы эпидемиологии, факторов риска, патогенетических механизмов неалкогольной жировой болезни печени при беременности. Описано влияние стеатоза печени и ожирения на течение и исход беременности, перинатальное состояние матери и плода. При беременности происходят колебания гормонального спектра, увеличение массы тела, что может влиять на развитие и прогрессирование стеатоза печени.

Женщинам репродуктивного возраста с метаболическим синдромом, ожирением до планируемой беременности требуется тщательное обследование и при необходимости оптимизация метаболического здоровья. Беременным женщинам с патологией печени показан динамический контроль и профилактика прогрессирования заболевания и ассоциированных с ним акушерских осложнений.

**Ключевые слова.** Печень, беременность, неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение.

The issues of epidemiology, risk factors, and pathogenetic mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease during pregnancy are considered in the review. The impact of liver steatosis and obesity on the course and outcome of pregnancy, the perinatal state of the mother and fetus are described. Fluctuations in the hormonal spectrum, an increase in body weight, which can affect the development and progression of liver steatosis, occur during pregnancy. Women of reproductive age with metabolic syndrome, obesity require a thorough

© Шевлюкова Т.П., Булатова И.А., 2024

тел. +7 922 315 92 88

e-mail: bula.1977@mail.ru

[Шевлюкова Т.П. – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии Института материнства и детства; Булатова И.А. (\*контактное лицо) – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой нормальной физиологии, профессор кафедры факультетской терапии № 2, профессиональной патологии и клинической лабораторной диагностики].

© Shevlyukova T.P., Bulatova I.A., 2024

tel. +7 922 315 92 88

e-mail: bula.1977@mail.ru

[Shevlyukova T.P. – DSc (Medicine), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID: 0000-0002-7019-6630; Bulatova I.A. (\*contact person) – DSc (Medicine), Professor of the Department of Faculty Therapy № 2, Occupational Pathology and Clinical Laboratory Diagnostics, Head of the Department of Normal Physiology, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7802-4796>].

examination and, if it is necessary, optimization of metabolic health before planning pregnancy. Pregnant women with liver pathology need dynamic control and prevention of disease progression and associated obstetric complications.

**Keywords.** Liver, pregnancy, non-alcoholic fatty liver disease, obesity.

## ВВЕДЕНИЕ

Жировая дистрофия печени довольно распространена при беременности и возникает при двух совершенно разных состояниях: неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и острой жировой дистрофии печени во время беременности. Распространенность НАЖБП увеличивается с каждым годом и регистрируется у 10–20 % женщин фертильного возраста [1; 2], 10–15 % беременных женщин [3], что связано с пандемией ожирения и увеличением возраста беременных женщин, особенно в западных странах. Ожидается, что в ближайшие годы число беременных женщин с ожирением печени увеличится [4]. При беременности происходят колебания гормонального спектра, увеличение массы тела, что может влиять на развитие и прогрессирование стеатоза печени [5]. Также обсуждаются вопросы диагностики и принципов коррекции НАЖБП у беременных, особенностей ведения беременности, родов и послеродового периода у этих женщин.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА НАЖБП ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

В последнее время отмечается рост акушерской и перинатальной патологии, обусловленной гепатоцеллюлярной недостаточностью. Патология гепатобилиарной системы встречается у женщин в 4,7 раза чаще, чем у мужчин, что ведёт к увеличению числа беременных с заболеваниями печени [6; 7]. Патология печени регистрируется у 3–5 % беременных и характеризуется многообразием этиологических форм, которые

делятся на две основные группы: поражения печени, вызванные самой беременностью (при неукротимой рвоте беременных, внутрипеченочный холестаз беременных, острая жировая дистрофия печени беременных, поражения печени при преэклампсии, эклампсии и HELLP-синдром), и заболевания печени, не обусловленные непосредственно беременностью (острые заболевания, развившиеся во время беременности, и хронические заболевания, которые предшествовали беременности, в том числе НАЖБП) [8; 9]. За последние 10 лет отмечается тенденция к увеличению распространенности НАЖБП среди женщин [10], а также более резкий рост смертности, по сравнению с мужчинами [11].

НАЖБП ассоциировано с увеличением распространенности в популяции факторов риска, таких как метаболический синдром (МС), ожирение, сахарный диабет и дислипидемии [5]. У женщин МС развивается в 2,4 раза чаще, чем у мужчин [12], у женщин детородного возраста МС регистрируется в 7,6–15,7 % [13; 14], рост распространенности МС среди беременных женщин, по некоторым данным, за период с 1988 по 2015 г. составил с 3 до 42 % [15].

В последнее время проблема ожирения и избыточной массы тела, согласно данным ВОЗ, носит характер пандемии мировых масштабов. Ожидается, что к 2025 г. число страдающих ожирением в мире составит примерно 300 млн человек. Ожирение оказывает повреждающий эффект на каждый аспект репродуктивного здоровья, а во время беременности может иметь огромные последствия и повышает риск акушерских патологий, таких как гестационная гипертен-

зия, преэклампсия, гестационный диабет и преждевременные роды [16–18]. У одной из 5 женщин репродуктивного возраста ожирение имеет высокую социоэкономическую стоимость из-за повышенного риска материнских и неонатальных осложнений [19]. Установлено, что у беременных с ожирением гестационный сахарный диабет встречается достоверно чаще, независимо от типа жирового отложения. Висцеральный тип распределения жировой ткани ассоциируется с увеличением риска гестационного сахарного диабета у женщин с нормальной и избыточной массой тела [20; 21].

Дислипидемия регистрируется у 40–50 % населения и часто протекает бессимптомно [22]. Беременность изменяет липидные показатели уже с 12-й недели, вызывает физиологическую гиперлипидемию, которая может влиять на исход беременности [23]. По данным исследований, у всех беременных с ожирением в третьем триместре регистрируется дислипидемия с преобладанием атерогенной фракции липопротеидов и гипертриглицеридемия, у 12 % – гиперферментемия, у 52 % по данным УЗИ были выявлены признаки, характерные для стеатоза печени. При этом преждевременные и запоздалые роды достоверно чаще встречались в группе женщин с ожирением в сравнении с беременными с нормальным ИМТ [24]. Беременность изменяет липидные показатели с 12-й недели аменореи и вызывает физиологическую гиперлипидемию. Липидный профиль пациенток может влиять на акушерский исход. Существует повышенный риск гестационного диабета (33 %), преэклампсии (25 %) и гестационного холестаза [25–27].

Особенности МС затрудняют проведение ретроспективных исследований для определения вклада каждого метаболического фактора риска в развитие НАЖБП во время беременности. Необходимы проспек-

тивные исследования для выяснения связи между НАЖБП и специфическими для беременности признаками, а также оценки фактического влияния НАЖБП на исходы беременности [2].

### **ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ НАЖБП И БЕРЕМЕННОСТЬ**

Патогенез НАЖБП на сегодняшний день рассматривается как сложный многофакторный процесс комбинации дисфункции жировой ткани с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, инсулинорезистентностью, активации липолиза, дислипидемии, нарушений печеночного клиренса липидов, окислительного стресса, митохондриальной и эндотелиальной дисфункцией, нарушений кишечной микробиоты [2; 14; 28–33].

Данных о том, что беременность может провоцировать развитие НАЖБП, на сегодняшний день нет, но доказано, что в патогенезе стеатоза печени при беременности имеют значение дисбаланс эстрогенов, увеличение веса и инсулинорезистентность (ИР) вследствие самой беременности, а также как результат ожирения до и во время беременности. Уровни лептина и инсулина прямо коррелируют со сроком гестации [2; 34]. Установлено, что в основе ИР у беременных с ожирением лежат провоспалительные процессы, так как висцеральная жировая ткань синтезирует провоспалительные цитокины, что приводит к развитию системного воспаления, изменению эндокринной и иммунной функций [35–37].

Есть данные, что выработка провоспалительных цитокинов у беременных женщин с ожирением может увеличиваться в жировой ткани, крови, плаценте и слизистых, в том числе кишечника, в котором регистрируется рост числа условно-патогенных микроорганизмов. Кишечная мик-

робиота участвует в метаболизме всего организма, влияя на энергетический баланс, метаболизм глюкозы и низкокодифференцированное воспаление, связанное с ожирением и соединенными с ним метаболическими нарушениями [38]. Количество микроорганизмов увеличивается с первого по третий триместр беременности. Высокие концентрации бактериоидов связаны с чрезмерным увеличением веса во время беременности [39].

Описаны механизмы патогенеза инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе формирования плацентарной недостаточности и преэклампсии, тромбофилии, на фоне хронической воспалительной реакции у беременных с ожирением [37]. Установлено, что во время беременности может наступить клиническая манифестация ранее бессимптомно протекающей НАЖБП [27].

### **Влияние НАЖБП на течение и исход беременности**

Ожирение и НАЖБП могут оказывать влияние на течение беременности, родовой и послеродовой периоды. Регистрируются такие осложнения, как прерывание беременности, преэклампсия, преждевременные роды, кровотечения, присоединение инфекций и повышается риск врожденных аномалий и смерти плода [14; 41–44].

Крупный метаанализ с участием пациенток фертильного возраста показал ассоциацию стеатоза печени с риском развития, невынашивания беременности, преэклампсии и эклампсии, гестационной гипертензии и сахарного диабета, преждевременных родов, кровотечения в послеродовом периоде [45–48]. Есть данные, что НАЖБП взаимосвязана с увеличением риска дефицита массы плода при рождении и более частым выполнением операции кесарева сечения. При

этом риск развития преэклампсии и гестационного диабета является повышенным у беременных при НАЖБП даже в отсутствии ожирения или избыточной массы тела [48]. Также наблюдается рост случаев быстрого развития цирроза печени в исходе НАЖБП [49] и более высокий риск развития этой патологии у младенцев, рожденных от матерей с НАЖБП [50; 51].

Патофизиологические механизмы влияния НАЖБП на перинатальное состояние матери и плода до конца не ясны. Есть мнение, что ИР, ассоциированная с НАЖБП, активирует симпатoadреналовую и ренин-ангиотензин-альдостероновые системы, приводит к дисфункции эндотелия, что может способствовать развитию гипертензии [52]. Развитие преэклампсии при НАЖБП и ожирении связывают с дисбалансом гормонов жировой ткани [53–55].

### **Выводы**

Структурно-функциональные изменения печени оказывают влияние на течение беременности и требуют своевременной адекватной коррекции. Женщинам фертильного возраста с МС и ожирением до планируемой беременности требуется тщательное обследование и при необходимости оптимизация метаболического здоровья.

Беременным женщинам с НАЖБП показан динамический контроль и профилактика прогрессирования заболевания и ассоциированных с ним акушерских осложнений. В комплекс профилактических мероприятий следует включать рекомендации по предотвращению избыточной прибавки веса во время беременности (диета и физические нагрузки), а также гепатотропные средства по показаниям. Надлежащее консультирование и наблюдение за пациентками со стеатозом печени или с риском его развития во время беременности могут

иметь значительные преимущества для здоровья матери и ребенка.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. *Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73–84.
2. *Hershtan M., Mei R., Kushner T.* Implications of nonalcoholic fatty liver disease on pregnancy and maternal and child outcomes. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2019; 15: 221–228.
3. *Yki-Jarvinen H.* Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2: 901–10.
4. *Azzaroli F., Mazzella G., Marchesini G. et al.* Fatty liver in pregnancy: a narrative review of two distinct conditions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 14 (2): 127–135.
5. *Ливзан М.А., Сыровенко М.И., Кролевец Т.С.* Неалкогольная жировая болезнь печени и женское здоровье. *РМЖ. Медицинское обозрение* 2023; 7 (5): 310–317. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-9 / *Livzan M.A., Syrovenko M.I., Krolevets T.S.* Non-alcoholic fatty liver disease and women's health. breast cancer. *Medical Review* 2023; 7 (5): 310–317. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-5-9 (in Russian).
6. *Новрузова Д.Р., Соснова Е.А.* Особенности состояния гепатобилиарной системы при физиологическом течении беременности и на фоне приема лекарственных препаратов. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева* 2018; 2 (5): 60–64. DOI: 10.18821/2313-8726-2018-5-2-60-64 / *Novruzova D.R., Sosnova E.A.* Features of the state of the hepatobiliary system during the physiological course of pregnancy and against the background of taking medications. *V.F. Snegirev Archive of Obstetrics and Gynecology* 2018; 2 (5): 60–64. DOI: 10.18821/2313-8726-2018-5-2-60-64 (in Russian).
7. *Allen A.M., Kim W.R., Larson J.J. et al.* The epidemiology of liver diseases unique to pregnancy in a US Community: a population-based study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 14 (2): 287–94.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.08.022.
8. *Григоренко Е.И., Максимова Е.В., Кляритская И.Л.* Заболевания печени у беременных. *КТЖ* 2020; 2: 21–31 / *Grigorenko E.I., Maksimova E.V., Klaritskaya I.L.* Liver diseases in pregnant women. *KTZ* 2020; 2: 21–31 (in Russian).
9. *Пальгова Л.К., Мозговая Е.В., Жесткова Н.В. и соавт.* Болезни печени и беременность. Анализ актуальных клинических рекомендаций и собственный опыт. Часть первая. Болезни печени, связанные с беременностью. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2018; 151 (3): 105–114 / *Palgova L.K., Mozgovaya E.V., Zbestkova N.V. et al.* Liver disease and pregnancy. Analysis of current clinical recommendations and own experience. Part one. Liver diseases associated with pregnancy. *Experimental and Clinical Gastroenterology* 2018; 151 (3): 105–114 (in Russian).
10. *Arshad T., Golabi P., Paik J. et al.* Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the female population. *Hepatology Commun.* 2019; 3 (1): 74–83. DOI: 10.1002/hep4.1285
11. *Paik J.M., Henry L., De Avila L. et al.* Mortality related to nonalcoholic fatty liver disease is increasing in the United States. *Hepatology Commun.* 2019; 3 (11): 1459–1471. DOI: 10.1002/hep4.1419
12. *Lee C., Tsenkova V.K., Boylan J.M. et al.* Gender differences in the pathways from childhood disadvantage to metabolic syndrome in adulthood: An examination of health lifestyles. *SSM Popul Health.* 2018; 4: 216–224.
13. *Szostak-Węgierek D., Waśkiewicz A., Piotrowski W. et al.* Metabolic syndrome and its

components in Polish women of childbearing age: a nationwide study [published correction appears in *BMC Public Health*. 2017; 18 (1): 15.

14. *Иванюк Е.С., Саликова С.П., Иванюк Г.Ю.* Метаболический синдром и беременность. Есть ли гастроэнтерологический след? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2020; 183 (11): 74–79. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-74-79 / *Ivanyuk E.S., Salikova S.P., Ivanyuk G.Y.* Metabolic syndrome and pregnancy. Is there a gastroenterological trace? *Experimental and clinical gastroenterology* 2020; 183 (11): 74–79. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-183-11-74-79 (in Russian).

15. *Tavares H.P., Arantes M.A., Tavares S.B. et al.* Metabolic Syndrome and Pregnancy, Its Prevalence, Obstetrical and Newborns Complications. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology* 2015; 5 (11) 618–625.

16. *Poston L., Harthoorn L.F., van der Beek E.M.* Obesity in pregnancy: implications for the mother and lifelong health of the child. A consensus statement. *Pediatr Res* 2011; 69 (2): 175–180.

17. *Hamsir F., As'ad S., Tabir A.M. et al.* Macro- and micronutrient of junk food and preeclampsia on pregnant women. *Open Access Maced J Med Sci* 2022; 10: 1–6.

18. *Gete D.G., Waller M., Mishra G.D.* Effects of maternal diets on preterm birth and low birth weight: a systematic review. *Br J Nutr* 2020; 123 (4): 446–461. DOI: 10.1017/S0007114519002897

19. *Jarvie E., Hauguel-de-Mouzon S., Nelson S.M. et al.* Lipotoxicity in obese pregnancy outcome and obesity in the offspring. *Clin. Sci. (Lond)*. 2010; 119 (3): 123–9. DOI: 10.1042/CS20090640

20. *Чабанова Н.Б., Василькова Т.Н., Шевлюкова Т.П.* Значение висцерального ожирения в увеличении риска гестационного сахарного диабета у женщин в зависимости от индекса массы тела. Универси-

тетская медицина Урала 2018; 4 (15): 44–45 / *Chabanova N.B., Vasilkova T.N., Shevlyukova T.P.* The importance of visceral obesity in increasing the risk of gestational diabetes mellitus in women depending on body mass index. *Ural University Medicine* 2018; 4 (15): 44–45 (in Russian).

21. *Чабанова Н.Б., Василькова Т.Н., Полякова В.А., Шевлюкова Т.П.* Оценка характера жировоголожения в динамике гестационного процесса по данным ультразвукового исследования. Российский электронный журнал лучевой диагностики 2018; 1 (8): 129–136 / *Chabanova N.B., Vasilkova T.N., Polyakova V.A., Shevlyukova T.P.* Assessment of the nature of fat deposition in the dynamics of the gestational process according to ultrasound data. *Russian Electronic Journal of Radiation Diagnostics* 2018; 1 (8): 129–136 (in Russian).

22. *Haslam D.E., Peloso G.M., Herman M.A. et al.* Beverage consumption and longitudinal changes in lipoprotein concentrations and incident dyslipidemia in US adults: the Framingham heart study. *JAMA* 2020; 9 (5): e014083

23. *Jin W.-Y., Lin S.-L., Hou R.-L., Chen X.-Y., Han T., Jin Y. et al.* Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: a population-based study from China. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016; 16 (1): 60.

24. *Макаров И.О., Боровкова Е.И., Казаков Р.Д.* Распространенность неалкогольной жирной болезни печени у беременных с ожирением. Акушерство. Гинекология. Репродукция 2012; 4 (6): 18–21 / *Makarov I.O., Borovkova E.I., Kazakov R.D.* Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in obese pregnant women. *Obstetrics. Gynecology. Reproduction* 2012; 4 (6): 18–21 (in Russian).

25. *El Jamaly H., Eslick G.D., Weltman M.* Systematic review with meta-analysis: non-alcoholic fatty liver disease and the association with pregnancy outcomes. *Clin Mol Hepatol* 2022; 28 (1): 52–66.

26. *Cordivani J., Clotilde L., Michel B. et al.* Non-alcoholic steatohepatitis in pregnancy: a case report. *Bull Natl Res* 2023; 136. DOI: 10.1186/s42269-023-01110-0
27. *Sarkar M., Grab J., Dodge J.L. et al.* Non-alcoholic fatty liver disease in pregnancy is associated with adverse maternal and perinatal outcomes. *J Hepatol* 2020; 73 (3): 516–522.
28. Булатова И.А., Щёктова А.П., Карлышева К.Н. и соавт. Лептин, провоспалительные цитокины и функциональные печеночные тесты при метаболическом синдроме в сочетании с жировым поражением печени. *Пермский медицинский журнал* 2014; 2 (31): 86–91 / *Bulatova I.A., Shchekotova A.P., Karlysheva K.N. et al.* Leptin, proinflammatory cytokines and functional liver tests in metabolic syndrome in combination with fatty liver disease. *Perm Medical Journal* 2014; 2 (31): 86–91 (in Russian).
29. Щёктова А.П., Кривцов А.В., Булатова И.А., Загородских Е.Б. Эндотелиальная дисфункция и полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3) при хронических заболеваниях печени. *Современные проблемы науки и образования* 2012; 2: 109 / *Shchekotova A.P., Krivtsov A.V., Bulatova I.A., Zagorodskikh E.B.* Endothelial dysfunction and polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene in chronic liver diseases. *Modern problems of science and education* 2012; 2: 109 (in Russian).
30. Щёктова А.П., Булатова И.А., Падучева С.В. Клинико-диагностические проблемы фиброза/цирроза печени. *Пермский медицинский журнал* 2018; 5 (35): 98–107 / *Shchekotova A.P., Bulatova I.A., Paducheva S.V.* Clinical and diagnostic problems of liver fibrosis/cirrhosis. *Perm Medical Journal* 2018; 5 (35): 98–107 (in Russian).
31. Булатова И.А., Щёктова А.П., Суздальцева К.Н. и соавт. Супероксиддисмутаза глутатионредуктаза при хроническом гепатите С и неалкогольной жировой болезни печени. *Фундаментальные исследования* 2014; 7: 455–459 / *Bulatova I.A., Shchekotova A.P., Suzdaltseva K.N. et al.* Superoxide dismutase glutathione reductase in chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease. *Fundamental research* 2014; 7: 455–459 (in Russian).
32. Щёктова А.П., Булатова И.А. Роль васкулоэндотелиального фактора роста и его гена в патогенезе гепатобилиарной патологии. *Пермский медицинский журнал* 2020; 4 (37): 36–45 / *Shchekotova A.P., Bulatova I.A.* The role of vascular endothelial growth factor and its gene in the pathogenesis of hepatobiliary pathology. *Perm Medical Journal* 2020; 4 (37): 36–45 (in Russian).
33. Булатова И.А., Мифтахова А.М., Гуляева И.Л. Выраженность воспалительного синдрома и эндотелиальной дисфункции при стеатозе и фиброзе печени. *Пермский медицинский журнал* 2021; 4 (38): 54–62 / *Bulatova I.A., Miftakhova A.M., Gulyaeva I.L.* The severity of inflammatory syndrome and endothelial dysfunction in steatosis and liver fibrosis. *Perm Medical Journal* 2021; 4 (38): 54–62 (in Russian).
34. *Estes C., Razavi H., Loomba R. et al.* Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018; 67 (1): 123–133. DOI: 10.1002/hep.29466
35. *Salem S.Y., Kessous R., Pariente G. et al.* Obesity in pregnancy: whats next? Long-term cardiovascular morbidity in a follow-up period of more than a decade. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210 (1.): 45–68.
36. Тарасенко К.В., Мамонтова Т.В., Веснина Л.Э. Взаимосвязи инсулинорезистентности и гиперинсулинемии с маркерами системного воспаления у беременных женщин с ожирением различной степени. *Охрана материнства и детства* 2014; 2: 48–51 / *Tarasenko K.V., Mamontova T.V., Vesnina L.E.* Interrelations of insulin resistance and hyperin-

sulinemia with markers of systemic inflammation in pregnant women with obesity of varying degrees. *Protection of motherhood and childhood* 2014; 2: 48–51 (in Russian).

37. Чабанова Н.Б., Матаев С.И., Василькова Т.Н., и соавт. Роль системного воспаления в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением. *Акушерство и гинекология* 2017; 10: 12–8. DOI: 10.18565/aig.2017.10.12-18 / *Chabanova N.B., Mataev S.I., Vasilkova T.N., et al.* The role of systemic inflammation in the development of pregnancy complications in obese women. *Akusberstvo i ginekologiya* 2017; 10: 12–8. DOI: 10.18565/aig.2017.10.12-18 (in Russian).

38. Cani P.D., Osto M., Geurts L. et al. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut microbes*. 2012; 3: 279–288.

39. Collado M.C., Isolauri E., Laitinen K. et al. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *American Journal of Clinical Nutrition* 2008; 88: 894–899.

40. Чабанова Н.Б., Матаев С.И., Василькова Т.Н. и др. Роль системного воспаления в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением. *Акушерство и гинекология* 2017; 10: 12–18 / *Chabanova N.B., Mataev S.I., Vasilkova T.N. et al.* The role of systemic inflammation in the development of pregnancy complications in obese women. *Obstetrics and gynecology* 2017; 10: 12–18 (in Russian).

41. Santangeli L., Sattar N., Huda S.S. Impact of maternal obesity on perinatal and childhood outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015; 29 (3): 438–448.

42. Kautzky-Willer A., Harreiter J., Winhofer-Stöckl Y. et al. Gestations diabetes (GDM) (Update 2019). *Wien Klin Wochenschr*. 2019; 131 (1): 91–102.

43. Grieger J.A., Bianco-Miotto T., Grzeskowiak L.E. et al. Metabolic syndrome in preg-

nancy and risk for adverse pregnancy outcomes: A prospective cohort of nulliparous women. *PLoS Med*. 2018; 15 (12): e1002710.

44. Храмылев А.В. Метаболический синдром и беременность. Ожирение и метаболизм 2014; 2: 3–7 / *Kbromylev A.V.* Metabolic syndrome and pregnancy. *Obesity and metabolism* 2014; 2: 3–7 (in Russian).

45. De Souza L.R., Berger H., Retnakaran R. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in early pregnancy predicts dysglycemia in mid-pregnancy: prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111: 665–670. DOI: 10.1038/ajg.2016.43

46. Koralegedara I.S., Warnasekara J.N., Dayaratne K.G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a significant predictor of gestational diabetes mellitus (GDM) and early pregnancy miscarriages—prospective study in Rajarata Pregnancy Cohort (RaPCo). *BMJ Open Gastroenterol* 2022; 9: e000831

47. Lee S.M., Kwak S.H., Koo J.N., et al. Non-alcoholic fatty liver disease in the first trimester and subsequent development of gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2019; 62 (2): 238–248.

48. Hagström H., Höjjer J., Ludvigsson J.F. et al. Adverse outcomes of pregnancy in women with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2016; 36 (2): 268–274.

49. Sarkar M., Djerboua M., Flemming J.A. NAFLD Cirrhosis Is Rising Among Childbearing Women and Is the Most Common Cause of Cirrhosis in Pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022; 20 (2): e315–e318. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.01.022.

50. Sarkar M., Brady C.W., Fleckenstein J. et al. Reproductive Health and Liver Disease: Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021; 73 (1): 318–365. DOI: 10.1002/hep.31559.

51. Shulman G.I. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1131–1141. DOI: 10.1056/NEJMra1011035

52. Zhou M.-S., Schulman I.H., Zeng Q. Link between the renin– angiotensin system and insulin resistance: implications for cardiovascular disease. *Vasc Med* 2012; 17 (5): 330–341

53. Park M.J., Lee D.H., Joo B.S. et al. Leptin, leptin receptors and hypoxia-induced factor-1 $\alpha$  expression in the placental bed of patients with and without preeclampsia during pregnancy. *Mol Med Rep.* 2018; 17 (4): 5292–5299.

54. Pérez-Pérez A., Toro A., Vilariño-García T. et al. Leptin action in normal and pathological pregnancies. *J Cell Mol Med.* 2018; 22 (2): 716–727.

55. Thagaard I.N., Hedley P.L., Holm J.C. et al. Leptin and Adiponectin as markers for preeclampsia in obese pregnant women, a cohort study. *Pregnancy Hypertens* 2019; 15: 78–83.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов** равноценен.

Поступила: 16.10.2023

Одобрена: 01.03.2024

Принята к публикации: 15.05.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Шевлюкова, Т.П. Неалкогольная жировая болезнь печени и беременность / Т.П. Шевлюкова, И.А. Булатова // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 3. – С. 77–85. DOI: 10.17816/pmj41377-85

Please cite this article in English as: Shevlyukova T.P., Bulatova I.A. Non-alcoholic fatty liver disease and pregnancy. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 3, pp. 77-85. DOI: 10.17816/pmj41377-85