

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ОСТРОЙ ЖИРОВОЙ ДИСТРОФИИ ПЕЧЕНИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Цель исследования – изучить основные механизмы формирования острой жировой дистрофии печени (ОЖДП) у беременных на основании анализа современных баз данных.

Материалы и методы. Проведена оценка информационных баз системы Cochrane, HINARY, PubMed. Key words (слова для поиска): «acute fatty liver disease of pregnancy» и «biochemical mechanism». Глубина поиска составила 5 лет (2014-2018 гг.).

Результаты исследования. Обнаружено 1139 публикаций. Соответствовали критериям отбора 37 публикаций. В основе патогенеза общепризнанно находятся митохондриальные цитопатии и аномалии митохондриального β -окисления. Фермент, длинноцепочечная 3-гидроксиацил-кофермент А-дегидрогеназа (LCHAD), является ключевой частью митохондриального трифункционального белка. Доказано, что около 20 % новорожденных, родившихся у матерей с AFLP, имеют дефекты β -окисления и испытывают недостаток в LCHAD из-за мутации на одном или обоих аллелях α -субъединицы трифункционального белка. Неокисленные жирные кислоты активно включаются в синтез триацилглицеридов (TAG) через фосфатидную кислоту. Фосфатидная кислота также является метаболитом для синтеза фосфолипидов с участием липотропных факторов (серин, холин, метионин, B_{12} и т.д.). Однако, в условиях активного роста плода, идет их активное использование на пластические реакции, и печень матери испытывает их дефицит. Другой причиной накопления TAG в печени беременной женщины может быть нарушение синтеза транспортных форм липопротеинов и, соответственно, блокирование их выхода из гепатоцитов.

Заключение. Таким образом, анализ современных литературных источников свидетельствует о взаимодействии плода и матери, вызывающем острую жировую дистрофию печени при беременности. Примерно у каждой пятой женщины с этим осложнением может быть плод с дефицитом LCHAD. Женщина, перенесшая ОЖДП, и ее новорожденный должны пройти скрининг на дефицит LCHAD.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острая жировая дистрофия печени; беременность; дефицит длинноцепочечной 3-гидроксиацил-кофермент А-дегидрогеназы.

Palicheva E.I., Artymuk D.A.

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

MECHANISMS OF ACUTE FATTY LIVER PREGNANCY: AN UP-DATE

The aim of the study was to study the basic mechanisms of formation of acute fatty liver dystrophy in pregnant women based on the analysis of modern databases.

Materials and methods. The information bases of the system Cochrane, HINARY, PubMed were estimated. Key words (words for search): «acute fatty liver disease of pregnancy» and «biochemical mechanism». The depth of the search was 5 years (2014-2018).

Results. 1139 publications were found. Meets the selection criteria: 37 publications. At the heart of pathogenesis, mitochondrial cytopathies and anomalies in mitochondrial β -oxidation are generally recognized. The enzyme, long chain 3-hydroxyacyl coenzyme A-dehydrogenase (LCHAD), is a key part of the mitochondrial trifunctional protein. It is proved that about 20 % of newborns born to mothers with AFLP have defects of β -oxidation and lack LCHAD because of a mutation on one or both alleles of the α -subunit of trifunctional protein. Unoxidized fatty acids are actively involved in the synthesis of triacylglycerides (TAG) via phosphatidic acid. Phosphatidic acid is also a metabolite for the synthesis of phospholipids with lipotropic factors (serine, choline, methionine, B_{12} , etc.). However, in conditions of active fetal growth, their active use for plastic reactions is taking place, and the mother's liver experiences their deficiency. Another reason for the accumulation of TAG in the liver of a pregnant woman may be a disruption of the synthesis of the transport forms of lipoproteins and, accordingly, the blocking of their exit from the hepatocytes.

Conclusions. Recent evidence suggests a fetal-maternal interaction causing acute fatty liver of pregnancy. Approximately one in five women who develop AFLP may carry an LCHAD-deficient fetus. Screening the newborn at birth in pregnancies complicated by AFLP for this fatty acid oxidation disorder can be lifesaving and may allow for genetic counseling in subsequent pregnancies.

Key words: acute fatty liver; pregnancy; long chain 3-hydroxyacyl coenzyme A-dehydrogenase deficiency.

Острая жировая дистрофия печени (жировой гепатоз, жировая инфильтрация печени) – один из вариантов поражения печени, при котором в печёночных клетках происходит накопление жира, что может быть реакцией печени на различные токсические воздействия, иногда этот процесс связан с некоторыми заболеваниями и патологическими состояниями организма [1, 2].

Острая жировая дистрофия печени (ОЖДП) при беременности является редким заболеванием печени, уникальным для беременности, и может привести к острой печеночной недостаточности [3]. Прогноз часто ассоциирован со смертельным исходом для матери и ребенка, и значительно улучшается при своевременной диагностике и верной тактике. Прогресс в клиническом и хирургическом лечении беременных

в последние годы привел к резкому снижению материнской заболеваемости и смертности [4].

AFLP был впервые описан Шиханом в 1940 году. Название AFLP заменило более ранние термины: «острая желтая атрофия беременных», «острый акушерский жировой метаморфоз печени». Это редкое осложнение беременности, обычно встречающееся в третьем триместре, его распространенность составляет примерно 1 на 20000 беременностей.

Цель исследования — изучить основные механизмы формирования острой жировой дистрофии печени у беременных на основании анализа современных баз данных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведена оценка информационных баз системы Cochrane, HINARY, PubMed.Keywords (слова для поиска): «acute fatty liver disease of pregnancy» и «biochemical mechanism». Глубина поиска составила 5 лет (2014-2018 гг.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обнаружено 1139 публикаций. Соответствовали критериям отбора 47 публикаций.

Этиология ОЖДП до конца неизвестна, не выяснена и связь с географическими или этническими особенностями. ОЖДП развивается преимущественно в сроке 32-36 недель [5]. Несмотря на достижения современной медицины, сохраняется высокая летальность при ОЖДП — до 23 % [5].

Основными формами поражения печени во время беременности являются: чрезмерная рвота беременных, внутривнутрипеченочный холестаза, острая жировая дистрофия печени, преэклампсия и HELLP-синдром [6-11, 13-14]. И, если при первых двух состояниях, чрезмерной рвоте беременной и внутривнутрипеченочном холестаза, пролонгирование беременности возможно при эффективном лечении, то ОЖДП, преэклампсия и HELLP-синдром требуют срочного родоразрешения [16-17]. При этом снижение материнской и перинатальной смертности имеет место при родоразрешении путем операции кесарева сечения относительно вагинальных родов [18].

К факторам риска развития ОЖДП относятся [12, 18]: врожденный дефицит фермента длинноцепочечной 3-гидроксиацил-кофермент А-дегидрогеназы (LCHAD), первая беременность, многоплодная беременность (у пациенток с ОЖДП до 25 %), преэклампсия (у пациенток с ОЖДП до 50 %), беременность плодом мужского пола (в 3 раза чаще), сахарный диабет [17, 19]. При ОЖДП преобладает мутация в гене HADHA, находится в экзоне 15, 1528G>C, что

приводит к потере или резкому уменьшению активности LCHAD при нормальной активности эноил-CoA гидратазы [20].

Частота LCHAD широко распространена в разных этнических группах. Сообщается, что распространенность дефицита LCHAD в странах Балтийского моря высока по сравнению с другими популяциями в мире. Недавно был определен вариант LCHAD 1528G>C, который широко распространен среди кашубской популяции северной Польши (один носитель у 57 особей), южная Польша (одна из 107), северная Померания (одна в 207 году) и отдельные районы Польши (один в 187 году). Мутация 1528G>C в гене HADHA соответствует аминокислотной замене Glu на Gln в положении 474 зрелого домена LCHAD, который находится в активном сайте фермента. Эта мутация влияет и снижает активность каталитического фермента LCHAD и снижает стабильность белка [20]. Мутация LCHAD также широко распространена среди населения Финляндии (одна в 240), Нидерландов (одна в 680 году), Швеции (одна в 540 году) и Эстонии (одна в 173 году) [20, 21]. Из-за высокой распространенности и распространенности мутации LCHAD, шведское правительство обязало провести скрининг новорожденных на мутацию LCHAD в 2012 году в качестве обычной практики, чтобы свести к минимуму частоту AFLP [20-22].

Клинические проявления ОЖДП на раннем «дожелтушном» этапе неспецифичны [12, 23]: слабость, астения, кожный зуд, боль в эпигастрии или правом подреберье, периодические тошнота и рвота. Симптомы преэклампсии (артериальная гипертензия и протеинурия) встречаются в 50 % случаев [24]. Все эти особенности значительно затрудняют своевременную диагностику, и пациентки с подобными клиническими проявлениями требуют дополнительного исследования функции печени. При подозрении или установлении диагноза ОЖДП пациентка должна быть эвакуирована в многопрофильный стационар с возможностью экстренной консультации хирурга, инфекциониста и терапевта, либо ей должна быть обеспечена своевременная консультация указанных специалистов [6].

При наличии полной клинической картины острой печеночной недостаточности, при наборе симптомов более 6 имеется высокая вероятность ОЖДП по критериям «Swansea» [6, 13, 25-27]: тошнота и рвота, боль в животе, полидипсия и полиурия, энцефалопатия, увеличение уровня трансаминаз (АСТ, АЛТ часто в 3-10 раз выше нормы), увеличение содержания билирубина, гипогликемия (< 4,0 ммоль/л), увеличение уровня мочевой кислоты (> 340 мкмоль/л), почечная дисфункция (креатинин > 150 мкмоль/л) в 72 %, а острая почечная недостаточность (ОПН), требующая проведения почечной заместительной терапии, составляет 32 %, увеличение уровня аммиака (> 47 мкмоль/л), лейкоцитоз (умеренный 11×10^9 /л; нередко $20-30 \times 10^9$ /л), коагулопатия (протромбиновое время более 20 % от нормы, АПТВ более 30 % от нормы), асцит или гиперэхогенная структура печени при УЗИ исследовании, микровезикулярный сте-

Корреспонденцию адресовать:

ПАЛИЧЕВА Елена Ивановна,
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
Тел.: 8 (3842) 73-26-96.
E-mail: palichevaelena@rambler.ru

атоз при биопсии печени и гистологическом исследовании (биопсия печени возможна на ранних стадиях, при развитии тяжелой формы, особенно с коагулопатией, её следует избегать). Критерии «Swansea» имеют чувствительность 100 % (95% ДИ: 77-100) и специфичность 57 % (95% ДИ: 20-88), с положительной или отрицательной прогностической ценностью, соответственно, 85 % и 100 % [25, 26].

Во время физиологических протекающей беременности функциональная нагрузка на печень значительно возрастает, что приводит к изменению ряда лабораторных показателей [27-29]. Так, у беременных отмечается значимое снижение альбумина, гаптоглобина, протеина S и, напротив, увеличение триглицеридов, холестерина, фибриногена, α_1 -, α_2 -, β -глобулинов, церулоплазмينا, трансферрина, желчных кислот и щелочной фосфатазы [6].

Таким образом, оценка функции печени во время беременности должна строиться, в первую очередь, на оценке уровня билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), АСТ, АЛТ [30, 31].

Дифференциальная диагностика заболеваний печени при беременности представлена в таблице.

Дифференциальная диагностика ОЖДП при наличии болевого абдоминального синдрома, прежде всего, должна проводиться с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости (острый холецистит, острый панкреатит, перфорация полого органа, кишечная непроходимость) [13]. Необходимы консультация хирурга и УЗИ органов брюшной полости с возможностью расширения диагностической программы (эндоскопия, КТ, МРТ, лапароскопия). Клинико-лабораторное обследование у пациентов с подозрением на ОЖДП должно включать: УЗИ печени и желчевыводящих путей, МРТ или КТ печени, биопсию печени (при наличии возможности и отсутствии коагулопатии и угрозы кровотечения). Дополнительными лабораторными исследованиями являются определение уровня билирубина и его фракции; параметров системы гемостаза (МНО, АПТВ, фибриноген, тромбоциты, при наличии возможностей – тромбоэластограмма); общий белок и его фракции – альбумин; уровня гликемии, амилазы; аммиака в плазме и электролитов плазмы (калий, натрий, хлор, кальций); свободного гемоглобина плазмы и мочи; АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ; исследование на носительство вируса гепатита [6].

Все методы визуализации не имеют специфических признаков и могут служить лишь для дифференциальной диагностики ОЖДП и других патологических состояний [32].

Лекарственная терапия ОЖДП во время беременности (витамины, кортикостероиды, гепатопротекторы и т.д.) и применение плазмафереза неэффективны. На стадии декомпенсации ОЖДП проявляет

себя как гиперострая печеночная недостаточность с быстрым формированием полиорганной недостаточности. К неблагоприятным факторам следует отнести клиническую ситуацию, когда отрицательная динамика симптомов острой печеночной недостаточности нарастает в сроки менее 24 ч. Можно ожидать прогрессирования клиники поражения печени непосредственно после родоразрешения [33-37].

В основе патогенеза общепризнанно находятся митохондриальные цитопатии и аномалии митохондриального β -окисления [38].

Жир накапливается в печени вследствие избыточного поступления в печень свободных жирных кислот (СЖК), снижения скорости β -окисления СЖК в митохондриях гепатоцитов, избыточного образования и всасывания СЖК в кишечнике, снижения синтеза липопротеинов разной плотности в самой печени и функциональной печеночной недостаточности, обусловленной заболеванием печени [12, 39-41]. Нормальное содержание жира в печени не превышает 5 %, а при ОЖДП увеличивается до 13-19 %. Большое значение для развития стеатогепатоза имеет инсулинорезистентность [6].

Фермент длинноцепочечная 3-гидроксиацил-кофермент А-дегидрогеназа (LCHAD) является ключевой частью митохондриального трифункционального белка [19]. Доказано, что около 20 % новорожденных, родившихся у матерей с ОЖДП, имеют дефекты β -окисления и испытывают недостаток в LCHAD из-за мутации на одном или обоих аллелях α -субъединицы трифункционального белка. Неокисленные жирные кислоты активно включаются в синтез триацилглицеридов (ТАГ) через фосфатидную кислоту [42, 43]. Фосфатидная кислота также является метаболитом для синтеза фосфолипидов с участием липотропных факторов (серин, холин, метионин, V_{12} и т.д.). Однако в условиях активного роста плода идет их активное использование на пластические реакции, и печень матери испытывает их дефицит [34]. Другой причиной накопления ТАГ в печени беременной женщины может быть нарушение синтеза транспортных форм липопротеинов и, соответственно, блокирование их выхода из гепатоцитов [44].

Окончательная диагностика ОЖДП происходит путем биопсии печени, но использование этого способа ограничено из-за высокого риска внутрибрюшного кровотечения. Однако гистологическое исследование биоптата печени при ОЖДП выявило микроверсальный стеатоз печени, как показано на рисунке 1 [4].

Фиолетовый = ядра гепатоцитов. Окружающий белый вокруг ядер = липидные капли (стеатоз). ОЖДП = острая жировая дистрофия печени при беременности. Этот рисунок использовался с согласия The Lancet (on-line). Это статья с открытым доступом, распространяемая в соответствии с лицензией

Сведения об авторах:

ПАЛИЧЕВА Елена Ивановна, канд. мед. наук, доцент кафедры общей, биологической и биоорганической химии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: palichevaelena@gambler.ru

АРТЫМУК Дмитрий Анатольевич, студент лечебного факультета, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: martynych98@mail.ru

Таблица
Дифференциальная диагностика заболеваний печени во время беременности [4, 6, 13]
Differential diagnosis of liver disease during pregnancy [4, 6, 13]

Болезнь	Триместр	Частота	Основные симптомы	Лабораторные результаты
Преэклампсия и эклампсия	2-й или 3-й	5-10 %	Тошнота, рвота, боль в эпигастрии, отёки, артериальная гипертония, заторможенность, желтуха (на последних стадиях)	АЛТ <500 ЕД/л, протеинурия, ДВС-синдром (7 %)
HELLP-синдром	3-й	0,1 % (4-12 % у женщин с преэклампсией)	Признаки преэклампсии (гипертония, головная боль, нарушения зрения), боль в эпигастрии, тошнота, рвота, гематурия, желтуха (на последних стадиях)	Гемолиз, АЛТ < 500 ЕД/л, тромбоциты < 100 × 10 ⁹ /л, увеличение ЛДГ, ДВС-синдром (20-40 %)
Острая жировая дистрофия печени у беременных	3-й	0.01 %	Недомогание, боль в верхних отделах живота, тошнота, рвота, желтуха (очень часто), энцефалопатия (на последних стадиях) Интенсивный зуд, желтуха (от 20 % до 60 %, спустя 1-4 недели после зуда), стеаторрея Тошнота, рвота, желтуха, лихорадка	АЛТ < 500 ЕД/л, гипербилирубинемия, гипогликемия, увеличенный уровень аммиака; лейкоцитоз, ДВС-синдром (> 75 %) - тромбоцитопения, продленное ПТ, гипофибриногенемия
Внутрипеченочный холестаз беременных	2-й или 3-й	0.1-0.2 %	Тошнота, рвота, желтуха, лихорадка	АЛТ < 500 ЕД/л, выраженное повышение ЩФ и ГГТП, увеличенный уровень желчных кислот, билирубин < 103 мкмоль/л
Вирусный гепатит	Любой	Как в общей популяции	Тошнота, рвота, желтуха	АЛТ > 500 ЕД/л, резкое увеличение билирубина > 100 мкмоль/л, положительные серологические тесты
Токсический гепатит	Любой	Неизвестна		Различные

Примечание: АЛТ - аланинаминотрансфераза, ЩФ - щелочная трансфераза, ГГТП - гамма-глутамилтранспептидаза, ЛДГ - лактатдегидрогеназа, ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание, ПТ - протромбиновое время.

Note: АЛТ - alanineaminotransferase, ЩФ - alkaline transferase, ГГТП - gamma glutamyltranspeptidase, ЛДГ - lactatedehydrogenase, ДВС - disseminated intravascular coagulation, ПТ - prothrombin time.

Creative Commons Attribution License, которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии, что оригинал автора и источник сохраняются [4].

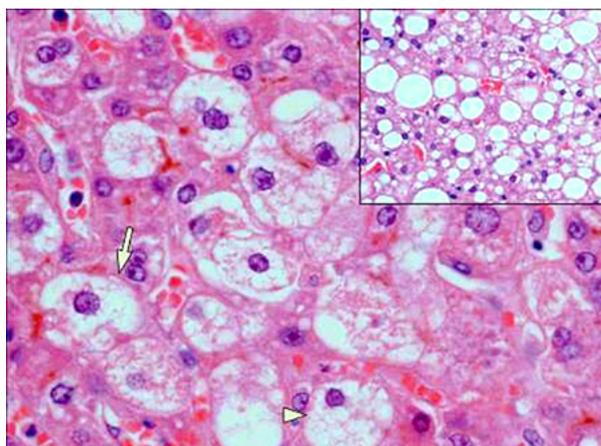
На рисунке 2 представлена нормальная гистология печени.

Показано, что дети, рожденные женщинами, страдающими ОЖДП, имеют риск внезапной смерти, гипогликемии, повышения ферментов печени [Lee]. Эти младенцы при стрессе подвергаются риску развития фатальной некетотической гипогликемии, имитирующей синдром Рейя, дефектов функции цикла мочевины, неонатальной кардиомиопатии и прогрессирующей нейромиопатии [Lee]. Показано, что тестирование известных генетических вариантов LCHAD с наиболее распространенной и специфической формой мутации G1528C (которая изменяет аминокислоту 474 от глутаминовой кислоты до глутамина на белке E474Q) следует проводить у всех пострадавших женщин с ОЖДП, их младенцев, а также их отцов [Lee, Dargah, Ibdah]. Смерть при этом заболевании наступает быстро, если расстройство своевременно не распознается и не лечится [20].

Рисунок 1
Гистология ОЖДП
Figure 1

Liver disease in pregnancy

The Lancet. [Mar; 2017; http://www.thelancet.com/cms/attachment/2019854554/2039785456/gr5_lrg.jpg]



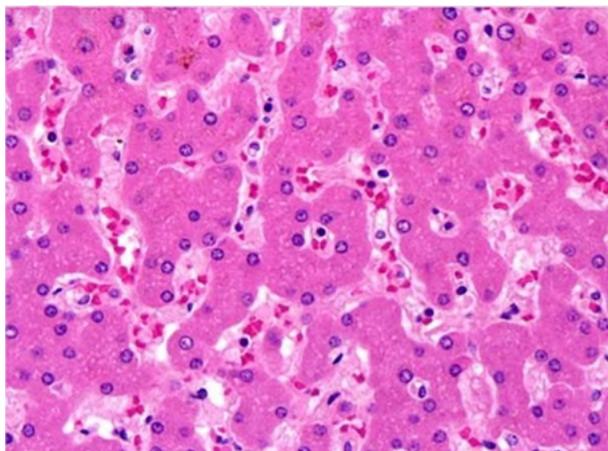
У человека существуют три основных типа пути окисления жирных кислот для получения АТФ. Ми-

Information about authors:

PALICHEVA Elena Ivanovna, candidate of medical sciences, docent of the department of Biological, General and Bioorganic Chemistry, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: palichevaelena@rambler.ru

ARTYMUК Dmitry Anatolyevich, student of the medical faculty, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: martynych98@mail.ru

Рисунок 2
Нормальная гистология печени [4]
Figure 2
Normal liver histology [4]



тохондриальное β -окисление, пероксисомальное β -окисление и микросомальное ω -окисление являются тремя типами окисления для длинноцепочечных жирных кислот [20, 21].

β -окисление жирных кислот является основным источником энергии для скелетных мышц и сердца, тогда как печень окисляет жирные кислоты в основном в условиях длительного голодания, во время болезни и в периоды повышенной мышечной активности. Окисление жирных кислот также играет важную роль в промежуточном метаболизме в печени. Окисление жирных кислот в печени приводит к синтезу кетонных тел, 3-гидроксибутирата и ацетоацетата, которые используются в качестве альтернативных источников энергии внепеченочными органами, такими как мозг, когда уровни глюкозы в крови низкие [45].

Митохондриальное длинноцепочечное β -окисление жирных кислот является преобладающим клеточным процессом окисления с образованием ацетилкофермента А (CoA), который поддерживается циклом трикарбоновой кислоты (ТКК) для высокоэнергетического производства АТФ через митохондриальную транспортную цепь. Жирные кислоты ацилируются и активируются липидной ацил-CoA-синтетазой во внешней мембране митохондрий. Карнитин-ацилтрансфераза I превращает ацил-CoA в липидный ацил-карнитин, который транслоцируется через внутреннюю митохондриальную мембрану карнитин-транслоказой. Карнитин-ацилтрансфераза II во внутренней митохондриальной мембране катализирует образование жирного ацил-CoA для инициирования пути β -окисления [20].

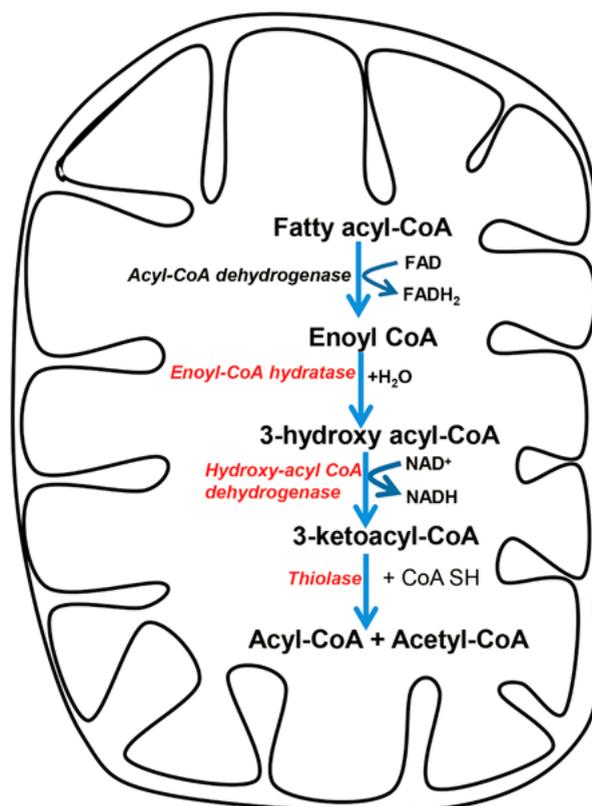
Классическое митохондриальное окисление жирных кислот включает четырехстадийный процесс: дегидрирование, гидратацию, дегидрирование и тиолитическое расщепление (рис. 3). Ацил-CoA-дегидрогеназа инициирует β -окисление путем катализации первой стадии дегидрирования, образует двойную связь и превращает жирные ацил-CoA в транс-эноил-CoA. Следующие три стадии β -окисления длинноцепочеч-

ных жирных кислот катализируются митохондриальным трифункциональным белком (МТФ). МТФ представляет собой сложный белок гетерооктамера, присоединенный к внутренней мембране митохондрий с 4 α -субъединицами и 4 β -субъединицами, кодируемыми генами HADHA и HADHB, соответственно. α -субъединица содержит длинноцепочечную активность эноил-CoA-гидратазы в ее аминоконцевой области, тогда как активность длинной цепи гидроксиацил-CoA-дегидрогеназы (LCHAD) находится в карбоксилконцевом домене. β -субъединица содержит длинноцепочечную активность 2-кетоацил-CoA тиолазы, которая катализирует четвертую стадию в цикле β -окисления. Гидратаза эноил-CoA в α -субъединице катализирует превращение эноил-CoA в 3-гидроксиацил-CoA. Затем 3-гидроксиацил-CoA окисляется с образованием 3-кетоацил-CoA ферментом LCHAD. Конечная стадия β -окисления катализируется тиолазой, которая генерирует ацетил-CoA и липидный ацил-CoA.

На рисунке 3 представлен путь β -окисления митохондриальной липидной кислоты.

Классический путь β -окисления включает дегидрогеназу с помощью ацил-CoA-дегидрогеназы, а гидратация, дегидрирование и тиолиевое расщепление катализируются митохондриальным трифункциональным белком (ТФБ, выделен красным цветом на ри-

Рисунок 3
Путь β -окисления митохондриальной
липидной кислоты [20]
Figure 3
The pathway of β -oxidation
of mitochondrial lipidic acid [20]



сунке 3). ТФБ состоит из гиалатазы эноил-СоА, гидроксацил-СоА-дегидрогеназы и тиолазы. Прямые стрелки представляют собой продукты, а изогнутые стрелки представляют собой участие кофактора в этой реакции, катализируемой ферментом.

Установлено, что содержание жирных кислот с длинной цепью, таких как пальмитиновая и арахидоновая кислоты, значительно увеличено у пациенток с ОЖДП. Сообщалось, что липотоксическая роль насыщенных свободных жирных кислот, таких как пальмитат, индуцирует каспаз-зависимый гепатоцит и холангиоцитарный апоптоз [45]. Недавно также продемонстрировано, что сигнальный механизм индуцированного пальмитатом холангиоцитарного апоптоза связан с активацией митоген-активированной протеинкиназы (МАРК) и каркасного семейства транскрипционных факторов класса ОЗ (FoxO3) и его нисходящих мишеней, таких как р53-регулируемого регулятора апоптоза (PUMA) и проапоптотического микроРНК 34a [20, 46].

Кроме того, мы сообщили, что воздействие арахидоновой кислоты на гепатоцит, сходное с концентрацией, наблюдаемой у пациентов ОЖДП, показало увеличение накопления липидных капель, активность митохондриальных реактивных видов кислорода и активацию каспазы 3, приводящую к апоптозу гепатоцитов. Эти результаты свидетельствуют о том, что накопление длинноцепочечных жирных кислот в кровотоке матери с ОЖДП может вызвать гепатоцитарный апоптоз у пациенток с ОЖДП [20]. Увеличение длинноцепочечной 3-гидроксилипидной кислоты у пациенток с ЛЖДП также может вызывать дисфункцию митохондрий и апоптоз гепатоцитов [46].

Схематическое представление последовательности событий, которые происходят при ОЖДП, показано на рисунке 4.

Дефицит 3-гидроксиацил-СоА-дегидрогеназы (LCHAD) плода приводит к накоплению 3-гидроксилипидных кислот в плаценте, поскольку плодовая часть плаценты идентична генетическому составу плода. Увеличение накопления плацентарных свободных жирных кислот и 3-гидроксилипидных ацил-СоА вызывает окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию и липотоксичность плаценты. Кроме того, липолиз, индуцированный в третьем триместре беременности, также вызывает накопление промежуточных продуктов липидной кислоты, которые шунтируются из плаценты в кровообращение матери, где они могут способствовать окислительному и нитрозативному стрессу. Эти промежуточные жирные кислоты достигают материнской печени, что приводит к микровезикулярному стеатозу, печеночной митохондриальной дисфункции и гепатоцитарному апоптозу. Дети с дефицитом LCHAD накапливают длинноцепочечные 3-гидроксилипидные кислоты, которые вызывают повреждение головного мозга и аномалии глаз, как показано на рисунке 5.

Дефицит LCHAD у детей приводит к дефициту докозагексеновой кислоты и накоплению 3-гидроксилипидных кислот, вызывающим нейронные митохондриальные и окислительные повреждения головного мозга. Дефицит LCHAD также был связан с повреждением глаз и апоптозом эпителиальных клеток сетчатки. В поджелудочной железе 3-гидроксилипидные кислоты изменяют митохондриальную биоэнергетику в β-клетках островков [47].

Через несколько часов или несколько месяцев после рождения у детей с этими рецессивно унаследованными расстройствами возникают некетоцическая гипогликемия и печеночная энцефалопатия, которые могут прогрессировать до комы и смерти, если их не лечить [4]. Такие смерти могут быть сертифициро-

Рисунок 4
Последовательность событий при острой жировой дистрофии печени [20]
Figure 4
Sequence of events in acute fatty liver disease [20]

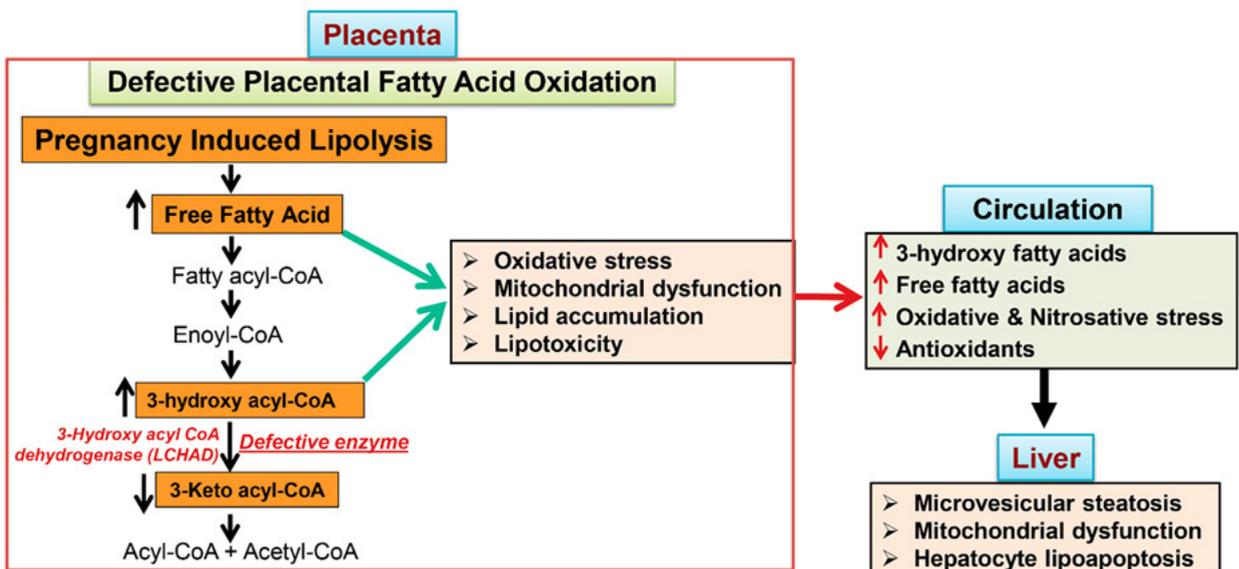
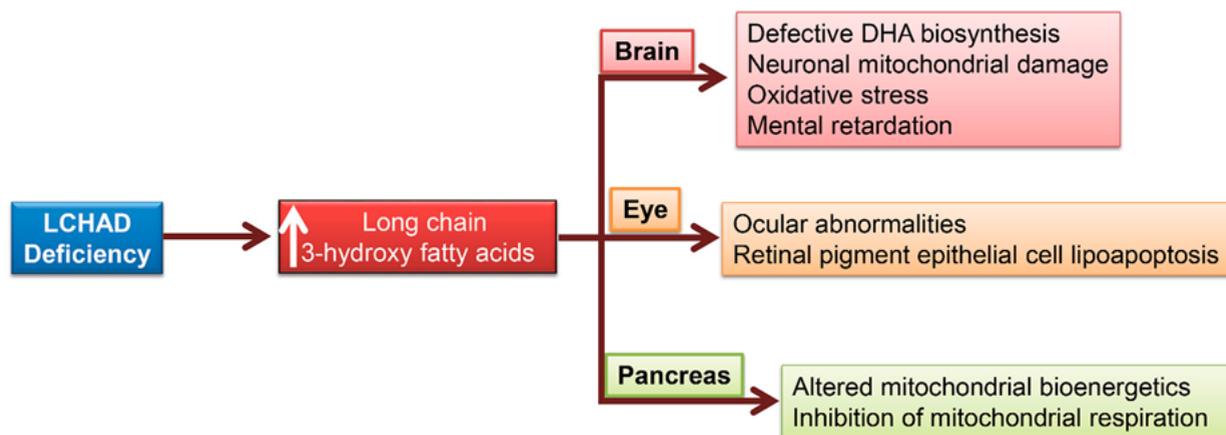


Рисунок 5
Осложнения, вызванные накоплением 3-гидроксилипидных кислот [20]
Figure 5
Complications caused by the accumulation of 3-hydroxyl lipid acids [20]



ваны как синдром внезапной младенческой смерти, если не подозреваются дефекты окисления жирных кислот [6].

Методы эффективной профилактики ОЖДП во время беременности в настоящее время отсутствуют. При наличии диспептических симптомов (тошнота, рвота, тяжесть в эпигастральной области, в правом подреберье и др.) и/или слабости, сонливости во 2 и 3 триместрах беременности необходим динамический контроль лабораторных показателей. Для профилактики развития ОЖДП во время следующей беременности всем женщинам с ОЖДП, а также их детям, рекомендуется определение длинноцепочной 3-гидроксацил-СоА-дегидрогеназы [24].

Единственной доказанно эффективной интервенцией, снижающей риск как материнской, так и перинатальной смертности при ОЖДП, является родоразрешение, при этом кесарево сечение имеет несомненные преимущества перед родоразрешением через естественные родовые пути [18]. Так, Wang (2016) и соавторы отметили, что роды путем кесарева сечения у женщин с ОЖДП имеют преимущества: уровень материнской смертности был на 44 % ниже (от-

носительный риск [ОР], 0,56 [0,41-0,76]) по сравнению с вагинальными родами. Кроме того, в этой группе женщин и показатель перинатальной смертности был ниже (ОР = 0,52 [0,38-0,71]) по сравнению с вагинальными родами [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ современных литературных источников свидетельствует о взаимодействии плода и матери, вызывающем острую жировую дистрофию печени при беременности. Примерно у каждой пятой женщины с этим осложнением может быть плод с дефицитом LCHAD. Женщина, перенесшая ОЖДП, и ее новорожденный должны пройти скрининг на дефицит LCHAD.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute Fatty Liver Disease of Pregnancy: Updates in Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112(6): 838-46.
2. Reccia I, Kumar J, Akladios C, Virdis F, Pai M, Habib N et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A sign of systemic disease. *Metabolism*. 2017; 72: 94-108.
3. Nadeev AP, Zhukova VA, Travin MA, Mozoleva SP. Liver disease and maternal mortality. *Arkh Patol*. 2018; (2): 43-47. doi:10.17116/patol201880243-47.
4. Ronen J, Shaheen S, Steinberg D, Justus KR. Acute Fatty Liver of Pregnancy: A Thorough Examination of a Harmful Obstetrical Syndrome and Its Counterparts. *Cureus*. 2018 Feb 6; 10(2): e2164. doi: 10.7759/cureus.2164.
5. Ellington SR, Flowers L, Legardy-Williams JK, Jamieson DJ, Kourtis AP. Recent trends in hepatic diseases during pregnancy in the United States, 2002-2010. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212(4): 524. e1-7.
6. Adamyan LV, Filippov OS, Artymuk NV. Acute fatty liver dystrophy in pregnant women: intensive care and obstetric tactics: Clinical recommendations (protocol of treatment). М., 2017. Russian (Адамян Л.В., Филиппов О.С., Артымук Н.В. Острая жировая дистрофия печени у беременных: интенсивная терапия и акушерская тактика: Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2017.)
7. Cardoso FS, Marcelino P, Bagulho L, Karvellas CJ. Acute liver failure: An up-to-date approach. *J Crit Care*. 2017; 39: 25-30.
8. Thawley V. Acute Liver Injury and Failure. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2017; 47(3): 617-30.
9. Grek A, Arasi L. Acute Liver Failure. *AACN Adv Crit Care*. 2016; 27(4): 420-429.
10. Rutter K, Horvath T, Drolz A, Roedel K, Siedler S, Kluge S et al. Acute liver failure. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2016 May 30. [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s00063-016-0156-x.

11. Flamm SL, Yang YX, Singh S, Falck-Ytter YT. AGA Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Liver Failure. *Gastroenterology*. 2017; 152(3): 644-647.
12. Kobayashi T, Minami S, Mitani A, Tanizaki Y, Booka M, Okutani T et al. Acute fatty liver of pregnancy associated with fetal mitochondrial trifunctional protein deficiency. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015; 41(5): 799-802.
13. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K et al. American Gastroenterological Association; American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012; 142(7): 1592-1609.
14. Ilham Aldika Akbar M, Mayang Sari I, Aditiawarman, Gumilar Dachlan E, Dekker G. Clinical characteristics of acute fatty liver of pregnancy in a tertiary Indonesian hospital. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 16: 1-191. doi: 10.1080/14767058.2017.1393067.
15. Clinical Updates in Women's Health Care Summary: Liver Disease: Reproductive Considerations. *Obstet Gynecol*. 2017; 129(1): 236.
16. Zhou DX, Bian XY, Cheng XY, Xu P, Zhang YF, Zhong JX et al. Late gestational liver dysfunction and its impact on pregnancy outcomes. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2016; 43(3): 417-421.
17. Gao Q, Qu X, Chen XK, Zhang JC, Liu F, Tian SC, Wang CT. Outcome and risk factors of patients with acute fatty liver of pregnancy: a multicentre retrospective study. *Singapore Med J*. 2018 Jan 3. doi: 10.11622/smedj.2018001.
18. Wang HY, Jiang Q, Shi H, Xu YQ, Shi AC, Sun YL et al. Effect of caesarean section on maternal and foetal outcomes in acute fatty liver of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016 Jul 8; 6: 28826. doi: 10.1038/srep28826.
19. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64(4): 933-945.
20. Natarajan SK, Ibdah JA. Role of 3-Hydroxy Fatty Acid-Induced Hepatic Lipotoxicity in Acute Fatty Liver of Pregnancy. *Int. J. Mol. Sci*. 2018; 19: 322.
21. Natarajan SK, Stringham BA, Mohr AM, Wehrkamp CJ, Lu S, Phillippi MA et al. FoxO3 increases miR-34a to cause palmitate-induced cholangiocyte lipoapoptosis. *J Lipid Res*. 2017; 58: 866-875. doi: 10.1194/jlr.M071357.
22. Tonin AM, Amaral AU, Busanello EN, Gasparotto J, Gelain DP, Gregersen N, Wajner M. Mitochondrial bioenergetics deregulation caused by long-chain 3-hydroxy fatty acids accumulating in lchad and MTP deficiencies in rat brain: A possible role of mptp opening as a pathomechanism in these disorders? *Biochim. Biophys. Acta*. 2014; 1842: 1658-1667. doi: 10.1016/j.bbdis.2014.06.011.
23. McPhail MJ, Kriese S, Heneghan MA. Current management of acute liver failure. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015; 31(3): 209-214.
24. Siddiqui MS, Stravitz RT. Intensive care unit management of patients with liver failure. *Clin Liver Dis*. 2014; 18(4): 957-978.
25. Bittencourt PL, Terra C, Parise ER, Farias AQ. Intensive care management of patients with liver disease: proceedings of a single-topic conference sponsored by the Brazilian Society of Hepatology. *Arq Gastroenterol*. 2015; 52(1): 55-72.
26. Herrine SK, Moayyedi P, Brown RS Jr, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on Initial Testing and Management of Acute Liver Disease. *Gastroenterology*. 2017; 152(3): 648-664.e5.
27. Panackel C, Thomas R, Sebastian B, Mathai SK. Recent advances in management of acute liver failure. *Indian J Crit Care Med*. 2015; 19(1): 27-33.
28. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111(2): 176-194.
29. Maier JT, Schalinski E, Haberlein C, Gottschalk U, Hellmeyer L. Acute Fatty Liver of Pregnancy and its Differentiation from Other Liver Diseases in Pregnancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015; 75(8): 844-847.
30. Xiong HF, Liu JY, Guo LM, Li XW. Acute fatty liver of pregnancy: Over six months follow-up study of twenty-five patients. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(6): 1927-1931.
31. Zhang YP, Kong WQ, Zhou SP, Gong YH, Zhou R. Acute Fatty Liver of Pregnancy: A Retrospective Analysis of 56 Cases. *Chin Med J (Engl)*. 2016; 129(10): 1208-1214.
32. Shnider and Levinson's anesthesia for obstetrics. -5th ed. /editor M. Suresh et al. Lippincott Williams & Wilkins, 2013. – 861 p.
33. Damm TW, Kramer DJ. The Liver in Critical Illness. *Crit Care Clin*. 2016; 32(3): 425-438.
34. Bacak SJ, Thornburg LL. Liver Failure in Pregnancy. *Crit Care Clin*. 2016; 32(1): 61-72.
35. Pandey CK, Karna ST, Pandey VK, Tandon M. Acute liver failure in pregnancy: Challenges and management. *Indian J Anaesth*. 2015; 59(3): 144-149.
36. Clinical Updates in Women's Health Care Summary: Liver Disease: Reproductive Considerations. *Obstet Gynecol*. 2017 Jan; 129(1): 236. doi: 10.1097/AOG.0000000000001858.
37. Gorginzadeh M, Safari S, Alavian SM. Acute Fatty Liver of Pregnancy: A Life-Threatening Condition Requiring a Life-Saving Approach. *Hepat Mon*. 2016; 16(6): e35256.
38. Anon B, Barbet C, Gendrot C, Labarthe F, Bacq Y. Acute fatty liver of pregnancy and mitochondrial fatty acid oxidation. Consequences for the offspring. *Arch Pediatr*. 2017 Aug; 24(8): 777-782.
39. Röss C, Kaser S. Mechanisms of intrahepatic triglyceride accumulation. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(4): 1664-1673.
40. Perla FM, Prelati M, Lavorato M, Visicchio D, Anania C. The Role of Lipid and Lipoprotein Metabolism in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Children (Basel)*. 2017; 4(6), 46. doi:10.3390/children4060046.
41. Xiong HF, Liu JY, Guo LM, Li CS, Tan JB, Liu YF et al. Clinical features and treatment of acute fatty liver of pregnancy complicated by acute liver failure. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2017 Dec 20; 25(12): 938-939. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.12.010.
42. Tuuli I, Emilia A, Jussi T, Risto L, Tiina T, Leena L. Peripheral neuropathy in patients with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency – A follow-up emg study of 12 patients. *Eur. J. Paediatr. Neurol*. 2016; 20: 38-44. doi: 10.1016/j.ejpn.2015.10.009.
43. Cecatto C, Godoy Kdos S, da Silva JC, Amaral AU, Wajner M. Disturbance of mitochondrial functions provoked by the major long-chain 3-hydroxylated fatty acids accumulating in MTP and LCHAD deficiencies in skeletal muscle. *Toxicol. In Vitro*. 2016; 36: 1-9. doi: 10.1016/j.tiv.2016.06.007.
44. Cecatto C, Hickmann FH, Rodrigues MD, Amaral AU, Wajner M. Deregulation of mitochondrial functions provoked by LCHFA accumulating in LCHAD and MTP deficiencies in rat heart: Mpt pore opening as a potential contributing pathomechanism of cardiac alterations in these disorders. *FEBS J*. 2015; 282: 4714-4726. doi: 10.1111/febs.13526.
45. Cazanave SC, Wang X, Zhou H, Rahmani M, Grant S, Durrant DE et al. Degradation of keap1 activates BH3-only proteins bim and puma during hepatocyte lipoapoptosis. *Cell Death Differ*. 2014; 21: 1303-1312. doi: 10.1038/cdd.2014.49.
46. Martinez AK, Glaser SS. Cholangiocyte lipoapoptosis: Implications for biliary damage during nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014; 60: 1809-1811. doi: 10.1002/hep.27341.
47. Doliba NM, Liu Q, Li C, Chen J, Chen P, Liu C et al. Accumulation of 3-hydroxytetradecenoic acid: Cause or corollary of glucolipotoxic impairment of pancreatic β -cell bioenergetics? *Mol. Metab*. 2015; 4: 926-939. doi: 10.1016/j.molmet.2015.09.010.

