

ОСТРАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В АКУШЕРСТВЕ

Проект клинических рекомендаций

А.В. Куликов¹, Е.М. Шифман², А.В. Спирин¹

¹ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздрава РФ, 620028,
Екатеринбург;

²ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов Минобрнауки РФ, 117198, Москва

Основные причины острой печеночной недостаточности, связанные с беременностью – преэклампсия и HELLP-синдром, острый жировой гепатоз беременных (ОЖГБ) и холестатический гепатоз беременных приводят к весьма тяжелым осложнениям и неблагоприятным материнским и перинатальным результатам (материнская и перинатальная смертность достигает 20-30%). Эта патология требует мультидисциплинарного подхода, а медицинская помощь пациенткам с печеночной дисфункцией/недостаточностью должна оказываться в многопрофильных лечебных учреждениях высокого уровня. Чрезвычайно важно, чтобы особенности данной патологии знали не только акушеры-гинекологи, но и анестезиологи-реаниматологи, хирурги, терапевты, гастроэнтерологи, инфекционисты, врачи отделений гемодиализа и трансфузиологи, что будет способствовать ранней диагностике и своевременному оказанию неотложной помощи. Все варианты печеночной недостаточности, связанной с беременностью, имеют генетическую детерминацию, у них много общего в этиологии, патогенезе, они чрезвычайно трудны для раннего выявления и дифференциального диагноза. Патоморфологические исследования свидетельствуют о тяжести поражения печени от причин, связанных с беременностью, и позволяют их точно дифференцировать, включая и прижизненную биопсию. При появлении явной клинической картины печеночной недостаточности и ее осложнений единственным этиопатогенетическим методом лечения остается своевременное родоразрешение, но и оно не всегда сопровождается улучшением состояния. Выбор метода родоразрешения, как правило, полностью зависит от акушерской ситуации и преимущества оперативного или консервативного метода в настоящее время не определены. Эффективность методов медикаментозной терапии и методов детоксикации (плазмаферез, MAPC) в настоящее время не доказана, а трансплантация печени при HELLP-синдроме и ОЖГБ в нашей стране еще практически не развита. Именно поэтому так важно выявлять и учитывать малейшие клинические и лабораторные проявления печеночной дисфункции во время беременности и своевременно определять тактику лечения и родоразрешения.

Ключевые слова: острая печеночная недостаточность; преэклампсия; HELLP-синдром; острый жировой гепатоз беременных; внутрипеченочный холестаз беременных; интенсивная терапия

Введение

Острая печеночная недостаточность в акушерстве относится к одному из самых тяжелых осложнений у беременных женщин и постоянно привлекает к себе внимание исследователей различных специальностей [1,2,3,4,5,6,7]. Даже при физиологически протекающей беременности изменяется функциональное состояние печени, которое выражается в снижении уровня альбумина, антитромбина III, протеина С, протеина S, гаптоглобина, увеличении содержания щелочной фосфатазы, фибриногена, α_1 , α_2 -, β -глобулинов, церулоплазмينا, трансферрина и желчных кислот [5,6,8]. Концентрация билирубина, АСТ, АЛТ и ГГТП во время беременности не изменяются и используются при диагностике печеночной дисфункции. Измененные печеночные тесты встречаются в 3-8% всех беременностей [2,3,4,5,6].

Основные причины острой печеночной недостаточности весьма разнообразны традиционно разделяют на связанные и несвязанные с беременностью [5,6].

К причинам печеночной недостаточности, связанным с беременностью относятся:

- Чрезмерная рвота беременных (hyperemesis gravidarum).
- Внутрипеченочный холестаз беременных (Intrahepatic cholestasis of pregnancy).
- Поражение печени, связанное с преэклампсией.
- HELLP-синдром.
- Острый жировой гепатоз беременных (ОЖГБ - Acute fatty liver of pregnancy- AFL).

Поражения печени, не связанные с беременностью:

- Существовавшие ранее заболевания печени (аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона, нецирротическая портальная гипертензия, хронический вирусный гепатит В и С, цирроз печени).
- Болезни печени, которые возникают или усиливаются в течение беременности: холелитиаз, синдром Budd-Chiari, гепатит Е, вирус простого герпеса.
- Другие заболевания печени – острый вирусный гепатит, токсический гепатит, лекарственный гепатит.

Безусловно, основное внимание уделяется таким причинам печеночной недостаточности как преэклампсия, HELLP-синдром и ОЖГБ, поскольку они определяют высокие показатели материнской и перинатальной смертности, имеют много общего в патогенезе и тактике лечения.

Преэклампсия и HELLP-синдром

Одним из таких серьезных поражений печени, связанных с беременностью, является HELLP-синдром (термин впервые предложен в 1982 году L. Weinstein) [9]. Данный акроним включает: **H**emolysis - свободный гемоглобин в сыворотке и моче, **E**levated **L**iver **e**nzymes - повышение уровня АСТ, АЛТ, и **L**ow **P**latelets – тромбоцитопения. Помимо полного набора признаков выделяют и парциальные формы: ELLP-синдром или даже LP-синдром, осложнения и исход при которых значительно благоприятнее, чем при наличии внутрисосудистого гемолиза [10]. Поскольку в подавляющем большинстве случаев (до 80-90%) тяжелая преэклампсия и HELLP-синдром сочетаются друг с другом [11,12] и рассматриваются как единое целое, то мы объединили их в один раздел.

Частота HELLP-синдрома в общей популяции беременных женщин составляет 0,5-0,9%, а при тяжелой преэклампсии и эклампсии он встречается в 10-20% случаев. В 70% случаев развивается во время беременности (в 10% - до 27 недели, в 50% - 27-37 недель, и в 20% - после 37 недели). В 30% случаев HELLP-синдром проявляет себя в течение 48 ч после родов и это еще раз, как и в случае с послеродовой эклампсией, свидетельствует о том, что женщины с тяжелой преэклампсией должны активно наблюдаться и получать весь комплекс интенсивной терапии не менее 48 ч после родоразрешения [13]. Интересный факт: в 10-20% его развитие не сопровождается артериальной гипертензией и протеинурией, что еще раз свидетельствует о более сложных механизмах формирования HELLP-синдрома, чем только преэклампсия. Избыточная прибавка массы тела и отеки предшествуют развитию HELLP-синдрома в 50% случаев. HELLP-синдром относится к одному из самых тяжелых вариантов поражения печени и острой печеночной недостаточности, связанной с беременностью: перинатальная смертность достигает 34%, а летальность у женщин до 25% [2,14, 15,16,17].

Патогенез

В патогенезе HELLP-синдрома много общего с патогенезом преэклампсии, ДВС-синдрома и острого жирового гепатоза беременных (ОЖГБ), что и находит свое отражение как в клинических проявлениях и лабораторных признаках, так и в морфологической картине поражения печени. К таким механизмам относятся: нарушение тонуса и проницаемости сосудов (вазоспазм, капиллярная утечка), активация нейтрофилов, дисбаланс цитокинов (увеличены IL-10, IL-6-рецептор и TGF-beta3, а CCL18, CXCL5 и IL-16 значительно уменьшены), отложение фибрина и микротромбообразование в сосудах микроциркуляции, увеличение ингибиторов активаторов плазминогена (PAI-1) [18], нарушение метаболизма жирных кислот (дефицит длинной цепи 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD),

характерное для жирового гепатоза [19,20]. Огромное значение в развитии HELLP-синдрома имеет антифосфолипидный синдром [21] и другие варианты тромбофилий, различные генетические аномалии, играющие роль и в развитии преэклампсии. К таким аномалиям относятся: связанные с нарушением липидного обмена (LPL, ApoE, LCHAD), оксидативным стрессом (EPHX, GSTP1, CYP1A1, SOD), иммунологической дезадаптацией (HLA-G, TNF- α , IL-1, IL-10, CD14-рецептор, CTLA-4), гемостатическими нарушениями (FVL, MTHFR, протромбин, CBS, PAI-1, GP-IIIa, FXIII, FXVII, фибриноген), плацентарными нарушениями (STOX1, SERPINA3, ACVR2, IGF-I, IGF-II), нарушениями ремоделирования сосудов и ангиогенеза (AGT, ACE, AT1R, Ренин, PRCP, eNOS, ET-1, ER, Flt-1, ENG, VEGF, PlGF) [22].

Лабораторная диагностика

HELLP-синдрома и оценка степени тяжести основана на критериях Tennessee, которые включают только одну степень тяжести – максимальную: тромбоциты $< 100000^9/\text{л}$, АСТ > 70 ЕД/л, ЛДГ > 600 ЕД/л. По критериям Mississippi выделяют три класса тяжести HELLP-синдрома: 1 класс - тромбоциты $< 50000^9/\text{л}$, АСТ, АЛТ > 70 ЕД/л, ЛДГ > 600 ЕД/л, 2 класс - тромбоциты $50000-100000^9/\text{л}$, АСТ, АЛТ > 70 ЕД/л, ЛДГ > 600 ЕД/л, 3 класс - тромбоциты $100000-150000^9/\text{л}$, АСТ, АЛТ $40-70$ ЕД/л, ЛДГ > 600 ЕД/л [14].

К прочим признакам HELLP-синдрома относятся [14]: боли в животе как проявление растяжения капсулы печени и интестинальной ишемии, увеличение продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФФ) как отражение ДВС-синдрома, снижение уровня гемоглобина, метаболический ацидоз, увеличение уровня непрямого билирубина, ЛДГ и обнаружение обломков эритроцитов (шизоциты) в мазке крови как отражение гемолиза. Гемоглобинемия и гемоглобинурия макроскопически выявляются лишь у 10% пациенток с HELLP-синдромом. К ранним и специфическим лабораторным признакам внутрисосудистого гемолиза является низкое содержание гаптоглобина (менее 1,0 г/л).

Помимо определения АСТ и АЛТ к ранним признакам поражения печени относится определение глутатион S-трансферазы (GST-a1 или α -GST) [14].

К важнейшим предикторам и критериям тяжести HELLP-синдрома, безусловно, относится и тромбоцитопения, прогрессирование и степень выраженности которой прямо коррелирует с геморрагическими осложнениями и тяжестью ДВС-синдрома [23].

О важности своевременной диагностики признаков поражения печени во время беременности говорит и то, что в проведенных исследованиях «PIERS» (Preeclampsia Integrated Estimate of RiSk) [12] среди многих критериев тяжелой преэклампсии достоверную прогностическую значимость в отношении неблагоприятного исхода для матери показали такие признаки как боль в груди, одышка, тромбоцитопения, повышение уровня печеночных ферментов, HELLP-синдром и уровень креатинина более 110 мкмоль/л. Неблагоприятный

перинатальный результат был связан с уровнем диастолического АД более 110 мм рт.ст. и отслойкой плаценты.

Материнские осложнения

Материнские осложнения HELLP-синдрома весьма серьезны и их частота изменяется в зависимости от степени тяжести и формы (полный или парциальный). К ним относятся: ДВС-синдром – 5-56%, отслойка плаценты – 9-20% и острая почечная недостаточность как следствие внутрисосудистого гемолиза, ДВС-синдрома и гипоксии – 7-36%. Массивный асцит встречается в 4-11%, отек легких в 3-10%. Частота внутримозговых кровоизлияний колеблется от 1,5 до 40% случаев и прямо зависит от степени тяжести коагулопатии (тромбоцитопения, дефицит факторов протромбинового комплекса). Реже встречаются: эклампсия – 4-9%, отек головного мозга – 1-8%, подкапсульная гематома печени – 0,9-2,0% и разрыв печени – 1,8 [14,16]. Последние варианты поражения печени и обуславливают такой метод лечения этой патологии, как трансплантация печени [24].

Перинатальные осложнения

К перинатальным осложнениям HELLP-синдрома относятся: задержка развития плода – 38-61%, преждевременные роды – 70%, тромбоцитопения новорожденных – 15-50%, респираторный дистресс-синдром – 5,7-40%, а перинатальная смертность варьирует от 7,4 до 34% [14].

Перечисленные выше осложнения убедительно показывают, что особое значение в успешном исходе при HELLP-синдроме, также как и при преэклампсии, имеет ранняя диагностика и своевременное родоразрешение.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз HELLP синдрома весьма непрост (таблица 4). К заболеваниям, с которыми необходимо дифференцировать HELLP-синдром, относятся: гестационная тромбоцитопения, острая жировая дистрофия печени, вирусный гепатит, холангит, холецистит, инфекция мочевых путей, гастрит, язва желудка, острый панкреатит, иммунная тромбоцитопения, дефицит фолиевой кислоты, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром [14,15,16].

Дифференциальная диагностика связанных с беременностью микроангиопатий представлена в табл. 3.

Дифференциальная диагностика связанных с беременностью микроангиопатий

Клинические проявления	Преэклампсия	HELLP	ГУС	ТТП	СКВ	АФС	ОЖГБ
Микроангиопат. гемолитическая анемия	+	++	++	+++	От ± до +++	- ±	+
Тромбоцитопения	+	+++	++	+++	+	+	±
Коагулопатия	±	+	±	±	±	±	+ + +
Артериальная гипертензия	+++	±	±	±	±	±	±
Почечная недостаточность	+	+	+++	+	++	±	±
Церебральная недостаточность	+	±	±	+++	±	+	+
Время развития	III трим.	III трим.	После родов	II трим.	любое	любое	III трим.

ГУС – гемолитико-уремический синдром; ТТП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; СКВ – системная красная волчанка; АФС – антифосфолипидный синдром; ОЖГБ – острый жировой гепатоз беременных.

Патоморфология

При знакомстве с многочисленной литературой по данной проблеме обращает на себя внимание противоречивость сведений о характере поражения печени при HELLP-синдроме. Одни авторы [25,26] считают классическим морфологическим признаком поражения печени при этой патологии перипортальный или очаговый паренхиматозный некроз с депозитами фибрина в просвете синусоидных капилляров, другие [27] говорят о схожести морфологических изменений печени при HELLP-синдроме и ОЖГБ и невозможности морфологической дифференциальной диагностики этих заболеваний. По нашему мнению, различия морфологических изменений в печени при HELLP-синдроме определяются его формой – полный или парциальный.

Для полного HELLP-синдрома характерен распространенный гепатоцеллюлярный некроз. Макроскопически такая печень увеличена в размерах, светло-коричневого цвета, с

поверхности и на разрезах пестрая за счет множественных разнокалиберных, неправильной формы, сливающихся субкапсульных и паренхиматозных очагов темно-красного цвета (рис.1).

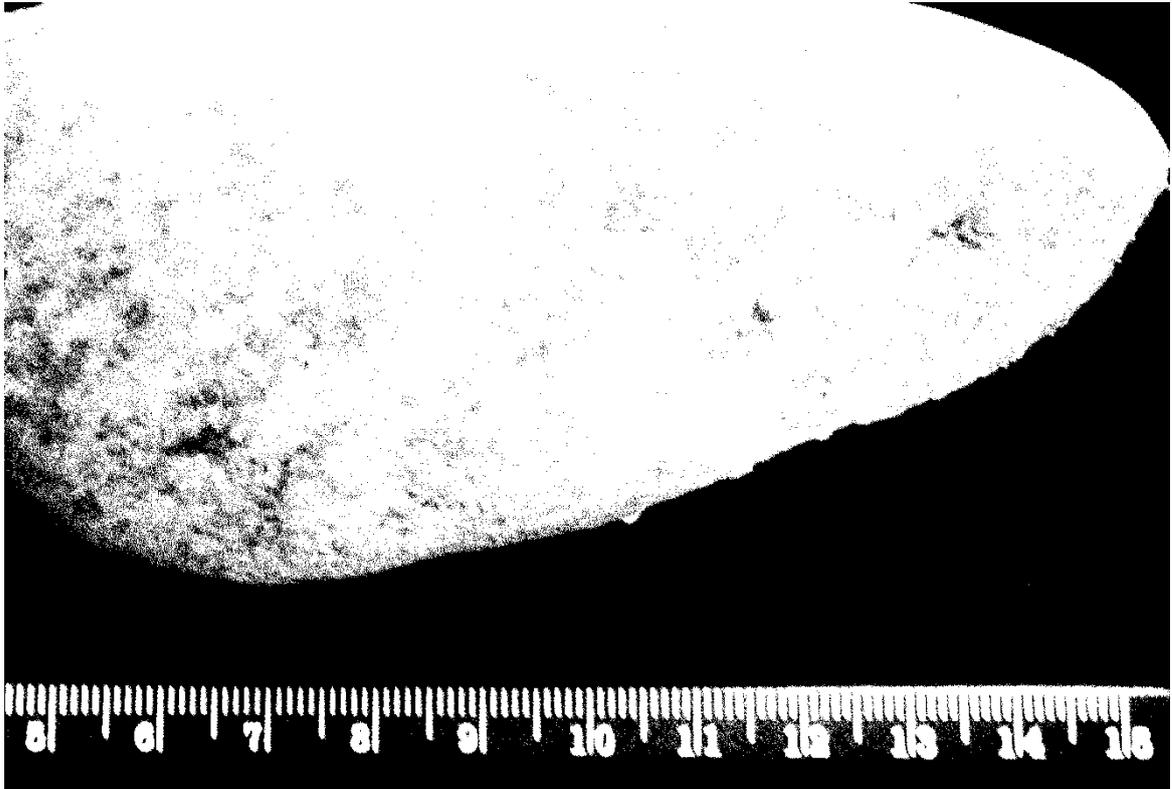


Рис. 1. Макроскопическая картина печени при HELLP-синдроме: пестрый вид поверхности печени за счет множественных сливающихся субкапсульных некрозов.

При гистологическом исследовании в печеночной паренхиме обнаруживают субкапсульные, центролобулярные, перипортальные и мультилобулярные очаги некроза, кровоизлияния, массивные отложения фибрина в синусоидных капиллярах, плазматическое пропитывание стенок артериол (рис.2).

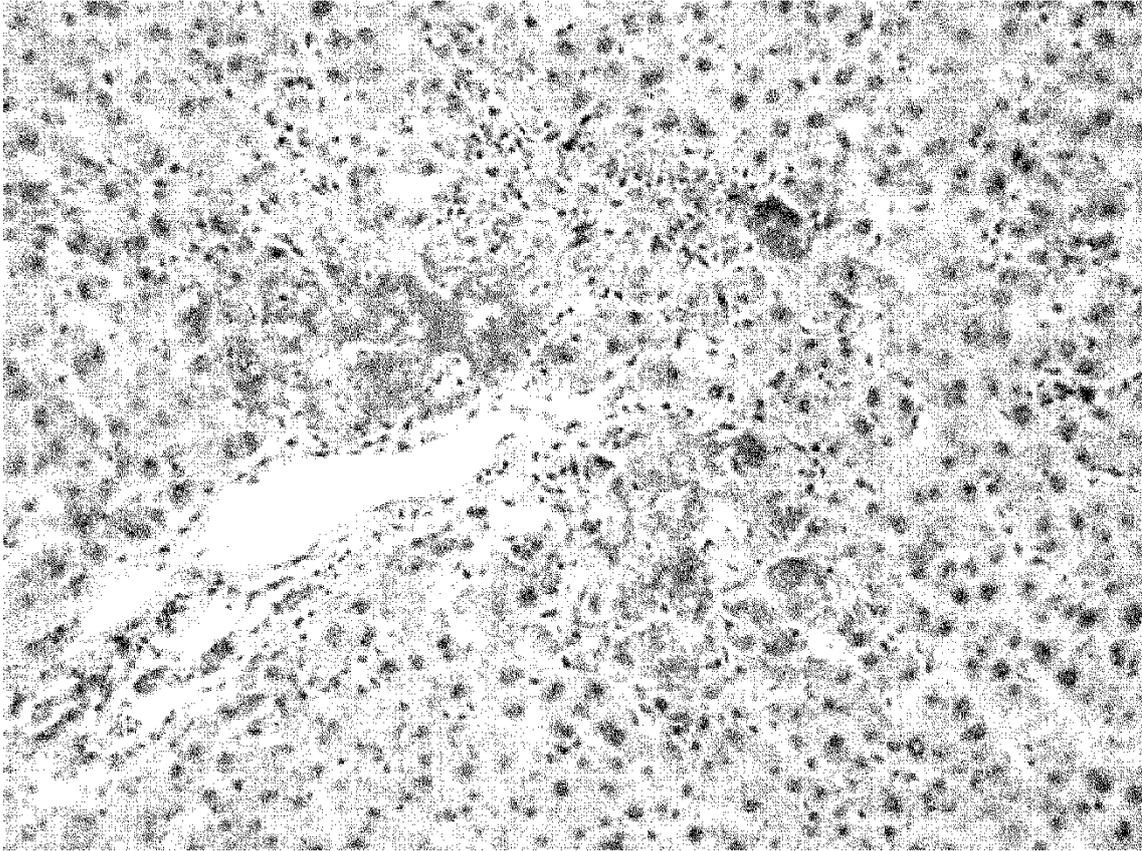


Рис. 2. Микроскопическая картина печени при HELLP-синдроме: перипортальный очаг некроза паренхимы с депозитами фибрина. Окр. гематоксилином-эозином. x100.

Характер морфологических изменений печени при полном HELLP- синдроме имеет выраженное сходство с изменениями в эклампсической печени. Данный факт очевиден, поскольку как эклампсия, так и HELLP-синдром считаются в настоящее время критическими формами одной патологии – преэклампсии [11,18]. Кроме поражения печени, для полного HELLP-синдрома характерно также поражение почек в виде гемоглинурийного нефроза вследствие внутрисосудистого гемолиза и наличие мегакариоцитоза микроциркуляторного русла легких, выступающего в качестве морфологического маркера тромбоцитопении.

При парциальном HELLP-синдроме, манифестирующем без гемолиза (ELLP-синдром), морфологическая картина печени отличается от описанной выше и характеризуется наличием в цитоплазме гепатоцитов множественных мелко-, средне- и крупнокапельных жировых вакуолей (рис.3). Некроз гепатоцитов и отложение фибрина в синусоидных капиллярах печени, а также гемоглинурийный нефроз при данном варианте HELLP-синдрома отсутствуют. В то же время характер морфологических изменений печени при ELLP-синдроме принципиально отличается от морфологических проявлений ОЖГБ. По этой причине мы разделяем мнение авторов, рассматривающих HELLP-синдром и ОЖГБ как самостоятельные критические синдромы [18,20,28].

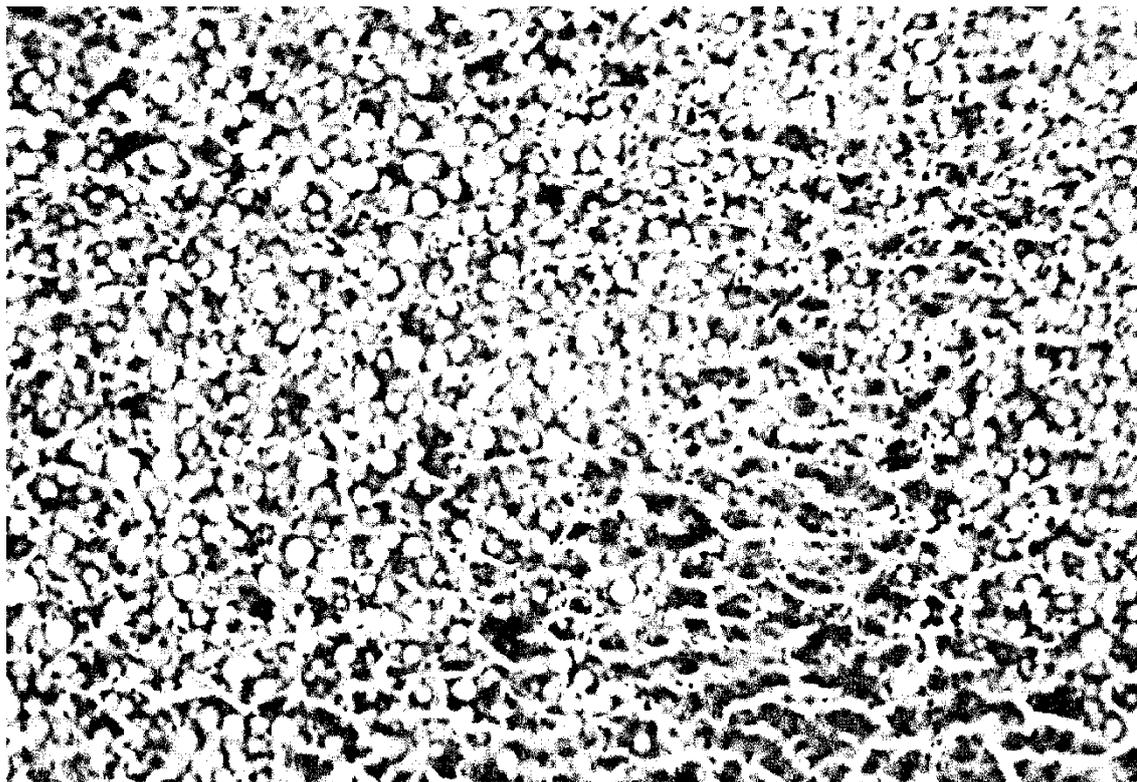


Рис. 3. Микроскопическая картина печени при HELLP-синдроме: жировая дистрофия гепатоцитов. Окр. гематоксилином-эозином. x28.

Лечебная тактика

При развитии и прогрессировании тромбоцитопении во время беременности необходимо тщательное наблюдение за минимальными проявлениями преэклампсии (протеинурия, артериальная гипертензия) и печеночной дисфункции (билирубин, уровень ЛДГ, АСТ, АЛТ, гаптоглобин). Следует помнить, что только своевременный диагноз и родоразрешение могут предотвратить развитие фатальных осложнений.

Необходимо учитывать, что клиническая картина HELLP-синдрома может разворачиваться стремительно и необходимо быть готовым к самым различным вариантам течения – от массивного кровотечения, внутримозгового, внутripеченочного кровоизлияния до разрыва капсулы печени. Адекватную помощь пациенткам с подозрением или наличием HELLP-синдрома можно оказать только в крупных перинатальных центрах и многопрофильных отделениях анестезиологии и реанимации с возможностью протезирования функции почек и печени.

Принципиально выделяют три варианта лечебной тактики у пациенток с HELLP-синдромом [14,29]:

1. При сроке беременности более 34 недель – срочное родоразрешение. Выбор способа

родоразрешения определяется акушерской ситуацией.

2. При сроке беременности 27-34 недели при отсутствии угрожающих жизни признаков (кровотечение, ОПН, внутримозговое кровоизлияние, ДВС-синдром, тяжелая преэклампсия, эклампсия) возможно пролонгирование беременности до 48 ч для стабилизации состояния женщины и подготовки легких плода кортикостероидами. Способ родоразрешения – операция кесарева сечения.

3. При сроке беременности менее 27 недель и отсутствии угрожающих жизни признаков (см. выше) возможно пролонгирование беременности до 48-72 ч. В этих условиях также применяются кортикостероиды. Способ родоразрешения – операция кесарева сечения.

Варианты консервативного ведения женщин с HELLP-синдромом более 24 ч подвергаются серьезной критике, т.к. это может сопровождаться развитием тяжелых материнских и перинатальных осложнений, да и условия для такой тактики на практике встречаются крайне редко [14,30].

Терапия кортикостероидами

Терапия кортикостероидами у женщин с HELLP-синдромом (бетаметазон 12 мг через 24 ч, дексаметазон – 6 мг через 12 ч, или режим большой дозы дексаметазона -10 мг через 12 ч) используемая как до, так и после родоразрешения не показала своей эффективности для предотвращения материнских и перинатальных осложнений HELLP-синдрома [29,31]. Единственные эффекты применения кортикостероидов – увеличение количества тромбоцитов у женщины и меньшая частота тяжелого РДС у новорожденных. Кортикостероиды назначаются при количестве тромбоцитов менее 50000⁹/л.

Терапия преэклампсии

При развитии HELLP-синдрома на фоне тяжелой преэклампсии и/или эклампсии в обязательном порядке проводится терапия магния сульфатом в дозе 2 г/ч внутривенно и гипотензивная терапия – при АД выше 160/110 мм рт.ст. Терапия преэклампсии должна продолжаться как минимум 48 ч после родоразрешения [13,14].

Коррекция коагулопатии

Заместительная терапия компонентами крови (СЗП, криопреципитат, эритроцитарная масса, тромбомаасса, рекомбинантный VII фактор, концентрат протромбинового комплекса) может потребоваться в 32-93% случаев HELLP-синдрома, осложненного кровотечением и ДВС-синдромом. При развитии коагулопатического кровотечения показана терапия антифибринолитиками (транексамовая кислота 15 мг/кг.) Применение гепарина противопоказано [1,14,29,30]. При количестве тромбоцитов более 50000⁹/л и отсутствии кровотечения профилактически тромбоцитарная масса не переливается. Показания к

трансфузии тромбоцитарной массы возникают при количестве тромбоцитов менее $20000^9/\text{л}$ и предстоящем родоразрешении. [1,14,29,30]. Для восстановления факторов протромбинового комплекса используется витамин К 2-4 мл.

Инфузионная терапия

Единого рецепта проведения инфузионной терапии при острой печеночной недостаточности нет, в подавляющем большинстве случаев ее состав и объем носят симптоматический характер. Необходимо корректировать электролитные нарушения полиэлектролитными сбалансированными растворами (Рингер, Стерофундин, Йностерил), при развитии гипогликемии может потребоваться инфузия растворов глюкозы, при гипоальбуминемии менее 20 г/л – инфузия альбумина 10%-400 мл, 20%- 200 мл, при артериальной гипотонии – синтетические коллоиды (желатин, ГЭК). Необходим контроль за темпом диуреза и оценка тяжести печеночной энцефалопатии для профилактики отека головного мозга и отека легких. В целом на фоне тяжелой преэклампсии инфузионная терапия носит ограничительный характер – кристаллоиды до 40-80 мл/ч [13]. В отдельных случаях: при развитии массивного внутрисосудистого гемолиза инфузионная терапия имеет свои особенности, изложенные ниже.

Лечение массивного внутрисосудистого гемолиза

При установлении диагноза массивного внутрисосудистого гемолиза (свободный гемоглобин в крови и моче) и отсутствии возможности немедленного проведения гемодиализа консервативная тактика может обеспечить сохранение функции почек [30]. При сохраненном диурезе - более 0,5 мл/кг/ч немедленно начинают введение 4% гидрокарбоната натрия 200 мл для купирования метаболического ацидоза и предотвращения образования солянокислого гематина в просвете канальцев почек.

Далее начинают внутривенное введение сбалансированных кристаллоидов (натрия хлорид 0,9%, р-р Рингера, Стерофундин, Ионостерил) из расчета 60-80 мл/кг массы тела со скоростью введения до 1000 мл/ч. Параллельно проводится стимуляция диуреза салуретиками – фуросемид 20-40 мг дробно внутривенно для поддержания темпа диуреза до 150-200 мл/ч. Индикатором эффективности проводимой терапии будет снижение уровня свободного гемоглобина в крови и моче. На фоне такой инфузионной терапии может ухудшаться течение преэклампсии, но, как показывает опыт, подобная тактика позволит избежать формирования острого канальцевого некроза и ОПН.

При развитии артериальной гипотонии начинается внутривенная инфузия синтетических коллоидов (гидрооксиэтилированного крахмала или модифицированного желатина) в объеме 500-1000 мл, а далее и инфузия дофамина 5-15 мкг/кг/ч для поддержания АД сист. более 90 мм

рт.ст.

В динамике проводится оценка цвета мочи, содержания свободного гемоглобина в крови и моче, темп диуреза.

В случае подтверждения олигурии (темп диуреза менее 0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч после начала инфузионной терапии, стабилизации АД и стимуляции диуреза 100 мг фуросемида) нарастании уровня креатинина в 1,5 раза, либо снижение клубочковой фильтрации >25% (или уже развития почечной дисфункции и недостаточности – стадии «I» или «F» по классификации RIFLE) необходимо ограничить объем вводимой жидкости до 600 мл/сут. и начинать проведение почечной заместительной терапии (геофильтрация, гемодиализ).

Метод анестезии при родоразрешении

При коагулопатии: тромбоцитопении (менее $100 \cdot 10^9$), дефиците плазменных факторов свертывания (МНО более 1,5, фибриноген менее 1,0 г/л, АПТВ более 1,5 от нормы) оперативное родоразрешение необходимо проводить в условиях общей анестезии, поскольку при таком состоянии системы гемостаза регионарная анестезия противопоказана [14,15,16,29]. Для проведения общей анестезии при операции кесарева сечения могут быть использованы такие препараты как кетамин, фентанил, севофлюран.

Острый жировой гепатоз беременных (ОЖГБ) (Acute fatty liver of pregnancy)

Первое упоминание об острой жировой дистрофии печени у женщины, умершей в послеродовом периоде, относится к 1857 г. ОЖГБ как нозологическая форма был впервые описан в 1940 г. Н. L. Sheehan [32,33], который назвал это заболевание острой желтой акушерской атрофией печени и дал его подробное описание. Летальность при ОЖГБ, согласно первым сообщениям, составляла 90—100%. Потенциально смертельное поражение печени во время беременности - ОЖГБ встречается с частотой 1:13000 беременностей. Этиология ОЖГБ до конца неизвестна, неизвестна и связь с географическими или этническими особенностями. ОЖГБ развивается преимущественно в сроки 32-36 недель. Высокая летальность при ОЖГБ отмечалась до 1970 года - 70-80%, в настоящее время составляет 18-25%. Перинатальная смертность также снизилась с 85% до 23%. К факторам риска развития ОЖГБ относятся врожденный дефицит LCHAD, первая беременность, многократная беременность (у пациенток с ОЖГБ до 25%), преэклампсия (у пациенток с ОЖГБ до 50%) и беременность плодом мужского пола (в 3 раза чаще) [2,3,5,6,7,34,35].

Этиология и патогенез

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. Нормальное содержание жира в печени не превышает 5%, а при ОЖГБ увеличивается до 13-19%. Большое значение для развития стеатогепатоза имеет инсулинорезистентность [34,35].

В настоящее время установлена одна из основных причин ОЖГБ – генетический митохондриальный дефект β -окисления жирных кислот: дефицит ферментной длинной цепи 3-hydroxyacyl-CoA дегидрогеназы (LCHAD) [19] у плода – мутации G1528C и E474Q, а также нарушение обмена жирных кислот в плаценте. У гетерозиготной матери и гомозиготного плода (встречается у одного из пяти плодов у женщин с ОЖГБ) это приводит к избыточному поступлению токсических метаболитов жирных кислот от плода в кровотоки матери и поражению печени [2,3,5,6,34], что и обуславливает необходимость родоразрешения, как основного этиопатогенетического метода лечения. Измененный гормональный фон во время беременности также может приводить к нарушению метаболизма жирных кислот [34,35].

Клинические проявления

Одна из проблем ОЖГБ – сложность постановки диагноза на дожелтушной стадии. В это время появляются такие симптомы, как слабость, астения, зуд – до 60%, боль в эпигастрии или правом подреберье – 40-60%, тошнота и рвота – 50-60%, сочетание ОЖГБ и преэклампсии отмечено в 50% случаев. К сожалению, верификация диагноза на ранних стадиях ОЖГБ возможна только при биопсии печени и гистологическом исследовании.

Среди клинических проявлений можно выделить набор симптомов и при их количестве более 5, вероятность ОЖГБ очень велика:

1. Рвота
2. Боль в животе
3. Плидипсия и полиурия
4. Энцефалопатия
5. Увеличение уровня трансаминаз (часто в 3 - 10 раз выше нормы).
6. Увеличение содержания билирубина .
7. Гипогликемия (<4,0 ммоль/л).
8. Увеличение уровня солей мочевой кислоты (> 340 мкмоль/л).
9. Почечная дисфункция (креатинин > 150 мкмоль/л).

10. Увеличение уровня аммиака (> 47 мкмоль/л).
11. Лейкоцитоз ($> 11 \times 10^9$ /л; часто $20-30 \times 10^9$ /л).
12. Коагулопатия (Протромбиновое время более 14 с, АПТВ более 34 с).
13. Асцит или гиперэхогенная структура печени при УЗИ исследовании
14. Микровезикулярный стеатоз при биопсии печени и гистологическом исследовании

В дальнейшем развивается желтуха (более 70% случаев), асцит - 40%, лихорадка - 45%, головная боль - 10% и такие тяжелейшие осложнения, как желудочно-кишечное кровотечение – 20-60%, ОПН – 50%, ДВС-синдром – 55%, печеночная энцефалопатия – 60-80% и острый панкреатит [2,3,34,35].

Лабораторные изменения

Лабораторные изменения при ОЖГБ: лейкоцитоз (до 20 000—30 000 в мкл), повышение активности аминотрансфераз сыворотки в 3-10 раз, активности щелочной фосфатазы сыворотки в 5-10 раз, уровня билирубина. Отмечается гипераммониемия, гипогликемия (часто остается нераспознанной), снижение содержания аминокислот в сыворотке, увеличение протромбинового времени и тромбоцитопения [2,3,34,35].

Для постановки диагноза ОЖГБ также используются МРТ и ультразвуковое исследование печени, но эти изменения не совсем специфичны и окончательный диагноз возможен только после биопсии и гистологического заключения.

Патоморфология

Макроскопически печень при ОЖГБ имеет ярко-желтую, однородную окраску, при микроскопическом исследовании гепатоциты выглядят набухшими, с мелкими и крупными каплями жира в цитоплазме и центрально расположенными ядрами (рис.4). Печеночная архитектоника не нарушена. Морфологической особенностью этой патологии является отсутствие некроза гепатоцитов и воспалительной инфильтрации стромы, что позволяет дифференцировать ОЖГБ от других заболеваний печени и прежде всего – от острого вирусного гепатита [2,3,34,35].

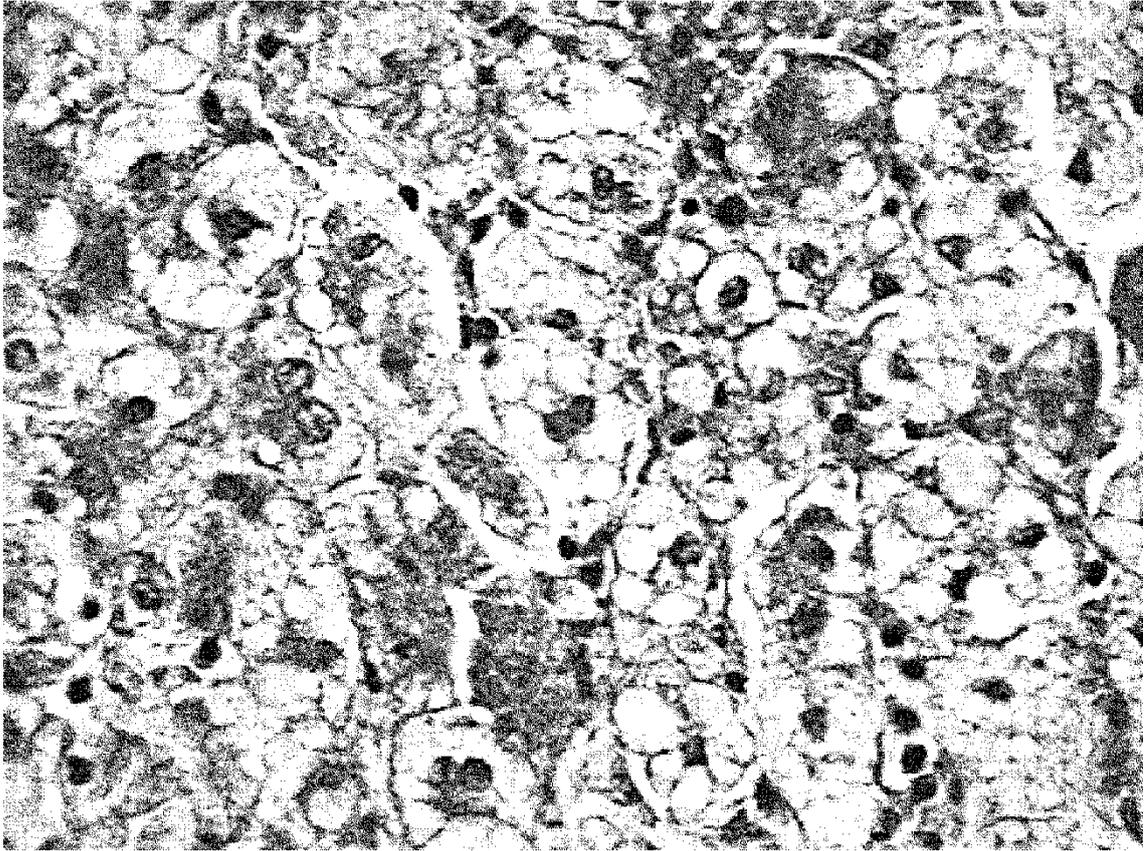


Рис. 4. Микроскопическая картина печени при ОЖГБ: набухшие гепатоциты с каплями жира в цитоплазме и центрально расположенными ядрами. окр. гематоксилином-эозином. х400.

Лечебная тактика

При ОЖГБ своевременное родоразрешение является важнейшим лечебным мероприятием, позволяющим прервать патологическое накопление жировых включений в гепатоцитах [2,3,34,35]. Именно благодаря своевременной диагностике и, соответственно, родоразрешению в настоящее время материнская и перинатальная смертность при ОЖГБ значительно уменьшилась. Ни один источник литературы не указывает на преимущественный способ родоразрешения при ОЖГБ – оперативное или консервативное, вся тактика определяется только акушерской ситуацией [34,35].

Все варианты медикаментозного лечения неалкогольного жирового гепатоза (стеатогепатоза) имеют значение при длительном, хроническом использовании (снижение веса, коррекция инсулинорезистентности, гипертриглицеридемии (клофибрат, гемфиброзил, аторвастатин, правастатин, пентоксифиллин), ингибиторы АПФ, витамин Е, урсодеоксихолиевая кислота) [2,3,4,5,6,34,35], а не в такой острой ситуации, как во время беременности. Интенсивная терапия ОЖГБ также как и при любом другом варианте острой печеночной недостаточности носит симптоматический характер.

Холестатический гепатоз беременных (*Intrahepatic cholestasis of pregnancy*) (ХГБ)

Частота холестатического гепатоза беременных или внутрипеченочного холестаза беременных колеблется от 1:1000 до 1:10000. Наиболее широко ХГБ распространен в странах Азии, Южной Америки и Скандинавских странах [36]. К факторам риска также относятся перенесенный ХГБ в предыдущей беременности, возраст более 35 лет, многорожавшие, прием гормональных контрацептивов, вспомогательные репродуктивные технологии. В 80% случаев ХГБ развивается после 30 недели беременности, но есть единичные указания на его начало и с 8 недели [37,38,39,40].

Этиология и патогенез ХГБ

Этиология и патогенез ХГБ до конца не ясны и к основным причинам развития этого осложнения относятся эффекты гормонов (эстрогенов и прогестерона), генетические мутации транспортных белков в гепатобилиарной системе, связанных с обменом желчных кислот (*ABCB4 (MDR3), N591S, V444A, E279G, D482G, ABCG2, NR1H4*) [36,39], низкий уровень потребления селена, инфекции (гепатит С, пиелонефрит), прием антибиотиков, повышенная проницаемость кишечника и даже сезонные колебания – летом ХГБ встречается чаще [37]. Поражение плода и плаценты при ХГБ также связывают с высоким уровнем желчных кислот [40,41].

Патоморфология

При гистологическом исследовании печени при ХГБ отмечают накопление желчного пигмента в гепатоцитах, расширение желчных капилляров и междольковых желчных протоков с переполнением их желчью и формированием «пробок» («желчных тромбов») (рис.5). В результате длительного застоя желчи возможно повреждение гепатоцитов и разрыв желчных протоков с образованием «желчных озер».

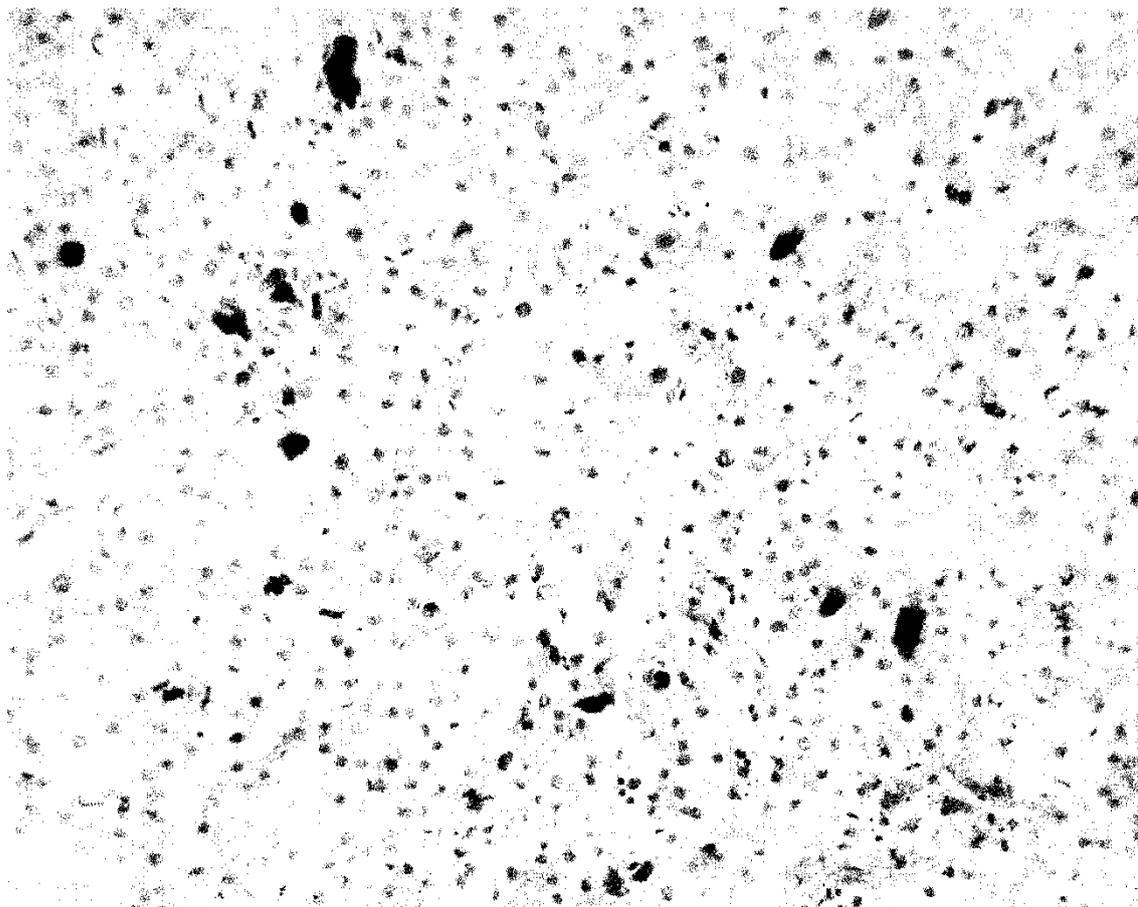


Рис. 5. Микроскопическая картина печени при ХГБ: желчные тромбы в расширенных желчных капиллярах и междольковых желчных протоках. Окр. гематоксилином-эозином. х70.

Основные симптомы ХГБ

Кожный зуд, преимущественно затрагивающий ладони, подошвы и другие участки тела, желтуха у женщин с ХГБ развивается в 10-15% случаев и носит умеренный характер (до 100,0 мкмоль/л), стеаторрея. Одним из последствий стеаторреи может быть дефицит витамина К и увеличение протромбинового времени. К общим симптомам относятся снижение аппетита, недомогание и умеренные боли в животе. В целом течение ХГБ для матери достаточно благоприятное и нормализация клинических симптомов и биохимических изменений происходит в сроки от 3-5 суток до 3-4 недель после родов [37,40,41].

Гораздо серьезнее ситуация с состоянием плода. В связи с увеличенным риском антенатальной гибели плода у женщин с ХГБ частота преждевременных родов (до 37 нед.) достигает 60%. Мекониальное окрашивание амниотической жидкости встречается в 27% случаев, брадикардия у плода в 14%, дистресс плода в 21-44% и антенатальная гибель плода в 0,4-4,1%. Высока частота РДС новорожденных – 28,7%. Многие исследования указывают на прямую связь тяжести осложнений и уровня желчных кислот у матери [37,38,41].

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика основана на повышении уровня ЩФ, ГГТП, умеренном повышении билирубина (менее 100 мкмоль/л), АСТ, АЛТ и желчных кислот (более 10 мкмоль/л).

Ультразвуковая диагностика и биопсия печени при ХГБ малоинформативны.

Лечебная тактика

Лечебная тактика при ХГБ хорошо известна: основными препаратами являются производные урсодеоксихолевой кислоты в дозе от 8 до 15 мг/кг/день в течение 1-4 недель. Прочие препараты (холестирамин, S-аденозил-L-метионин, дексаметазон) значительно уступают производным урсодеоксихолевой кислоты по эффективности уменьшения кожного зуда и нормализации биохимических показателей. При этом любой вариант терапии вне зависимости от влияния на состояние матери не улучшает эмбриональные результаты. При наличии стеаторреи используется витамин К 2-4 мл/день [5,37,38,40,42,43].

Учитывая, что у женщин с ХГБ в настоящее время невозможно прогнозировать состояние плода, проводимое лечение не влияет на состояние плода и существует высокий риск антенатальной гибели плода, родоразрешение проводится в сроке 37-38 недель и это скорее общепринятая практика, поскольку никаких доказательных данных, чтобы поддержать или опровергнуть это утверждение, нет [37,38,43].

Заключение

Основные причины острой печеночной недостаточности, связанные с беременностью – преэклампсия и HELLP-синдром, острый жировой гепатоз беременных и холестатический гепатоз беременных приводят к весьма тяжелым осложнениям и неблагоприятным материнским и перинатальным результатам (материнская и перинатальная смертность достигает 20-30%). Эта патология требует мультидисциплинарного подхода, а медицинская помощь пациенткам с печеночной дисфункцией/недостаточностью должна оказываться в многопрофильных лечебных учреждениях высокого уровня. Чрезвычайно важно, чтобы особенности данной патологии знали не только акушеры-гинекологи, но и анестезиологи-реаниматологи, хирурги, терапевты, гастроэнтерологи, инфекционисты, врачи отделений гемодиализа и трансфузиологи, что будет способствовать ранней диагностике и своевременному оказанию неотложной помощи. Все варианты печеночной недостаточности, связанной с беременностью, имеют генетическую детерминацию, у них много общего в этиологии, патогенезе, они чрезвычайно трудны для раннего выявления и дифференциального диагноза. Патоморфологические исследования свидетельствуют о тяжести поражения печени от причин, связанных с беременностью, и позволяют их точно дифференцировать, включая и

прижизненную биопсию. При появлении явной клинической картины печеночной недостаточности и ее осложнений единственным этиопатогенетическим методом лечения остается своевременное родоразрешение, но и оно не всегда сопровождается улучшением состояния. Выбор метода родоразрешения, как правило, полностью зависит от акушерской ситуации и преимущества оперативного или консервативного метода в настоящее время не определены. Эффективность методов медикаментозной терапии и методов детоксикации (плазмаферез, МАРС) в настоящее время не доказана, а трансплантация печени при HELLP-синдроме и ОЖГБ в нашей стране еще практически не развита. Именно поэтому так важно выявлять и учитывать малейшие клинические и лабораторные проявления печеночной дисфункции во время беременности и своевременно определять тактику лечения и родоразрешения.

Литература

1. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. Петрозаводск: ИнтелТек; 2002.
2. Hay J.E. Liver disease in pregnancy. *Hepatology*. 2008; 47 (3): 1067-76.
3. Hepburn I.S., Schade R.R. Pregnancy-associated liver disorders. *Dig. Dis. Sci.* 2008; 53 (9): 2334-58.
4. Joshi D., James A., Quaglia A., Westbrook R.H., Heneghan M.A. Liver disease in pregnancy. *Lancet*. 2010; 375 (9714): 594-605.
5. Lee N.M., Brady C.W. Liver disease in pregnancy. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15 (8): 897-906.
6. Mackillop L., Williamson C. Liver disease in pregnancy. *Postgrad. Med. J.* 2010; 86 (1013): 160-4.
7. Panther E., Blum H.E. Liver diseases in pregnancy. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2008; 133 (44): 2283-7.
8. Кристофер Ф.С., Гертъе Ф. М. Физиологические изменения, связанные с беременностью. *Update in Anaesthesia*. 1999.
9. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1982; 142: 159-67.
10. Haddad Z., Kaddour C. Partial and complete HELLP, does the difference matter? *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2008; 34 (2): 291.
11. Ducarme G., Bernuau J., Luton D. Liver and preeclampsia. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2010; 29 (4): 97-103.
12. Menzies J., Magee L.A., Macnab Y.C., Ansermino J.M., Li J., Douglas M.J. et al. Current CHS and NHBPEP criteria for severe preeclampsia do not uniformly predict adverse maternal or perinatal outcomes. *Hypertens. Pregnancy.* 2007; 26 (4): 447-62.
13. Tuffnell D.J., Shennan A.H., Waugh J.J., Walker J.J. The management of severe preeclampsia/eclampsia. London : Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2006. (Guideline; no. 10 (A)).
14. Haram K., Svendsen E., Abildgaard U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009; 9: 8.
15. Kirkpatrick C.A. The HELLP syndrome. *Acta Clin. Belg.* 2010; 65 (2): 91-7.
16. Mihiu D., Costin N., Mihiu C.M., Seicean A., Ciortea R. HELLP syndrome – a multisystemic disorder. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2007; 16 (4): 419-24.
17. Pokharel S.M., Chattopadhyay S.K., Jaiswal R., Shakya P. HELLP syndrome—a pregnancy disorder with poor prognosis. *Nepal Med. Coll. J.* 2008; 10 (4): 260-3.

18. Young B.C., Levine R.J., Karumanchi S.A. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu. Rev. Pathol.* 2010; 5: 173-92.
19. Rakheja D., Bennett M.J., Rogers B.B. Long-chain L-3-hydroxyacyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency: a molecular and biochemical review. *Lab. Invest.* 2002; 82 (7): 815-24.
20. Vigil-De Gracia P. Acute fatty liver and HELLP syndrome: two distinct pregnancy disorders. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2001; 73 (3): 215-20.
21. Asherson R.A., Galarza-Maldonado C., Sanin-Blair J. The HELLP syndrome, antiphospholipid antibodies, and syndromes. *Clin. Rheumatol.* 2008; 27 (1): 1-4.
22. Mutze S., Rudnik-Schoneborn S., Zerres K., Rath W. Genes and the preeclampsia syndrome. *J. Perinat. Med.* 2008; 36: 38–58.
23. Yucesoy G., Cakiroglu Y., Bodur H., Ozkan S., Tan T. An analysis of HELLP syndrome cases: does platelet count predict adverse maternal and fetal outcomes in women with HELLP syndrome? *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011; 283 (5): 941-5.
24. Zarrinpar A., Farmer D.G., Ghobrial R.M., Lipshutz G.S., Gu Y., Hiatt J.R. et al. Liver transplantation for HELLP syndrome. *Am. Surg.* 2007; 73 (10): 1013-6.
25. Милованов А.П., ред. Анализ причин материнской смертности: Руководство для врачей. М.: МДВ; 2008.
26. Barton J.R., Riely C.A., Adamec T.A., Shanklin D.R., Houry A.D., Sibai B.M. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167 (6): 1538-43.
27. Minakami H., Tamada T. Hepatic histopathologic characteristics in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 169 (5): 1357-8.
28. Николаева Е.И., Бобкова М.В. HELLP-синдром или острый жировой гепатоз беременных? *Мед. помощь.* 1994; 2: 23-6.
29. Beucher G., Simonet T., Dreyfus M. Management of the HELLP syndrome. *Gynecol. Obstet. Fertil.* 2008; 36 (12): 1175-90.
30. Куликов А.В., Егоров В.М., Обоскалова Т.А. и др. Современная тактика интенсивной терапии при HELLP-синдроме. *Здравоохранение Урала.* 2002; 6: 9-11.
31. Matchaba P.T., Moodley J. WITHDRAWN: Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 8 (3): CD002076.
32. Sheehan H.L. The pathology of acute yellow atrophy and delayed chloroform poisoning. *J. Obstet. Gynecol. Br. Emp.* 1940; 47: 49-62.
33. Stander H.J., Cadden JF. Acute yellow atrophy of the liver in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*

1934; 28: 61-9.

34. Ibdah J.A. Acute fatty liver of pregnancy: An update on pathogenesis and clinical implications. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12 (46): 7397-404.
35. Ko H.H. Acute fatty liver of pregnancy. *Can. J. Gastroenterol.* 2006; 20 (1): 25–30.
36. Pauli-Magnus C., Meier P.J., Stieger B. Genetic determinants of drug-induced cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Semin. Liver Dis.* 2010; 30 (2): 147-59.
37. Geenes V., Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15 (17): 2049-66.
38. Kondrackiene J., Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14 (38): 5781-8.
39. Pathak B., Sheibani L., Lee R.H. Cholestasis of Pregnancy. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2010; 37 (2): 269-82.
40. Pusch T., Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2007; 2: 26.
41. Perin E., Cacciaguerra G., Driul L., Marchesoni D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: diagnosis and obstetric management. *Minerva Ginecol.* 2010; 62 (2): 97-104.
42. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J. Hepatol.* 2009; 51 (2): 237-67.
43. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). *Obstetric cholestasis.* London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2006. (Guideline; no. 43).

Характеристика основных вариантов поражения печени во время беременности

Болезнь	Триместр	Частота	Основные симптомы	Лабораторные результаты	Осложнения
Преэклампсия и эклампсия	2-й или 3-й	5 % - 10 %	Тошнота, рвота, боль в эпигастрии, отеки, артериальная гипертензия, заторможенность, желтуха (на последних стадиях)	АЛТ <500 ЕД/л, протеинурия, ДВС-синдром (7%)	Материнские: гипертонический криз, почечная дисфункция, разрыв/инфаркт печени, судороги, церебральные сосудистые нарушения. Эмбриональные: отслойка плаценты, преждевременные роды, задержка развития плода, высокая перинатальная заболеваемость и смертность
HELLP-синдром	3-й	0,1 % (4% - 12% у женщин с преэклампсией)	Признаки преэклампсии (гипертензия, 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 %)	Материнские: судороги, ОПН, разрыв, гематома или инфаркт печени, высокая смертность Эмбриональные: отслойка плаценты, высокая смертность (до 35 %)
Острый жировой гепатоз беременных	3-й (может произойти и во время 2-ого),	0.01 %	Недомогание, боль в верхних отделах живота, тошнота, рвота, желтуха (очень часто), энцефалопатия (на последних стадиях)	АЛТ <500 ЕД/л, гипербилирубинемия, гипогликемия, увеличенный уровень аммиака; лейкоцитоз, ДВС-синдром (> 75%) - тромбоцитопения, продленное ПТ, гипофибриногенемия	Материнские: ОПН, энцефалопатия, асцит, сепсис, панкреатит, высокая смертность Эмбриональные: высокая смертность (13 % к 23%) от асфиксии, преждевременные роды, задержка развития плода, дефицит LCHAD и его осложнения
Холестатиче	2-й или 3-й	0,1 % - 0,2 %	Интенсивный зуд; желтуха; (от 20 % до 60 %,)	АЛТ<500ЕД/л, выраженное повышение ЩФ и ГГТП, увеличенный	Материнские: Предрасположенность к холестазу в последующих беременностях,

с-кий гепатоз беременных			спустя 1 - 4 недели после зуда); стеаторрея	уровень желчных кислот, билирубин <103 мкмоль/л	Эмбриональные: преждевременные роды, перинатальная смертность (3,5 %)
Вирусный гепатит	Любой	Как в общей популяц ии	Тошнота, рвота, желтуха, лихорадка	АЛТ >500 ЕД/л, резкое увеличение билирубина >100 мкмоль/л, положительные серологические тесты	Материнские: увеличена летальность при наличии гепатита Е.
Токсически й гепатит	Любой	Неизвест на	Тошнота, рвота, желтуха	Различные	Неизвестны

Примечание: АЛТ- аланинаминотрансфераза, АСТ-аспаратаминотрансфераза, ЩФ- щелочная трансфераза, ГГТП- гамма-глутаматтранспептидаза, ЛДГ –лактатдегидрогеназа, LCHAD - long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, ДВС-диссеминированное внутрисосудистое свертывание, ПТ – протромбиновое время

