

А.В. Куликов^{1}, Е.М. Шифман², А.В. Спирин¹*

ОСТРАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ ПАТОЛОГИЯ В АКУШЕРСТВЕ

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

²ФГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов Минобрнауки России, 117198, Москва, Россия

*Куликов Александр Вениаминович. E-mail: kulikov1905@yandex.ru

♦ Основными причинами печеночной патологии, связанными с беременностью, являются преэклампсия и HELLP-синдром, острый жировой гепатоз беременных (ОЖГБ) и холестатический гепатоз беременных. Эта патология требует мультидисциплинарного подхода, а медицинская помощь пациенткам с печеночной дисфункцией/патологией 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. Это будет способствовать ранней диагностике и своевременному оказанию неотложной помощи. Все варианты печеночной патологии, связанные с беременностью, имеют генетическую детерминацию, у них много общего в этиологии, патогенезе, они чрезвычайно трудны для раннего выявления и дифференциального диагноза. Результаты патоморфологических исследований 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 патологии 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, преимуществами оперативного или консервативного метода в настоящее время не определены. Эффективность методов медикаментозной терапии и методов детоксикации (плазмаферез, MAPS) 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: печеночная патология; преэклампсия; HELLP-синдром; острый жировой гепатоз беременных; внутрипеченочный холестаз беременных; интенсивная терапия

A.V. Kulikov¹, E.M. Shifman², A.V. Spirin¹

THE HEPATIC PATHOLOGY IN OBSTETRICS

¹The Ural state medical academy of the Ministry of Health of Russia, 620028 Yekaterinburg, Russia

²The Russian peoples' friendship university of Minobrnauka of Russia, 117198 Moscow, Russia

♦ The main causes of hepatic pathology related to pregnancy are pre-eclampsia, HELLP syndrome, acute fatty hepatitis of pregnant women, and cholestatic hepatitis of pregnant woman. This pathology needs a multidisciplinary approach. The medical care to female patients with hepatic dysfunction/pathology is to be provided in multitype hospitals of high-top level. It is ultimately important that not only obstetrician-gynecologist are aware about the characteristics of this pathology but also anesthesiologist, resuscitation specialist, surgeon, therapist, gastroenterologist, infectiologist, transfusiologist and physician of department of hemodialysis. This level of awareness will promote early diagnostic and timely emergency care support. All variants of hepatic pathology related to pregnancy have both genetic determination and many common in etiology and pathogenesis. They are extremely difficult for early detection and differentiate diagnosis. The results of pathomorphology analysis testify the severity of affection of liver from causes related to pregnancy and make it possible to exactly differentiate them intravital biopsy included. In the case of manifestation of obvious clinical picture of hepatic pathology and its complications the only etio-pathogenic method of treatment remains timely delivery though in certain cases no amelioration of condition occurs. As a rule, the choice of method of delivery totally depends on obstetric situation. The advantages of operative or conservative method are not determined yet. The effectiveness of methods of pharmaceutical therapy and methods of detoxification (plasmapheresis, MAPS) has no proof nowadays. The transplantation of liver under HELLP-syndrome and acute fatty hepatitis of pregnant women factually has no development in Russia. Just that is why it is so important to detect and to take into account the slightest clinical and laboratory manifestations of hepatic dysfunction during pregnancy. No less important it is to determine the tactics of treatment and delivery as well.

Keywords: hepatic pathology, pre-eclampsia, HELLP-syndrome, acute fatty hepatitis of pregnant women, intra-hepatic cholestasis of pregnant women, intensive therapy

Печеночная патология (ПП) в акушерстве относится к одному из самых тяжелых осложнений у беременных женщин и постоянно привлекает к себе внимание исследователей разных специальностей. Даже при физиологически протекающей беременности изменяется функциональное состояние печени, которое выражается в снижении уровня альбумина, антитромбина III, протеина С, протеина S, гаптоглобина, повышении содержания щелочной фосфатазы, фибриногена, α_1 -, α_2 -, β -глобулинов, церулоплазмينا, трансферрина и желчных кислот. Кон-

центрация билирубина, АСТ, АЛТ и гамма-глутаматтранспептидазы (ГГТП) во время беременности не изменяется. Измененные печеночные тесты встречаются в 3—8% всех беременностей.

Основные причины ПП весьма разнообразны. Традиционно их подразделяют на связанные и несвязанные с беременностью.

К причинам ПП, связанным с беременностью относят: — чрезмерную рвоту беременных; — внутрипеченочный холестаз беременных;

— поражение печени, связанное с преэклампсией;
— HELLP-синдром;
— острый жировой гепатоз беременных (ОЖГБ).
Поражения печени, не связанные с беременностью:
— существовавшие ранее заболевания печени (аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона, хронический вирусный гепатит В и С, цирроз печени);
— болезни печени, которые возникают или усиливаются в течение беременности: холелитиаз, синдром Бадда—Жиари, вирусные гепатиты, в том числе вызванные вирусом Е и вирусом простого герпеса;
— другие заболевания печени — токсический гепатит, лекарственный гепатит.

Безусловно, основное внимание уделяется таким причинам ПП, 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. Термин HELLP-синдром впервые предложен в 1982 г. L. Weinstein. Данный акроним включает: **Hemolysis** — появление свободного гемоглобина в сыворотке и моче; **Elevated Liver enzymes** — повышение уровня АСТ, АЛТ; **Low Platelets** — тромбоцитопению. 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. В подавляющем большинстве (до 80—90%) случаев тяжелая преэклампсия и HELLP-синдром сочетаются друг с другом и рассматриваются как единое целое, поэтому 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-й недели, в 50% — 27—37 нед, и в 20% — после 37-й 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. В 10—20% развитие HELLP-синдрома не сопровождается артериальной гипертензией и протеинурией, что еще раз говорит о более сложных механизмах его формирования в сравнении с таковыми при преэклампсии. 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 ПП, связанной с беременностью: перинатальная смертность достигает 34%, а летальность у женщин — до 25%.

В патогенезе HELLP-синдрома много общего с патогенезом преэклампсии, ДВС-синдрома и ОЖГБ, что находит 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 (повышен уровень интерлейкина (IL)-10, IL-6-рецептора и трансформирующего фактора роста β_3 (TGF β_3), а концентрация CCL18, CXCL5 и IL-16 значительно снижена); отложение фибрина и микротромбообразование в сосудах микроциркуляции; увеличение активности ингибиторов активации плазминогена (PAI-1); нарушение метаболизма жирных кислот (дефицит длинной цепи 3-гидроксиацил КоА

дегидрогеназы (long chain 3-hydroxyacyl dehydrogenase) (LCHAD), характерное для жирового гепатоза. Огромное значение в развитии HELLP-синдрома имеют антифосфолипидный синдром и другие варианты тромбофилий, различные генетические аномалии, играющие роль и в развитии преэклампсии. Эти аномалии связывают с наличием полиморфизма генов, кодирующих компоненты системы липидного обмена (LPL, ApoE, LCHAD), антиоксидантной защиты (EPHX, LPL, CYP1A1, SOD), иммунологической защиты (HLA-G, ФНО α (TNF α), IL-1, IL-10, CD14-рецептор, CTLA-4), системы гемостаза (FVL, MTHFR, протромбин, CBS, PAI-1, GP-IIIa, FXIII, FXVII, фибриноген), плацентарных факторов (STOX1, SERPINA3, ACVR2, IGF-I, IGF-II), факторов, участвующих в регуляции тонуса сосудов (AGT, ACE, AT1R, REN, PRCP, eNOS, ET-1, ER, Flt-1, ENG, VEGF, PIGF).

Лабораторная диагностика HELLP-синдрома и оценка степени тяжести основана на критериях Tennessee, которые включают только одну степень тяжести — максимальную: уровень тромбоцитов менее 100 000⁹/л, АСТ более 70 ЕД/л, ЛДГ более 600 ЕД/л. По критериям Mississippi выделяют три класса тяжести HELLP-синдрома: I класс — содержание тромбоцитов менее 50 000⁹/л, АСТ, АЛТ более 70 ЕД/л, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) более 600 ЕД/л; II класс — уровень тромбоцитов 50 000—100 000⁹/л, АСТ, АЛТ более 70 ЕД/л, ЛДГ более 600 ЕД/л; III класс — содержание тромбоцитов 100 000—150 000⁹/л, АСТ, АЛТ 40—70 ЕД/л, ЛДГ более 600 ЕД/л.

К прочим признакам HELLP-синдрома относятся боли в животе как проявление растяжения капсулы печени и интестинальной ишемии; увеличение количества продуктов деградации фибрина/фибриногена как отражение синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром); снижение уровня гемоглобина, метаболический ацидоз; повышение содержания непрямого билирубина, ЛДГ; обнаружение обломков эритроцитов (шизоциты) в мазке крови как отражение гемолиза. Гемоглобинемию и гемоглобинурию макроскопически выявляют лишь у 10% пациенток с HELLP-синдромом. К ранним и специфическим лабораторным признакам внутрисосудистого гемолиза является низкое (менее 1 г/л) содержание гаптоглобина.

Помимо определения концентрации АСТ и АЛТ к ранним признакам поражения печени относится выявление уровня глутатион S-трансферазы (GST-a1 или α -GST).

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.

О важности своевременной диагностики признаков поражения печени во время беременности говорит и то, что в проведенных исследованиях PIERS (Preeclampsia Integrated Estimate of RiSk) 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 артериального давления (АД) более 110 мм рт. ст. и отслойкой плаценты.

Материнские осложнения HELLP-синдрома весьма серьезны, их частота изменяется в зависимости от его 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 выявляют в 4—11% случаев, 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 наблюдают эклампсию (4—9%), отек головного мозга (1—8%), подкапсульную гематому печени (0,9—2%) и разрыв печени (1,8). Последние варианты поражения печени и обуславливают такой метод лечения этой патологии, как трансплантация печени.

К перинатальным осложнениям HELLP-синдрома относят задержку развития плода (38—61%), преждевременные роды (70%), тромбоцитопению новорожденных (15—50%), респираторный дистресс-синдром (5,7—40%), перинатальную смертность (7,4—34%).

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

Дифференциальный диагноз HELLP синдрома весьма непросто (табл. 1). К заболеваниям, от которых необходимо дифференцировать HELLP-синдром, относят гестационную тромбоцитопению, острую жировую дистрофию печени, вирусный гепатит, холангит, холецистит, инфекцию мочевых путей, гастрит, язву желудка, острый панкреатит, иммунную тромбоцитопению, дефицит фолиевой кислоты, системную красную волчанку, антифосфолипидный синдром, тромботическую

тромбоцитопеническую пурпуру, гемолитико-уремический синдром.

Дифференциальная диагностика связанных с беременностью микроангиопатий представлена в табл. 2.

Патоморфология. При знакомстве с многочисленной литературой по данной проблеме обращает на себя внимание противоречивость сведений о характере поражения печени при HELLP-синдроме. Одни авторы считают классическим морфологическим признаком поражения печени при этой патологии перипортальный или очаговый паренхиматозный некроз с депозитами фибрина в просвете синусоидных капилляров, другие 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 разрезе пестрая за счет множественных разнокалиберных, неправильной формы, сливающихся субкапсульных и паренхиматозных очагов темно-красного цвета (рис. 1).

При гистологическом исследовании в печеночной паренхиме обнаруживают субкапсульные, центрлобулярные, перипортальные и мультилобулярные очаги некроза, кровоизлияния, массивные отложения фибрина в

Таблица 1

Характеристика основных вариантов поражения печени во время беременности

Болезнь	Триместр	Частота	Основной симптом	Лабораторные результаты	Осложнение
Преэклампсия и эклампсия	II или III	5—10 %	Тошнота, рвота, боль в эпигастрии, отеки, артериальная гипертония, заторможенность, желтуха (на последних стадиях)	Уровень АЛТ менее 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	III	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, уровень АЛТ менее 500 ЕД/л, количество тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/л$, повышение содержания ЛДГ, ДВС-синдром (20—40%)	Материнские: судороги, острая ПП, разрыв, гематома или инфаркт печени, высокая смертность. Эмбриональные: отслойка плаценты, высокая смертность (до 35%)
ОЖГБ	III (может произойти во время II)	0,01%	Недомогание, боль в верхних отделах живота, тошнота, рвота, желтуха (очень часто), энцефалопатия (на последних стадиях)	Уровень АЛТ менее 500 ЕД/л, гипербилирубинемия, гипогликемия, повышенный уровень аммиака, лейкоцитоз, ДВС-синдром (более 75%) — тромбоцитопения, продленное ПТ-время, гипофибриногенемия	Материнские: острая ПП, энцефалопатия, асцит, сепсис, панкреатит, высокая смертность. Эмбриональные: высокая смертность (13% к 23%) от асфиксии, преждевременные роды, задержка развития плода, дефицит LCHAD и его осложнения
ХГБ	II или III	0,1—0,2%	Интенсивный зуд, желтуха, (от 20 до 60%, спустя 1—4 нед после зуда), стеаторея	Уровень АЛТ менее 500 ЕД/л, выраженное повышение концентрации ЩФ и ГГТП, повышенный уровень желчных кислот, содержание билирубина менее 103 мкмоль/л	Материнские: предрасположенность к холестазу в последующих беременностях. Эмбриональные: преждевременные роды, перинатальная смертность (3,5%)
Вирусный гепатит	Любой	Как в общей популяции	Тошнота, рвота, желтуха, лихорадка	Содержание АЛТ более 500 ЕД/л, резкое повышение уровня билирубина — более 100 мкмоль/л, положительные серологические тесты	Материнские: увеличена летальность при наличии гепатита E
Токсический гепатит	Любой	Неизвестна	Тошнота, рвота, желтуха	Различные	Неизвестны

Примечание. ХГБ — холестатический гепатоз беременных; ЩФ — щелочная трансфераза; ПТ — протромбиновое; LCHAD — long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase.

Дифференциальная диагностика связанных с беременностью микроангиопатий

Клиническое проявление	Преэклампсия	HELLP	ГУС	ТПП	СКВ	АФС	ОЖГБ
Микроангиопатическая гемолитическая анемия	+	++	++	+++	от ± до +++	±	+
Тромбоцитопения	+	+++	++	+++	+	+	±
Коагулопатия	±	+	±	±	±	±	+++
Артериальная гипертензия	+++	±	±	±	±	±	±
Почечная недостаточность	+	+	+++	+	++	±	±
Церебральная недостаточность	+	±	±	+++	±	+	+
Время развития	III триместр	III триместр	После родов	II триместр	Любое	Любое	III триместр

Примечание. ГУС — гемолитико-уремический синдром; ТПП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; СКВ — системная красная волчанка; АФС — антифосфолипидный синдром.

синусоидных капиллярах, плазматическое пропитывание стенок артериол (рис. 2).

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. Кроме поражения печени для полного HELLP-синдрома характерны 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.

Лечебная тактика. При развитии и прогрессировании тромбоцитопении во время беременности необходимо тщательное наблюдение за минимальными проявлениями преэклампсии (протеинурия, артериальная гипертензия) и печеночной дисфункции (уровень билирубина, ЛДГ, АСТ, АЛТ, гаптоглобина). Следует

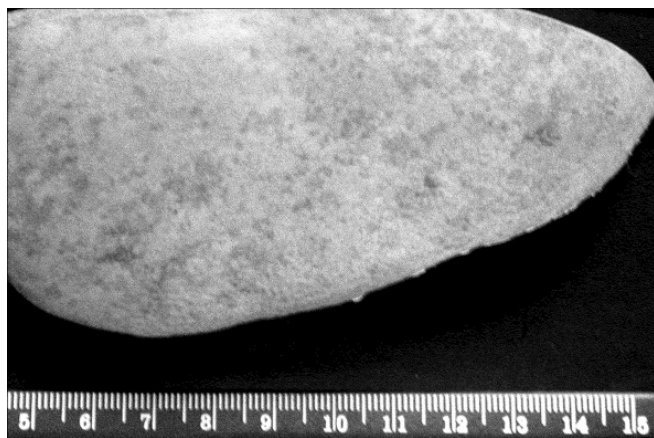


Рис. 1. Макроскопическая картина печени при HELLP-синдроме: пестрый вид поверхности печени за счет множественных сливающихся субкапсульных некрозов.

помнить о том, что только своевременный диагноз и родоразрешение могут предотвратить развитие фатальных осложнений.

Необходимо учитывать, что клиническая картина HELLP-синдрома может разворачиваться стремительно, поэтому необходимо быть готовым к самым различным вариантам течения — от массивного кровотечения, внутримозгового, внутripеченочного кровоизлияния до разрыва капсулы печени. Адекватную помощь пациентам 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:

1) при сроке беременности более 34 нед — срочное родоразрешение; выбор способа родоразрешения определяется акушерской ситуацией;

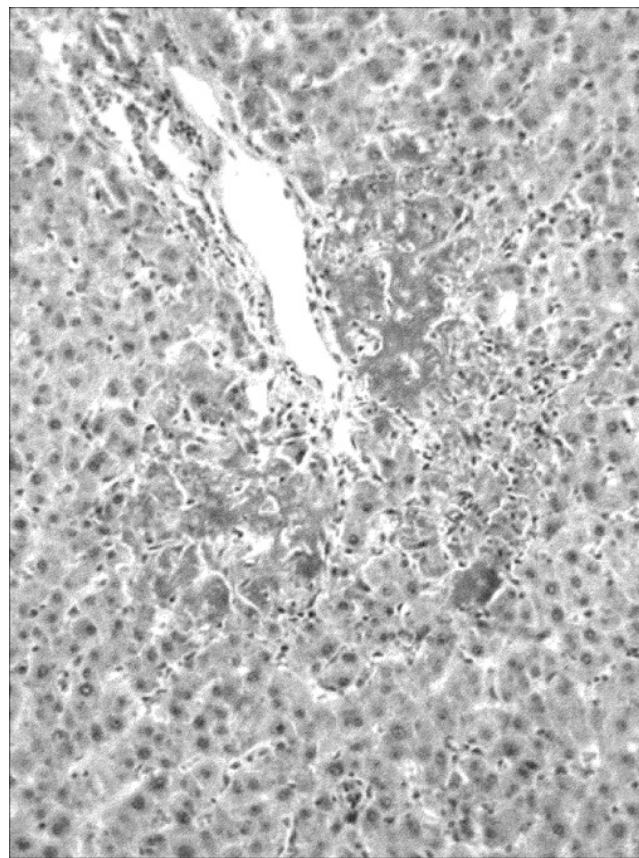


Рис. 2. Микроскопическая картина печени при HELLP-синдроме: перипортальный очаг некроза паренхимы с депозитами фибрина.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

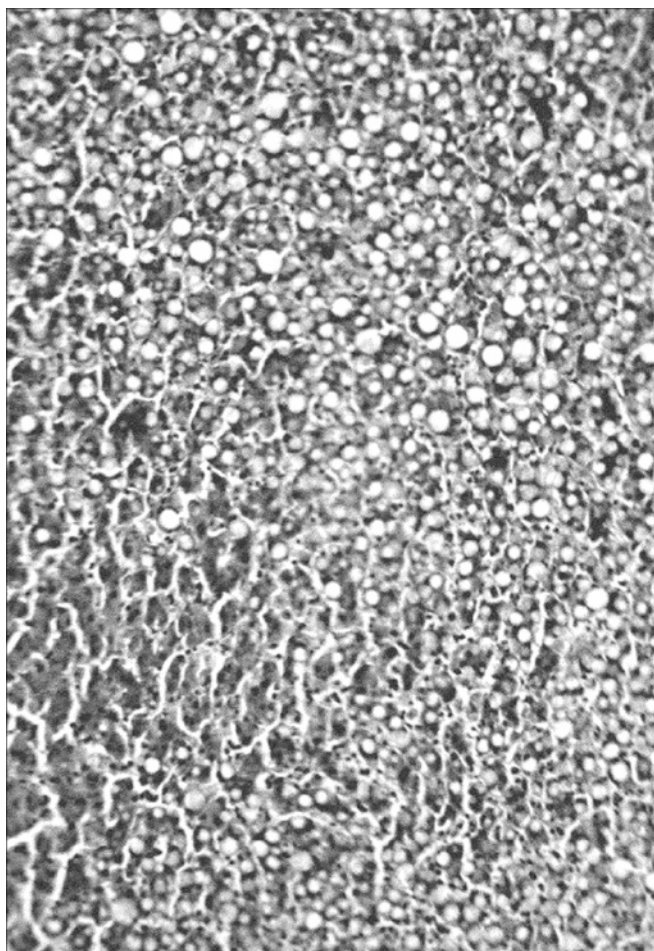


Рис. 3. Микроскопическая картина печени при HELLP-синдроме: жировая дистрофия гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 28.

2) при сроке беременности 27—34 нед при отсутствии угрожающих жизни признаков (кровотечение, ПП, 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 нед и отсутствии угрожающих жизни признаков (см. выше) возможно пролонгирование беременности до 48—72 ч; в этих условиях также применяют кортикостероиды; способ родоразрешения — операция кесарева сечения.

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

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 эффективности для предотвращения материнских и перинатальных осложнений HELLP-синдрома. Единственный эффект применения кортикостероидов — увеличение количества тромбоцитов у женщины и меньшая частота тяжелого респираторного дистресс-синдрома (РДС) у новорожденных. Кортикостероиды назначают при уровне тромбоцитов менее $50 \cdot 10^9/\text{л}$.

Терапия преэклампсии. При развитии HELLP-синдрома на фоне тяжелой преэклампсии и/или эклампсии в обязательном порядке проводят терапию магния сульфатом в дозе 2 г/ч внутривенно и гипотензивную терапию — при АД выше 160/110 мм рт. ст. Терапия преэклампсии должна продолжаться как минимум 48 ч после родоразрешения.

Коррекция коагулопатии. Заместительная терапия компонентами крови (СЗП, криопреципитат, эритроцитарная масса, тромбоцитарная масса, 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. При количестве тромбоцитов более $50 \cdot 10^9/\text{л}$ и отсутствии кровотечения профилактически тромбоцитарную массу не переливают. Показания к трансфузии тромбоцитарной массы возникают при количестве тромбоцитов менее $20 \cdot 10^9/\text{л}$ и предстоящем родоразрешении. Для восстановления факторов протромбинового комплекса используют витамин К 2—4 мл.

Инфузионная терапия. Единого рецепта проведения инфузионной терапии при ПП нет. В подавляющем большинстве случаев ее состав и объем носят симптоматический характер. Необходимо корректировать электролитные нарушения полиэлектролитными сбалансированными растворами ("Рингер", "Стерофундин", "Иностерил"); 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). Необходимы 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. 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. 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%, растворы "Рингер", "Стерофундин", "Иностерил") из расчета 60—80 мл на 1 кг массы тела со скоростью введения до 1000 мл/ч. Параллельно проводят стимуляцию 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 ПП.

При развитии артериальной гипотонии начинают внутривенную инфузию синтетических коллоидов (гидроксиэтилированный крахмал или модифицирован-

ный желатин) в объеме 500—1000 мл, а далее и инфузию дофамина 5—15 мкг/кг/ч для поддержания систолического АД выше 90 мм рт. ст.

В динамике оценивают цвет мочи, содержание 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), нарастания уровня креатинина в 1,5 раза либо снижения клубочковой фильтрации более 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 (гемофильтрация, гемодиализ).

Метод анестезии при родоразрешении. При коагулопатии — тромбоцитопения (менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$), дефицит плазменных факторов свертывания (МНО более 1,5; фибриноген менее 1 г/л; АПТВ более 1,5 нормы) — оперативное родоразрешение необходимо проводить в условиях общей анестезии, поскольку при таком состоянии системы гемостаза регионарная анестезия противопоказана. Для проведения общей анестезии при операции кесарева сечения могут быть использованы такие препараты, как кетамин, фентанил, севофлюран.

ОЖГБ. 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. Sheehan, 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 (при ОЖГБ) встречается с частотой 1:13 000 беременностей. Этиология ОЖГБ до конца неизвестна, неизвестна и связь с географическими или этническими особенностями. ОЖГБ развивается преимущественно в сроки 32—36 нед. Высокая летальность при ОЖГБ отмечали до 1970 г. — 70—80%, в настоящее время она составляет 18—25%. Перинатальная смертность также снизилась с 85 до 23%. К факторам риска развития ОЖГБ относят врожденный дефицит LCHAD, 1-ю беременность, многократную беременность (у пациенток с ОЖГБ до 25%), преэклампсию (у пациенток с ОЖГБ до 50%) и беременность плодом мужского пола (в 3 раза чаще).

Патогенез ОЖГБ. 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 ПП, обусловленной заболеванием печени. Нормальное содержание жира в печени не превышает 5%, а при ОЖГБ оно повышается до 13—19%. Большое значение для развития стеатогепатоза имеет инсулинорезистентность.

В настоящее время установлена одна из основных причин ОЖГБ — генетический митохондриальный дефект β -окисления жирных кислот: дефицит ферментной длинной цепи 3-гидроксиацил КоА-дегидрогеназы (LCHAD) у плода — мутации G1528C и E474Q, а также нарушение обмена жирных кислот в плаценте. У гетерозиготной матери и гомозиготного плода (встречается у 1 из 5 плодов у женщин с ОЖГБ) это приводит к избыточному поступлению токсических метаболитов жирных кислот от плода в кровоток матери и поражению печени, что и обуславливает необходимость родоразрешения как основного этиопа-

тогенетического метода лечения. Измененный гормональный фон во время беременности также может приводить к нарушению метаболизма жирных кислот.

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 отмечают 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. Если их более пяти, вероятность ОЖГБ очень велика:

- 1) рвота;
- 2) боль в животе;
- 3) плидипсия и полиурия;
- 4) энцефалопатия;
- 5) повышение уровня трансаминаз (часто в 3—10 раз выше нормы);
- 6) повышение содержания билирубина;
- 7) гипогликемия (менее 4 ммоль/л);
- 8) увеличение уровня содержания солей мочевины (более 340 мкмоль/л);
- 9) почечная дисфункция (содержание креатинина более 150 мкмоль/л);
- 10) повышение уровня аммиака (более 47 мкмоль/л);
- 11) лейкоцитоз (более $11 \cdot 10^9/\text{л}$; часто $20—30 \cdot 10^9/\text{л}$);
- 12) коагулопатия (протромбиновое время более 14 с; АПТВ более 34 с);
- 13) асцит или гиперэхогенная структура печени при ультразвуковом исследовании (УЗИ);
- 14) микровезикулярный стеатоз при биопсии печени и гистологическом исследовании.

В дальнейшем развиваются желтуха (более 70% случаев), асцит (40%), лихорадка (45%), головная боль (10%) и такие тяжелейшие осложнения, как желудочно-кишечное кровотечение (20—60%), ПП (50%), ДВС-синдром (55%), печеночная энцефалопатия (60—80%) и острый панкреатит.

Лабораторные изменения при ОЖГБ: лейкоцитоз (до 20 000—30 000 в 1 мкл), повышение активности аминотрансфераз сыворотки в 3—10 раз, активности щелочной фосфатазы сыворотки в 5—10 раз, уровня билирубина. Отмечают гипераммониемию, гипогликемию (часто остается нераспознанной), снижение содержания аминокислот в сыворотке, увеличение протромбинового времени и тромбоцитопению.

Для постановки диагноза ОЖГБ также используют магнитно-резонансную томографию и УЗИ печени. Но изменения, выявленные при этих исследованиях, 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.

Лечебная тактика. При ОЖГБ своевременное родоразрешение является важнейшим лечебным мероприятием, позволяющим прервать патологическое накопле-

ние жировых включений в гепатоцитах. Именно благодаря своевременной диагностике и, соответственно, родоразрешению в настоящее время уровень материнской и перинатальной смертности при ОЖГБ значительно снизился. Ни один источник литературы не указывает на преимущественный способ родоразрешения при ОЖГБ — оперативное или консервативное, вся тактика определяется только акушерской ситуацией.

Все варианты медикаментозного лечения (клофибрат, гемфиброзил, аторвастатин, правастатин, пентоксифиллин, ингибиторы АПФ, витамин Е, урсодеоксихолиевая кислота) неалкогольного жирового гепатоза (стеатогепатоз) имеют значение при длительном, хроническом использовании, а не в такой острой ситуации, как во время беременности. Интенсивная терапия ОЖГБ так же, как и при любом другом варианте ПП, носит симптоматический характер.

Холестатический гепатоз беременных (ХГБ). Частота ХГБ или внутрипеченочного холестаза беременных колеблется от 1:1000 до 1:10 000. Наиболее широко ХГБ распространен в странах Азии, Южной Америки и скандинавских странах. К факторам риска также относят перенесенный ХГБ в предыдущей беременности, возраст старше 35 лет, многорожавших, прием гормональных контрацептивов, вспомогательные репродуктивные технологии. В 80% случаев ХГБ развивается после 30-й недели беременности, но есть единичные указания на его начало и с 8-й недели.

Этиология и патогенез ХГБ до конца не ясны. К основным причинам развития этого осложнения относят эффект гормонов (эстрогены и прогестерон), генетические мутации транспортных белков в гепатобилиарной системе, связанных с обменом желчных кислот (ABCB4 (MDR3), N591S, V444A, E279G, D482G, ABCC2, NR1H4), низкий уровень потребления селена, инфекции (гепатит С, пиелонефрит), прием антибиотиков, повышенная проницаемость кишечника и даже сезонные колебания — летом ХГБ встречается чаще. Поражение плода и плаценты при ХГБ также связывают с высоким уровнем желчных кислот.

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» («желчные тромбы») (рис. 5). В результате длительного застоя желчи возможны повреждение гепатоцитов и разрыв желчных протоков с образованием «желчных озер».

Основные симптомы ХГБ: кожный зуд, преимущественно затрагивающий ладони, подошвы и другие участки тела; желтуха среди женщин с ХГБ развивается у 10—15% и носит умеренный характер (до 100 мкмоль/л); стеаторея. Одним из последствий стеатореи может быть дефицит витамина К и увеличение протромбинового времени. К общим симптомам относят 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 сут до 3—4 нед после родов.

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 выявляют в 27% случаев, брадикардию у плода — в 14%, дистресс плода — в 21—44%, антенатальную гибель плода — в 0,4—4,1%. Высока частота РДС новорожденных — 28,7%. Результаты

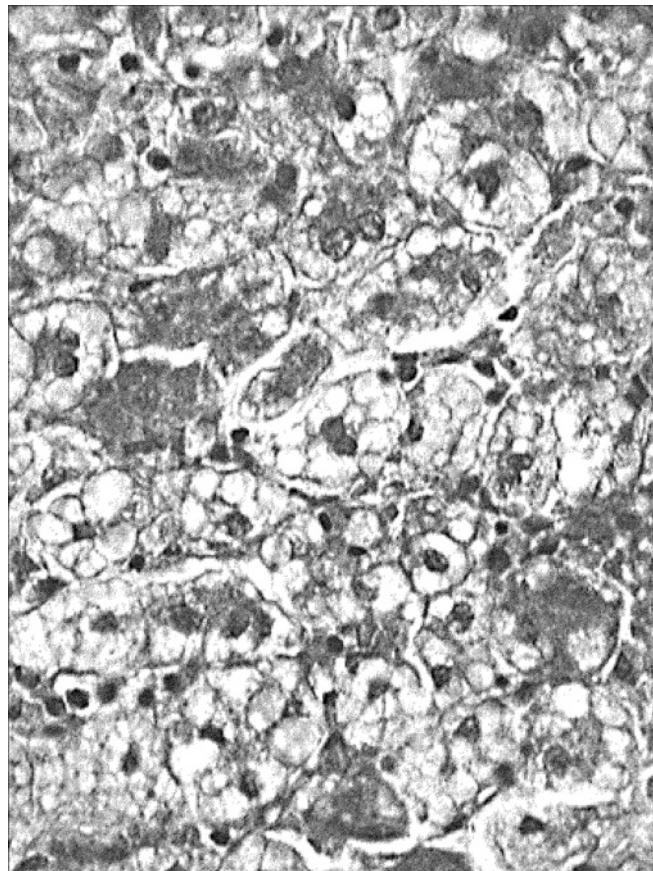


Рис. 4. Микроскопическая картина печени при ОЖГБ: набухшие гепатоциты с каплями жира в цитоплазме и центрально расположенными ядрами.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

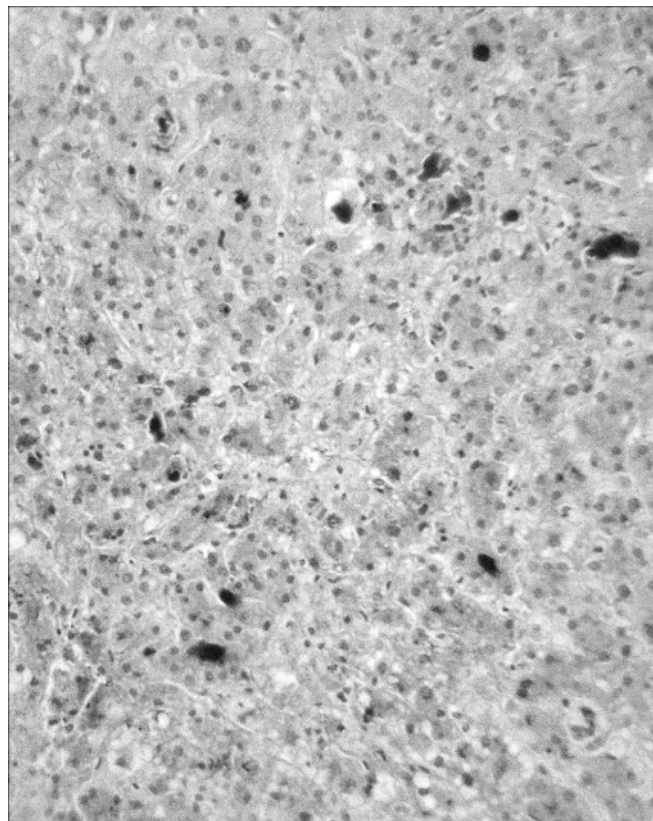


Рис. 5. Микроскопическая картина печени при ХГБ: желчные тромбы в расширенных желчных капиллярах и междольковых желчных протоках.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 70.

многих исследований указывают на прямую связь тяжести осложнений и уровня желчных кислот у матери.

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

Ультразвуковая диагностика и биопсия печени при ХГБ малоинформативны.

Лечебная тактика при ХГБ хорошо известна: основными препаратами являются производные урсодезоксихолевой кислоты в дозе от 8 до 15 мг/кг/день в течение 1—4 нед. Прочие препараты (холестирамин, S-аденозил-L-метионин, дексаметазон) значительно уступают производным урсодезоксихолевой 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 стеатореи используют витамин К 2—4 мл/день.

С учетом того, 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 проводят в сроке 37—38 нед, и это скорее общепринятая практика, поскольку никаких доказательных данных, подтверждающих или опровергающих данное утверждение, нет.

Основные причины ПП, связанные с беременностью, — преэклампсия и HELLP-синдром, ОЖГБ и ХГБ приводят к весьма тяжелым осложнениям и неблагоприятным материнским и перинатальным результатам (уровень материнской и перинатальной смертности достигает 20—30%). Эта патология требует мультидисци-

плинарного подхода, а медицинская помощь пациенткам с печеночной дисфункцией/патологией 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. Это будет способствовать ранней диагностике и своевременному оказанию неотложной помощи. Все варианты печеночной патологии, связанные с беременностью, имеют генетическую детерминацию, у них много общего в этиологии, патогенезе, они чрезвычайно трудны для раннего выявления и дифференциального диагноза. Результаты патоморфологических исследований свидетельствуют о тяжести поражения печени от причин, связанных с беременностью, и позволяют их точно дифференцировать, включая и прижизненную биопсию. При появлении явной клинической картины ПП 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, 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.