

Заболевания печени у беременных

Е.И. Григоренко, Е.В. Максимова, И.Л. Кляритская

Liver disease in pregnant women

E.I. Grigorenko, E.V. Maksimova, I.L. Kliaritskaia

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: беременность, заболевания печени, внутрипеченочный холестаз беременных, острая жировая дистрофия печени беременных, способ родоразрешения

Резюме

Заболевания печени у беременных

Е.И. Григоренко, Е.В. Максимова, И.Л. Кляритская

Физиологическая беременность сопровождается рядом изменений, в первую очередь, лабораторных показателей, которые необходимо учитывать при развитии патологических состояний печени. Патология печени является одной из наиболее распространенных и прогностически значимых форм гестационной патологии и встречается у 3-5% беременных. Патологические состояния печени у беременных характеризуются многообразием этиологических форм, вариантов течения и прогноза. Они делятся на 2 основные группы: поражения печени, вызванных самой беременностью; заболевания печени, не обусловленных непосредственно беременностью: острые заболевания, развившиеся во время беременности; хронические заболевания, которые предшествовали беременности. Основными вопросами, на которые должен ответить врач-гепатолог при заболеваниях печени у беременных, являются следующие: если заболевание печени имелось до наступления беременности, то необходимо определить, как планировать беременность, есть ли прегравидарная подготовка и как вести беременность и роды; если заболевание печени вызвано самой беременностью, то необходимо оценить возможность пролонгирования беременности с оценкой рисков развития осложнений, выбрать способ родоразрешения и рассмотреть вопрос возможности повторной беременности. Своевременная диагностика поражений печени и тщательная оценка степени риска для матери и плода в каждом конкретном случае необходимы для выбора правильной тактики лечения, ведения беременности, выборе срока и способа родоразрешения.

Ключевые слова: беременность, заболевания печени, внутрипеченочный холестаз беременных, острая жировая дистрофия печени беременных, способ родоразрешения

Григоренко Елена Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» e-mail: egrigorenko@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Максимова Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: HelenMaksimovatt@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: klira3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Abstract

Liver disease in pregnant women

E.I. Grigorenko, E.V. Maksimova, I.L. Kliaritskaia

Physiological pregnancy is accompanied by a number of changes, primarily laboratory indicators, which must be considered when developing pathological conditions of the liver. Liver pathology is one of the most common and prognostically significant forms of gestational pathology and occurs in 3-5% of pregnant women. Pathological conditions of the liver in pregnant women are characterized by a variety of etiological forms, variants of the course and prognosis. They are divided into two main groups: liver damage caused by the pregnancy itself; liver diseases not directly attributable to pregnancy: acute diseases that developed during pregnancy; chronic diseases that preceded pregnancy. The main questions that a hepatologist must answer for pregnant women with liver diseases are: if there was a liver disease before pregnancy, it is necessary to determine how to plan a pregnancy, whether there is pregravid preparation and how to manage pregnancy and childbirth; if the liver disease is caused by the pregnancy itself, it is necessary to assess the possibility of prolonging pregnancy with an assessment of the risks of complications, choose a method of delivery and consider the possibility of re-pregnancy. Timely diagnosis of liver lesions and a thorough assessment of the degree of risk for the mother and the fetus in each case are necessary to choose the right treatment tactics, pregnancy management, and the timing and method of delivery.

Keywords: pregnancy, liver disease, intrahepatic cholestasis of pregnant women, acute fatty degeneration of the liver of pregnant women, method of delivery

Изменения при физиологической беременности

Физиологическая беременность сопровождается рядом изменений, в первую очередь, лабораторных показателей (табл. 1), которые необходимо учитывать при развитии патологических состояний печени [1-3].

Появление пальмарной эритемы и «сосудистых звездочек» на коже во время беременности, повышение содержания желчных кислот, холестерина, триглицеридов в сыворотке крови, повышение концентрации факторов свертывания крови обусловлены влиянием повышенных уровней эстрогенов и прогестерона, некоторые изменения (2-4 кратное повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ), церулоплазмينا) — связаны с их синтезом в плаценте. Снижение уровней общего белка и альбумина являются следствием увеличения объема циркулирующей крови (ОЦК) и простого эффекта разведения. Все перечисленные отклонения имеют наибольшую выраженность в III триместре беременности. Нормализация измененных показателей происходит в первые 4-6 недель после родов [1-3]. Уровни билирубина, γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТ), сывороточных аминотрансфераз (АСТ, АЛТ) и γ -глобулинов в норме у беременных не повышаются [4].

При физиологической беременности повышение ОЦК и повышение внутрибрюшного давления в связи с ростом беременной матки ведут к увеличению портального венозного давления. Максимальное увеличение портального венозного давления наблюдается в конце II — начале III триместра беременности, а также во втором периоде родов [1, 4].

При гистологическом исследовании печени у беременных каких-либо патологических изменений

не выявляется. Возможны неспецифические изменения, выражающиеся в небольшом повышении содержания гликогена, жировых вакуолей в гепатоцитах [1-3].

Заболевания печени у беременных

Патология печени является одной из наиболее распространенных и прогностически значимых форм гестационной патологии и встречается у 3-5% беременных. Патологические состояния печени у беременных характеризуются многообразием этиологических форм, вариантов течения и прогноза. Они делятся на 2 основные группы [4-6].

К поражениям печени, вызванным самой беременностью, относятся:

- Поражения печени при чрезмерной (неукротимой) рвоте беременных
- Внутрипеченочный холестаз беременных
- Острая жировая дистрофия печени беременных
- Поражения печени при преэклампсии, эклампсии
- HELLP-синдром

Кроме того, беременная женщина может страдать и рядом заболеваний, не обусловленных непосредственно беременностью. Сюда относят:

- Острые заболевания, развившиеся во время беременности –
 - ✓ острый гепатит вирусной, лекарственной, токсической этиологии
 - ✓ острый холестаз, вызванный билиарной обструкцией
 - ✓ синдром Бадда-Киари
- Хронические заболевания, которые предшествовали беременности –
 - ✓ хронические гепатиты и циррозы печени

Изменения лабораторных показателей во время физиологической беременности

Показатели	Изменения по сравнению с нормой	Триместр максимальных изменений
Общий белок	Снижение	II-III
Альбумины	Снижение (на 20%)	II-III
γ-глобулины	Норма или небольшое снижение	III
α-глобулины	Повышение	III
β-глобулины	Повышение	III
Холестерин	Повышение (в 1,5-2 раза)	III
Триглицериды	Повышение (в 3 раза)	III
Щелочная фосфатаза	Повышение (в 2-4 раза)	III
Желчные кислоты	Повышение (до 10 мкмоль/л)	III
Прямой билирубин	Не изменяется или слабо повышается	I-III
АСТ/АЛТ	Не изменяется	-
γ-ГТ	Не изменяется	-
Церулоплазмин	Повышение	III
Трансферрин	Повышение	III
Фибриноген	Повышение	III
Факторы свертывания VII, VIII, IX, X, протромбиновый индекс	Повышение	III
α-фетопротеин	Повышение	III

различной этиологии

- ✓ опухоли печени
- ✓ болезнь Вильсона-Коновалова, наследственный гемохроматоз
- ✓ семейные негемолитические гипербилирубинемии
- ✓ внепеченочная портальная гипертензия (тромбоз воротной вены)
- ✓ состояние после трансплантации печени

Основными вопросами, на которые должен ответить врач-гепатолог при заболеваниях печени у беременных, являются следующие: если заболевание печени имелось до наступления беременности, то необходимо определить, как планировать беременность, есть ли прегравидарная подготовка и как вести беременность и роды; если заболевание печени вызвано самой беременностью, то необходимо оценить возможность пролонгирования беременности с оценкой рисков развития осложнений, выбрать способ родоразрешения и рассмотреть вопрос возможности повторной беременности.

На рисунке 1 приведен алгоритм первичной оценки изменений печеночных проб у беременных [7].

Знание особенностей течения патологии печени у беременных позволяет клиницисту выбрать правильную тактику ведения пациенток и снизить риск развития осложнений как для матери, так и для плода.

В табл. 2 приведена рубрикация болезней печени у беременных по МКБ-10. В настоящее время при постановке диагноза заболевания печени, связанного с беременностью, используется рубрикация в соответствии с МКБ-10 (табл.2).

Поражение печени при чрезмерной рвоте беременных (ЧРБ)

Во время беременности рвота считается чрезмерной в тех случаях, когда она сопровождается потерей более 5% массы тела, дегидратацией, гипокалиемией и метаболическим ацидозом или алкалозом [8-9]. ЧРБ наблюдается от 0,3% до 2% всех беременностей. Это состояние развивается, как правило, между 4-й и 10-й неделями и прекращается до 20-й недели беременности. Редко ЧРБ может сохраняться на протяжении всей беременности. В патогенезе данного состояния предполагается взаимодействие гормональных, иммунных и генетических факторов. Основным гормональным фактором является повышенная продукция хорионического гонадотропного гормона (ХГГ), пик которой отмечается между 12 и 14 неделями и, как правило, совпадает с наибольшей выраженностью симптомов ЧРБ. Обсуждаются также различия в биологической активности различных форм ХГГ, его способность влиять на секреторную активность желудочно-



Рис. 1 Алгоритм первичной оценки изменений печеночных проб у беременных

кишечного тракта и индуцировать транзиторный гипертиреоз. К другим факторам, имеющим значение в развитии ЧРБ, относят высокий уровень эстрогенов и/или прогестерона, предшествующие гипертиреоз, диабет, ожирение, наличие инфекции *Helicobacter pylori*, характер питания, особенности психики и др. ЧРБ чаще развивается у молодых женщин, имеющих первую беременность, наличии плода женского пола, при многоплодной беременности, при трофобластической болезни [5-8].

В 50-60% случаев при ЧРБ наблюдается транзиторное повышение трансаминаз. Возможно также небольшое повышение уровня билирубина, снижение уровня альбумина в сыворотке крови с быстрой нормализацией всех показателей после прекращения рвоты и восстановления питания. Редко наблюдается значительное повышение активности АСТ и АЛТ, что требует исключения острого вирусного (ОВГ) или лекарственного гепатита, обострения предшествовавшего беременности латентно протекавшего хронического заболевания печени (ХЗП). При гистологическом исследовании могут выявляться некрозы и дистрофия гепатоцитов. Поражение печени для матери прогностически не значимо. Для плода прогноз также благоприятный. В ряде случаев наблюдается гипотрофия плода, имеются также данные о некотором повышении частоты врожденных аномалий развития. Лечение ЧРБ включает изменение диеты, гидратацию, коррекцию электролитных нарушений и нарушений кислотно-щелочного баланса, дефицита витаминов, а в тяжелых случаях — применение некоторых противорвотных средств [10-12].

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ)

Внутрипеченочный холестаз беременных — это обратимое, часто наследственное, холестатическое заболевание печени характерное только для беременности, проявляющееся появлением кожного зуда, повышением уровня общих желчных кислот в крови, манифестирующее в конце второго или в начале третьего триместра беременности и спонтанно прекращающееся через 2-3 недели после родоразрешения [13-15]. ВХБ относительно редкое (от 1/1000 до 1/10000 родов) состояние, которое, тем не менее, является второй по частоте (после ОВГ) причиной желтухи у беременных, обуславливая до 20-25% случаев ее возникновения [16-17].

В развитии ВХБ имеют значение генетические и гормональные факторы, а также факторы внешней среды. Нередко в анамнезе больных с ВХБ имеются указания на наличие кожного зуда во время беременностей у матери, бабушки, сестер. Кроме того, отмечается семейная предрасположенность к холестатическим заболеваниям печени, холелитиазу. В основе ВХБ лежит генетическая предрасположенность к необычной холестатической реакции на продуцируемые во время беременности эстрогены и прогестерон [18, 19]. Получены доказательства роли полиморфизма ряда генов (ABCВ4, АТР8В1, ABC11 и некоторых других), кодирующих белки-транспортёры компонентов желчи, в том числе желчных кислот (ЖК) через каналикулярную мембрану гепатоцита [20-21].

Значение гормонального фактора подтверждается значительной частотой ВХБ при многоплодной

Рубрикация болезней печени у беременных по МКБ-10

Код по МКБ-10	Диагноз
Z32.1	Беременность подтвержденная
O26.6	Поражения печени во время беременности, родов и в послеродовом периоде Холестаз (внутрипеченочный) при беременности Акушерский холестаз Исключен: печеночно-почечный синдром, вызванный родами (O90.4)
K72	Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках
O14.2	HELLP синдром Сочетание гемолиза, повышенных ферментов печени и низкого количества тромбоцитов
O21	Чрезмерная рвота беременных
O26.9	Состояние, связанное с беременностью, неуточненное

Табл. 3

Классификация ВХБ по степени тяжести

Биохимические показатели	1 б.	2 б.	3 б.
Желчные кислоты (2-8 ммоль/л)	1,5-2 ВГН	≥ 2 ВГН	≥ 3 ВГН
АЛТ (5-30 ЕД/л), АСТ (5-35 ЕД/л)	1,5-2 ВГН	2-3 ВГН	>3 ВГН
ПЩФ/ОЩФ (ПЩФ 30,0% от ОЩФ до 270 Ед/л)	ПЩФ < 30% от ОЩФ	ПЩФ 20% от ОЩФ	ПЩФ <20% от ОЩФ
Билирубин до 20 ммоль/л	N	1,5-2 ВГН	≥ 2 ВГН
Учет результатов: 3-7 баллов-легкая степень; 8-11 баллов-средняя степень тяжести; 12 баллов-тяжелая степень *ВГН-верхняя граница нормы, ПЩФ-плодовая щелочная фосфатаза, ОЩФ-общая щелочная фосфатаза			

беременности (до 20%) и при экстракорпоральном оплодотворении (до 3%), а также наблюдения эпизодов кожного зуда при применении гормональных контрацептивов [22, 23]. При ВХБ имеет место не только повышение уровней эстрогенов и прогестерона, но и нарушение их метаболизма. В частности, показан значительно более высокий уровень некоторых метаболитов прогестерона в сыворотке крови и в моче женщин с ВХБ по сравнению с нормой, что обусловлено нарушением транспорта метаболитов прогестерона через канальцевую мембрану гепатоцита либо изменением его синтеза [24].

ВХБ рецидивирует при повторных беременностях только в 45-70% случаев, при этом, выраженность его клинических проявлений также различна, что свидетельствует о значении внешних факторов — сезонного дефицита селена, особенностей питания в возникновении этой патологии [25]. Установлено, что частота развития ВХБ повышается у женщин с предшествующим беременностью ХЗП, в частности хроническим гепатитом С (ХГС) [26].

Основным клиническим проявлением ВХБ является кожный зуд, который появляется, как правило, в III триместре (реже 25% случаев — во II и в 10% случаев — в I триместрах беременности), нарастает к концу беременности и исчезает в первые двое суток после родов. Кожный зуд предшествует появлению неинтенсивной желтухи (до 5-6 кратного повышения уровня билирубина), которая развива-

ется лишь у 10-20% больных и сопровождается потемнением мочи, посветлением кала. Может наблюдаться также диарея и стеаторея. При этом сохраняется относительно хорошее самочувствие больных. Характерно повышение уровней ЩФ (7-10-кратное) при небольшом нарастании активности трансаминаз (от 2 до 5 норм). При ВХБ увеличено соотношение АЛТ/АСТ [17, 27]. Уровень ГГТП остается нормальным или незначительно повышенным (повышается менее, чем в 30% случаев), что является важным дифференциально-диагностическим признаком, так как в случаях синдрома холестаза при иных заболеваниях печени уровень ГГТП изменяется параллельно другим маркерам холестаза (ЩФ, билирубина) [17, 28]. Наиболее чувствительным и специфичным тестом является определение уровня желчных кислот (ЖК) в сыворотке крови. При ВХБ уровень ЖК > 11 мкмоль/л и может превышать норму в 25-100 раз. В ряде случаев повышение содержания желчных кислот является первым и единственным лабораторным признаком заболевания [17, 29]. Характерно изменение соотношения холевая/хенодеоксихолевая кислота (4:1) по сравнению с нормой (<1,5:1). В настоящее время разработаны критерии тяжести ВХБ на основании исследования показателей ЖК, билирубина, трансаминаз и общей и плодовой ЩФ (табл. 3) [6, 17].

Морфологически при ВХБ обнаруживается центролобулярный холестаз и желчные пробки в мел-

ких желчных канальцах, которые могут быть расширены, без гепатоцеллюлярных некрозов и признаков воспаления [17], однако, в большинстве случаев проведение биопсии не требуется. После разрешения беременности гистологическая картина возвращается в норму. Диагноз устанавливается на основании типичной клинической картины, повышения уровня ЖК в сыворотке. Решающим в подтверждении диагноза (особенно при первой беременности) является исчезновение зуда и нормализация биохимического анализа крови сразу после родов [6, 17, 30-32]. Возможна также диагностика заболевания на основе определения полиморфизмов генов, ответственных за формирование ВХБ, которых известно в настоящее время около пятидесяти. Например, полиморфизм гена ABCB11 нарушает функцию белка экспортера солей желчных кислот, ABCB4 – нарушает связь желчных кислот с фосфолипидами. Исследование полиморфизма гена MDR3, который кодирует множественную лекарственную устойчивость, доступно сейчас в большинстве генетических лабораторий

Проведение дифференциальной диагностики необходимо в случае синдрома холестаза, развившегося при поражении печени в рамках выраженного токсикоза беременных (*hyperemesis gravidarum*), при остром жировом гепатозе (ОЖГ) беременных, при преэклампсии и эклампсии, HELLP-синдроме [33]. Критерии дифференциальной диагностики ВХБ с ОЖГ беременных и HELLP-синдромом представлены в таблице 4 [6, 17, 34, 35].

Перспективным методом дифференциации ВХБ и других холестатических болезней печени является определение уровня сывороточного аутоаксина, хотя в рутинной клинической практике этот метод пока не получил широкого распространения [17]. Кроме того, дифференциальный диагноз проводится с обтурационной желтухой, холестатической формой острого вирусного гепатита, лекарственным гепатитом, первичным билиарным холангитом (ПБХ) и первичным склерозирующим холангитом (ПСХ). Наибольшие сложности представляет дифференциальный диагноз ВХБ с дебютом во время беременности ПБХ или ПСХ. Нередко последние могут быть распознаны только после родов на основании сохраняющихся клинических и лабораторных признаков холестаза и результатов гистологического исследования печени [6, 17].

Прогноз для беременных благоприятный. Повышен риск образования камней в желчном пузыре. Так, в конце III триместра беременности билиарный сладж развивается у 10%, а конкременты – у 10-12% женщин [17]. При тяжелом холестазе может быть повышен риск послеродового кровотечения из-за нарушенного всасывания витамина К.

Частота осложнений со стороны плода при ВХБ варьирует от 19,2 до 64,1% [17, 30-31] и существенно повышается при раннем его начале (до 33 недели беременности). Прогноз для плода зависит от тяжести холестаза, уровня ЖК в сыворотке кро-

ви матери. Осложнения развиваются при уровне ЖК > 40 мкмоль/л и обусловлены проникновением ЖК в циркуляцию плода и их токсическим действием. Обсуждается также способность ЖК повышать сократительную функцию миометрия и вызывать спазм сосудов плаценты [6, 9, 11]. При тяжелых формах ВХБ частота окрашивания меконием околоплодных вод составляет 16-58%, преждевременных родов – до 30-40% (включает как самопроизвольные, так и ятрогенные преждевременные роды), респираторного дистресс-синдрома у новорожденных – до 30%. Перинатальная смертность достигает 3,5%. Несмотря на часто применяемое преждевременное родоразрешение, в структуре перинатальной смертности сохраняет свое значение внутриутробная гибель плода, которая наиболее часто развивается в сроки беременности 37-39 недель [8, 9, 17].

Тактика ведения беременных с ВХБ направлена на уменьшение проявлений холестаза и предотвращение осложнений у плода. При ВХБ доказан положительный клинический и биохимический эффект препаратов урсодезоксихолиевой кислоты (УДХК) в дозе 1,5-2,0 г/сут. Ее применение существенно уменьшает кожный зуд, снижает общий уровень ЖК в сыворотке крови беременной [27], вызывает уменьшение уровня АЛТ [28], а также приводит к нормализации соотношения холевая/хенодеоксихолевая кислота [27], снижению экскреции с мочой метаболитов прогестерона [33].

Препараты УДХК относятся к категории “В” использования при беременности по классификации Food and Drug Administration (FDA), США, которая применяется во всем мире, т.е. нет доказательств их риска для плода (табл. 5) [35-37]. Кроме того, установлено, что назначение УДХК у беременных с ВХБ снижает уровень ЖК также в пуповинной крови, амниотической жидкости и молозиве, поэтому применение УДХК не только облегчает кожный зуд и улучшает состояние матери, но и существенно улучшает прогноз для плода, уменьшая частоту преждевременных родов и мертворождений [38-41]. Согласно клиническим рекомендациям РГА и РОПИП по диагностике и лечению холестаза, УДХК в дозе 10-20 мг/кг/сут является терапией первой линии ВХБ [42].

Эффективность при ВХБ других лекарственных средств, таких как адеметионин, дексаметазон, холестирамин, гидроксизин, рифампицин, фенобарбитал, недостаточно доказана. В сравнительных контролируемых исследованиях показан значительно более выраженная эффективность УДХК в отношении снижения уровня ЖК по сравнению с эффектом этих препаратов. Кроме того, важно помнить о риске побочных эффектов, связанных с применением большинства вышеперечисленных средств. В последнем метаанализе было показано, что УДХК значительно эффективнее адеметионина при снижении зуда, уровня сывороточных ЖК и АЛТ у пациенток с ВХБ [35]. В настоящее время

Дифференциальная диагностика холестатических заболеваний печени у беременных

Показатель	ВХБ	HELLP-синдром	Острый жировой гепатоз беременных
Наследственная отягощенность	Часто	Нет	Редко
Наличие преэклампсии	Нет	Да	50%
Типичные клинические признаки	Зуд, увеличение соотношения АЛТ/АСТ, повышение уровня ЖК натошак	Гемолиз, повышение уровня печеночных проб, тромбоцитопения	Печеночная недостаточность с умеренной желтухой, коагулопатия, энцефалопатия, гипогликемия
Повышение уровня АЛТ	До 10-20 N	До 10-20 N	5-15 N
Билирубин <5 мг/дл (<85 мкмоль/л) В большинстве случаев <5 мг/дл (<85 мкмоль/л) Часто <5 мг/дл (<85 мкмоль/л)			
Инструментальные методы исследования	Норма	Инфаркты печени, гематомы	Жировая инфильтрация

Табл.5

Определение категории риска для беременных по классификации Food and Drug Administration, США

Категория	Описание		Препараты (гепатология)
A	Отсутствие риска	Адекватные, хорошо контролируемые исследования у беременных не показали повышенный риск аномалий развития плода.	
B	Нет доказательств риска	Исследования на животных не обнаружили свидетельства повреждающего действия на плод, однако не было проведено адекватных, хорошо контролируемых исследований на беременных или исследования на животных обнаружили свидетельства повреждающего действия на плод, но адекватные, хорошо контролируемые исследования на беременных не показали повышенный риск аномалий плода.	Урсодезоксихолевая кислота, телбивудин, тенофовир
C	Риск не исключен	Исследования на животных обнаружили повреждающее действие, но не были проведены исследования у беременных или не было исследований как на животных, так и достаточных наблюдений среди беременных	Преднизолон, интерферон-а, энтекавир, ламивудин
D	Риск доказан	Исследования или наблюдения среди беременных продемонстрировали повышенный риск развития аномалий плода, однако польза от терапии может превышать потенциальный риск	Азатиоприн, D-пеницилламин
X	Противопоказаны, при беременности	Исследования или наблюдения у беременных, исследования на животных продемонстрировали свидетельства развития аномалий плода.	Рибавирин

адеметионин в рамках терапии ВХБ рассматривается как дополнительный компонент фармакотерапии в случае недостаточной эффективности УДХК [35]. Холестирамин, способный уменьшить кожный зуд, в настоящее время не применяется для лечения ВХБ, так как не снижает уровень ЖК и повышает риск кровотечений, адсорбируя в кишечнике жирорастворимые витамины, в том числе витамин К. Эффективность и безопасность применения рифампицина (в том числе в сочетании с УДХК) недостаточно изучена [9]. Дексаметазон, механизм действия которого связан с подавлением синтеза плацентарных эстрогенов, не оказывает существенного эффекта на течение заболевания.

Его прием может быть ассоциирован с серьезными побочными эффектами (категория использования при беременности FDA – C), ввиду чего применение препарата при ВХБ сейчас не рекомендуется [17, 35].

В настоящее время активное ведение беременных с ВХБ включает назначение УДХК, тщательное мониторирование состояния плода, частый биохимический контроль (в том числе исследование уровня ЖК). При тяжелых формах ВХБ применяют преждевременное родоразрешение на сроках беременности 37-38 недель с целью снижения риска внутриутробной гибели плода [9], хотя стратегия активного ведения беременных с ВХБ остается предметом дискуссий и требует проведения круп-

Критерии Swansea для диагностики ОЖДПБ

6 или более критериев, при отсутствии другой причины	
Рвота	
Боль в животе	
Полидипсия/полиурия	
Энцефалопатия	
Увеличение уровня трансаминаз (АСТ или АЛТ)	>42 МЕ/мл
Увеличение содержания билирубина	>14 мкмоль/л
Гипогликемия	<4.0 ммоль/л
Увеличение уровня мочевого кислоты	>340 мкмоль/л
Почечная недостаточность; креатинин	>150 мкмоль/л
Увеличение уровня аммиака	> 47 мкмоль/л
Лейкоцитоз	>11x10 ⁹ /л
Коагулопатия; протромбиновое время	>14 с или АПТВ* > 34 с
Асцит или гиперэхогенная структура печени при УЗИ исследовании	
Микровезикулярный стеатоз при биопсии печени и гистологическом исследовании	Биопсия печени возможна на ранних стадиях, при развитии тяжелой формы, особенно с коагулопатией, её следует избегать
*АПТВ-активированное парциальное тромбопластиновое время	

ных контролируемых исследований [9, 19, 20].

Поражение печени при преэклампсии и эклампсии

Тяжелое течение гестоза (преэклампсия, эклампсия) наблюдается нередко и хорошо освещено в литературе. По крайней мере, у 10-30% беременных с преэклампсией наблюдаются признаки поражения печени, вызванные микроангиопатией как частью генерализованных сосудистых нарушений. Признаки поражения печени появляются в конце II-III триместрах беременности, как правило, на фоне развернутой клинической картины гестоза. Возможно атипичное течение преэклампсии в отсутствии артериальной гипертензии или протеинурии. Поражение печени может проявляться только лабораторными изменениями (повышение АСТ/АЛТ, небольшая тромбоцитопения) без желтухи и других осложнений, в том числе, без развития HELLP-синдрома [44-47].

HELLP-синдром—жизнеугрожающее для матери и плода осложнение, возникающее во II-III триместрах беременности, послеродовом периоде, характеризующееся развитием внутрисосудистого гемолиза – Haemolysis(H), повышением уровней печеночных ферментов — Elevated Liver enzymes (EL), тромбоцитопенией — Low Platelet count (LP). HELLP-синдром может приводить к развитию острой печеночной недостаточности, полиорганной недоста-

точности, ДВС-синдрому, разрывам печени и гематомам различной локализации. HELLP-синдром является редким (0,5-0,9% беременностей) осложнением, которое рассматривают как вариант течения преэклампсии, он развивается у 10-20% больных с преэклампсией. Хотя описаны наблюдения HELLP-синдрома без клинических признаков преэклампсии, и ряд авторов рассматривает этот синдром как самостоятельную патологию беременных. HELLP-синдром возникает, как правило, в сроки от 27 до 36 недель беременности, у 25-30% — в первые 2 суток после родов [44, 45]. Данный синдром сопровождается очень высокой материнской (до 75%) и перинатальной (до 79%) смертностью.

В основе HELLP-синдрома лежит развитие микроангиопатической гемолитической анемии в результате периферического вазоспазма, повреждение эндотелия сосудов с активацией системы комплемента и свертывающей системы крови, отложение фибрина в периферических сосудах, агрегация тромбоцитов с формированием тромбоцитопении потребления. HELLP-синдром (как и преэклампсия) часто развивается у женщин с наследственной тромбофилией, антифосфолипидным синдромом [46, 47].

Клинически данное состояние проявляется болевым абдоминальным синдромом (у 65-90% больных), тошнотой и рвотой (у 50% больных). Позже развиваются желтуха и осложнения HELLP-синдрома — нарушения свертывающей системы

Дифференциальная диагностика ОЖДПБ с острым вирусным гепатитом [6]

Острый вирусный гепатит	ОЖДПБ
Преджелтушный период	
Слабость Вялость Снижение аппетита Тошнота, рвота Арталгии Сыпь Эпидемиологический анамнез	Слабость Вялость Изжога Снижение аппетита Тошнота, рвота Чувство дискомфорта в эпигастрии: тяжесть, «ком», боль
Желтушный период	
Желтуха Рвота Печеночная недостаточность ОПЭ (сознание нарушено) АЛТ (значительно повышено) Лейкопения Гипопротромбинемия Гипогликемия Метаболический ацидоз Наличие маркеров вирусных гепатитов	Желтуха Усиление изжоги Рвота с примесью гематина Печеночно-почечная недостаточность ОПЭ (сознание сохранено) АЛТ (3-10 n) Лейкоцитоз Тромбоцитопения Гипопротромбинемия Гипогликемия Гипераммониемия Метаболический ацидоз Отсутствие маркеров вирусных гепатитов

крови, кровотечения, отслойка плаценты, признаки острой почечной недостаточности, отек легких. Состояние может сочетаться с острой жировой печенью беременных, что доказано морфологически: помимо характерных для HELLP-синдрома фибриновых тромбов в синусоидах, центридолевых некрозов и геморрагий, нередко выявляется мелкокапельное ожирение гепатоцитов [6, 17, 47].

Редким и очень тяжелым осложнением поражения печени при преэклампсии/эклампсии и при HELLP-синдроме является образование подкапсульных гематом с разрывом печени, развитием внутрибрюшного кровотечения. Материнская смертность при HELLP-синдроме составляет 1-5%, перинатальная детская смертность (обусловлена преждевременной отслойкой плаценты, внутриутробной гипоксией, недоношенностью) — от 7% до 23% [6, 17, 45].

Диагноз устанавливается на основании характерных клинических симптомов и лабораторных признаков (гемолитическая анемия с наличием шизоцитов, тромбоцитопения, повышение АСТ и АЛТ до 10-кратного уровня, повышение прямого и непрямого билирубина, ЛДГ). Дифференциальный диагноз проводится с острым вирусным гепатитом, острым жировым гепатозом беременных, а также острой хирургической патологией (острый холецистит, аппендицит и др.).

Основным методом лечения является срочное родоразрешение, после которого симптомы заболевания регрессируют, а поражение печени полностью обратимо.

Показаниями к экстренному родоразрешению являются:

- прогрессирующая тромбоцитопения;
- признаки резкого ухудшения клинического течения преэклампсии;
- нарушение сознания и грубая неврологическая симптоматика;
- прогрессирующее ухудшение функции печени и почек;
- беременность сроком 34 недели и более;
- дистресс плода.

Оперативное родоразрешение женщин с HELLP-синдром проводят в условиях общей анестезии. Редко наблюдается сохранение или усиление симптомов в первые двое суток после родов, что требует тщательного наблюдения, коррекции коагулопатии, проведения сеансов плазмафереза, гемодиализа. В редких случаях требуется трансплантация печени. Возможны рецидивы HELLP-синдрома при повторных беременностях [1, 6-8, 21].

Острая жировая дистрофия печени беременных (ОЖДПБ), или синдром Шихана, — редкое (от 1/7000 до 1/15000 родов) и потенциально летальное поражение печени, которое возникает в третьем триместре беременности. К развитию ОЖДПБ предрасполагают первая и многоплодная беременность, низкий индекс массы тела, развитие преэклампсии, мужской пол плода, применение некоторых лекарственных препаратов (НПВП), анамнез нарушения окисления ЖК и синдром Reye у детей [1-3, 6-8, 48].

В патогенезе ОЖДПБ беременных основное значение принадлежит нарушению процесса

р-окисления желчных кислот в митохондриях, в связи с чем ОЖДПБ относят к группе митохондриальных цитопатий, в которую входят синдром Рейе, токсические реакции на некоторые лекарства (вальпроат натрия, аналоги нуклеозидов, тетрациклин). В основе повреждения печени при этих заболеваниях лежит развитие тяжелого микроциркуляторного стеатогепатита. Большинство случаев ОЖДПБ спорадическое, однако в 20-30% случаев наблюдения ассоциированы с выявлением генетически обусловленного дефицита 3-гидроксиацил-коэнзим А-дегидрогеназы жирных кислот с длинной цепью (LCHAD). В норме гетерозиготное носительство дефектного гена у матери не приводит к нарушению β -окисления желчных кислот. Однако, если у нее развивается гомозиготный по дефектному гену плод, то на протяжении беременности происходит поступление токсичных жирных кислот с длинной цепью через плаценту в организм матери и их критическое накопление к концу беременности, что ведет к повреждению митохондрий гепатоцитов и поражению печени. В патогенезе ОЖДПБ обсуждается также влияние внутренних (преэклампсия, при которой может наблюдаться повышенное поступление жирных кислот в печень) и внешних (прием препаратов, нарушающих (β -окисление желчных кислот, богатая жирами диета) факторов [17, 48].

ОЖДПБ развивается, как правило, в сроки от 30 до 38 недель. Характерно начало с неспецифических симптомов: рвоты (~80%), болей в правом подреберье или эпигастрии (~60%), изжоги, головной боли, полидипсии. В дальнейшем развиваются желтуха, лихорадка, быстро прогрессирующая печеночная недостаточность, нарушения свертывания крови (ДВС-синдром), острая почечная недостаточность. Выявляются лейкоцитоз до 20-30 x 10⁹/л, значительное повышение уровня мочевины в сыворотке крови, тяжелая гипогликемия, снижение показателей белково-синтетической функции печени, умеренное повышение уровней билирубина, АСТ, АЛТ. Состояние часто сочетается с преэклампсией, может сочетаться с HELLP-синдромом [1-3, 49].

В таблице 6 приведены критерии диагностики ОЖДПБ [6, 50].

Дифференциальный диагноз проводят с HELLP-синдромом, острым вирусным гепатитом (табл. 7).

ОЖДПБ характеризуется высокой смертностью для матери (до 20%) и плода (более 20%). Заболевание может прогрессировать в течение 1-2 дней после родов, затем состояние улучшается [1-3, 6-8, 24, 25]. Специфическая терапия не разработана. Лекарственная терапия и эфферентные методы лечения не эффективны. Как и при HELLP-синдроме, показано немедленное родоразрешение. Перинатальные результаты лучше при оперативном родоразрешении путем кесарева сечения. Проводят коррекцию коагулопатии, гипогликемии и лечение эзофагита, который является наиболее частым источником кровотечений. При прогрессировании состояния после родов могут возникнуть

показания к трансплантации печени.

Основными причинами гибели плода являются наличие несовместимых с жизнью генетических дефектов метаболизма жирных кислот, а также развитие гипоксии и асфиксии. Рекомендуются генетическое обследование всех новорожденных от матерей с клинической картиной ОЖДПБ для раннего выявления дефицита LCHAD у детей и его диетической коррекции. Рецидивы ОЖДПБ при повторных беременностях наблюдаются редко [1-3, 6-8].

Таким образом, во время беременности наблюдается целый ряд заболеваний печени — связанных с беременностью или сочетающихся с ней. Своевременная диагностика поражений печени и тщательная оценка степени риска для матери и плода в каждом конкретном случае необходимы для выбора правильной тактики лечения, ведения беременности, выборе срока и способа родоразрешения [1, 3].

Литература

1. Hay J.E. *Liver disease in pregnancy*. *Hepatology*, 2008, 47, 1067-1076.
2. Joshi D., James A., Quaglia A. et al. *Liver disease in pregnancy*. *Lancet*, 2010, 375, 594-605.
3. Пгнатова Т.М. *Заболевания печени у беременных*. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2009, 2, 88-93.
4. Пгнатова Т.М. *Заболевания печени у беременных // Гепатологический форум*. 2011; 3:2-11.
5. *ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy American Journal of Gastroenterology*: February 2016 – Volume 111 – Issue 2 – p 176-194
6. Пальгова А. К., Мозговая Е. В., Жесткова Н. В., Вишневецкая Е. Е., Пазенко Е. В. *Болезни печени и беременность. Анализ актуальных клинических рекомендаций и собственный опыт. Часть первая. Б-лезни печени, связанные с беременностью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;151(3): 105-114.
7. Tan J., Surti B., Saab S. *Pregnancy and cirrhosis*. *Liver Transpl*, 2008, 14, 1081-1091.
8. Lee N.M., Brady C.W. *Liver disease in pregnancy*. *World J. Gastroenterol.*, 2009, 15, 897-906.
9. Пальгова, А. К. *Болезни печени, связанные с беременностью: Клинические рекомендации общества акушеров – гинекологов Санкт-Петербурга и СЗФО и Санкт-Петербургского общества гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов / А. К. Пальгова, Е. В. Мозговая, Н. В. Жесткова, Э. К. Айламазян «ред» – СПб.: Эко-Вектор, 2017. – 47 с.*
10. Schutt V.A., Minuk G.Y. *Liver diseases unique to pregnancy*. *Best Practice Research Clin. Gastroenterol.*, 2007, 21, 771-792.
11. Hepburn I.S. *Pregnancy-associated liver disorders*. *Dig. Dis. Sci.*, 2008, 53, 2334-2358.
12. Kondrackiene J., Kupcinskas L. *Liver diseases unique to pregnancy*. *Medicina (Kaunas)*, 2008, 44, 337-345.
13. Geenes V., Williamson C. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy*. *World J. Gastroenterol.*, 2009, 15, 2049-2066.
14. Glantz A., Marshall H.U., Lammert F., Mattsson L.A. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dex- amethasone and ursodeoxycholic acid*. *Hepatology*, 2005, 42, 1399-1405.
15. Locatelli A., Roncaglia N., Arreghini A. et al. *Hepatitis C virus infection is associated with a higher incidence of cholestasis of pregnancy*. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1999, 106, 498-500.
16. Glantz A., Marshall H.U., Mattsson L.A. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates*. *Hepatology*, 2004, 40, 467-474.
17. Маев И.В., Андреев А.Н., Дичева А.Т., Казначеева Т.В., Кунькина Ю.Б. *Внутрипеченочный холестаз беременных. Пособие для врачей*. – М.: Прима Принт, 2017
18. Brites D., El-Mir M.Y., Oliveira N. et al. *Correction of maternal serum bile acid profile during ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy*. *J. Hepatol.*, 1988, 28, 91-98.
19. Гуленченко Ю.С., Париваниа-Виноградова Е.В., Дичева А.Т., Андреев А.Н., Заборовский А.В., Тарарина А.А. *Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты в рамках терапии внутрипеченочного холе-*

стаза беременных. *Фарматека*. 2016; 15:54-57.

20. Ивашкин В.Г., Широкова Е.Н., Маевская М.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2015; 2:41-57.
21. *Obstetric Cholestasis (Green-top Guideline No. 43) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*. 2011
22. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева А.Т., Казначеева Т.В., Внутривеночный холестаз беременных: современное состояние проблемы. *Клин. мед.* 2015; 6:25-30.
23. Bacq Y, Gendrot C, Perrotin F, et al. ABCB4 gene mutations and single-nucleotide polymorphisms in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Med Genet* 2009; 46:711.
24. Dixon PH, Wadsworth A, Chambers J, et al. A comprehensive analysis of common genetic variation around six candidate loci for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2014;109:76-84.
25. Floreani A, Gervasi MT. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis*. 2016;20(1):77-89.
26. Onadía C, Willkinson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Recent advances. *Clin Dermatol*. 2016;34(3):327-34.
27. Palma J, Reyes H, Ribata J, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol*. 1997; 27, 1022-1028.
28. Nicastri P.L., Diaferia A., Tartagni M. et al. A randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, 105, 1205-1207.
29. Mazella G., Rizzo N., Azgaroli F. et al. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effect on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology*, 2001, 33, 504-508.
30. Zapata R., Sandoval L., Palma J. et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. *Liver Int.*, 2005, 25, 548-554.
31. Glantz A., Reilly S.J., Bentlin L. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone disulphates in urine. *Hepatology*, 2008, 47, 544-551.
32. Mays JK. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cur. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2010, 22, 100-103.
33. Guring V., Williamson C., Chappell L. et al. Pilot study for a trial of ursodeoxycholic acid and/or early delivery for obstetric cholestasis. *BMC Pregn. Child.*, 2009, 9, 19-38.
34. Kirkpatrick C.A. The HELLP syndrome. *Acta Clin. Belg.*, 2010, 65, 91-97.
35. Ушкалова Е., Чухарева Н., Карцева В. Гепатопротекторы в лечении внутривеночного холестаза беременных // *Врач*. 2016; 1: 20-24.
36. Reis H, Baer ME, Gonzalez MC, et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals in Chile. *J Hepatol*. 2000;32:542-9.
37. Sookoian S, Castano G, Burgueno A, et al. Association of the multi-drug-resistance-associated protein gene (ABCC2) variants with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol*. 2008; 48:125.
38. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Sanguankeo A, Upala S, Ungprasert P, Cheungpasitporn W. Hepatitis C infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol. Gastroenterol*. 2016; 41: 39-45.
39. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. / *Obstet Gynecol*. 2014; 124(1): 120-33.
40. Kremer A.E., Bolier R., Dixon P.H., et al. Autotaxin activity has a high accuracy to diagnose intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J. Hepatol*. 2015; 62:897-904.
41. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2012; 143:1492.
42. Brouwers L, Koster MP, Page-Christiaens GC, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:100.e1-7.
43. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson L.A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy, a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005; 42:1399.
44. Oztekin D, Aydal I, Oztekin O, et al. Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:975-9.
45. Rath W. Pre-eclampsia and inherited thrombophilia: a reappraisal. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2011, 37, 118-124.
46. Heilmann L., Schorsch M., Hahn T., Fareed J. Antiphospholipid syndrome and pre-eclampsia. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2011, 37, MIMS.
47. Ibdah J.A. Acute fatty liver of pregnancy: an update on pathogenesis and clinical implications. *World J. Gastroenterol*. 2005; 12, 7397- 7404.
48. Мухин Н.А., Никонов А.П., Абдурахманов А.Т. и др. Острая жировая печень беременности. *Клиническая гепатология*, 2008, 4, 40-45.
49. Ткачева О.Н., Бевз А.Ю., Ушкалова Е.А. и др. Первое Всероссийское фармакоэпидемиологическое исследование «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных»: основные результаты // *Акушерство и гинекология*. 2011; 4: 112-7.
50. Tram T. T., Abn J., Reau N. S. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol.*, 2016, vol. 111, pp. 176-194.