

**Южно-Уральский государственный  
медицинский университет  
Кафедра акушерства и гинекологии  
Заведующий кафедрой, д.м.н., профессор В.Ф. Долгушина**

# **Заболевания печени во время беременности**

**СЮНДЮКОВА Елена Геннадьевна**

**к.м.н., доцент**

**2015**

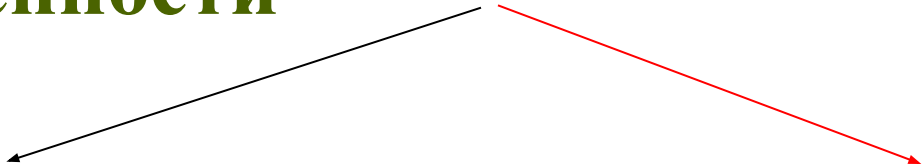
# **Актуальность проблемы заболеваний печени у беременных**

- Рост заболеваний печени в популяции и у беременных**
- Беременность и заболевания печени отягощают друг друга**
- Срыв адаптации организма с развитием преэклампсии, остающимся в числе главных причин материнской смертности – 29-35%.**

# **Изменения биохимических показателей функции печени во время беременности**

<b>Показатель</b>	<b>Содержание в сыворотке</b>
<b>Альбумин</b>	<b>Снижается примерно на 20%</b>
<b>Щелочная фосфатаза</b>	<b>Повышается в 2 раза</b>
<b>Билирубин</b>	<b>Не изменяется</b>
<b>Церулоплазмин</b>	<b>Повышается</b>
<b>Холестерин</b>	<b>Повышается в 2 раза</b>
<b>Гамма-глобулины</b>	<b>Слегка снижается</b>
<b>Гамма-глутамилтранспептидаза</b>	<b>Иногда слегка повышается</b>
<b>Аминотрансферазы сыворотки</b>	<b>Не изменяется</b>
<b>Общий белок</b>	<b>Иногда слегка снижается (за счет гемодилюции)</b>
<b>Трансферрин</b>	<b>Повышается</b>
<b>Триглицериды</b>	<b>Постепенно повышается в течение беременности</b>

# Классификация заболеваний печени при беременности



## Обусловленные беременностью

- холестатический гепатоз беременных
- Острый жировой гепатоз беременных
- HELLP – синдром
- Преэклампсия
- Чрезмерная рвота беременных

## Не связанные с беременностью

- Вирусные гепатиты
- Желчекаменная болезнь
- инфекции- ППП
- ВИЧ
- Герпетическая инфекция
- Диффузные заболевания печени
- Объёмные образования печени

# HELLP-СИНДРОМ

- специфические изменения печени, которые развиваются при преэклампсии и характеризуются
  - гемолизом,
  - повышением уровня ферментов печени,
  - тромбоцитопенией.
- В общей популяции беременных - 0,5-0,9%,
- При тяжелой преэклампсии и эклампсии - 10-20% случаев.
- В 70% случаев HELLP-синдром развивается во время беременности (10% - до 27 нед, 50% - 27-37 нед, 20% - после 37 нед).
- В 30% наблюдений HELLP-синдром проявляет себя в течение 48 ч после родов.

Национальное руководство, 2015.

4-12% женщин с тяжелой преэклампсией

Клинические рекомендации, 2013.

# HELLP-синдром



- Полный: HELLP-синдром
- Парциальные его формы:
- ELLP-синдром - при отсутствии гемолитической анемии,
- ? HEL-синдром - при отсутствии или незначительной выраженности тромбоцитопении

**Тромбоцитопения – обязательное условие для диагноза HELLP-синдрома.**

# Код по МКБ-10

Своей отдельной нозологии в МКБ-10 HELLP-синдром не имеет и в связи с полиорганностью поражения можно выделить следующие пункты.

- O26.6 Поражение печени во время беременности, родов и в послеродовом периоде
- K72 Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках
- K72.0 Острая и подострая печеночная недостаточность
- D69.5 Вторичная тромбоцитопения
- D68.9 Коагулопатия
- D65 Диссеминированное внутрисосудистое свертывание [синдром дефибрина-ции]
- O14 Вызванная беременностью гипертензия со значительной протеинурией:
  - O14.0 Преэклампсия [нефропатия] средней тяжести
  - O14.1 Тяжелая преэклампсия
  - O14.9 Преэклампсия [нефропатия] неуточненная

# Патогенез HELLP-синдрома

- **анемия связана с гемолизом**
- **тромбоцитопения потребления обусловлена хронический ДВС-синдром**
- **повышение уровня печёночных ферментов связано с обструкцией кровотока и дистрофическими изменениями в гепатоцитах**



# Патогенез HELLP-синдрома

- нарушение тонуса и проницаемости сосудов (вазоспазм, капиллярная утечка);
- активация нейтрофилов, дисбаланс цитокинов (увеличены IL-10, IL-6-рецептор и TGF- $\beta$ 3, а CCL18, CXCL5, и IL-16 значительно уменьшены);
- отложение фибрина и микротромбообразование в сосудах микроциркуляции;
- увеличение ингибиторов активаторов плазминогена (PAI-1);
- нарушение метаболизма жирных кислот [дефицит длинной цепи 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD)]
- антифосфолипидный синдром и другие варианты тромбофилий, различные генетические аномалии, играющие роль и в развитии преэклампсии.

В целом, выявлено 178 генов, которые относятся к преэклампсии и HELLP-синдрому.

HELLP-синдром может повториться в последующей беременности с частотой 19%.

*Национальное руководство, 2015.*

# Клиника HELLP-синдрома

- возникает чаще на сроке 35 нед
- первоначальные проявления неспецифичны - головная боль, утомление, недомогание, тошнота и рвота, боли в правом подреберье.
- затем характерны желтуха, рвота с примесью крови, кровоизлияния в местах инъекций, печёночная недостаточность, судороги и кома.
- в послеродовом периоде часто массивное маточное кровотечение.

# Клиника HELLP-синдрома

- Боли в эпигастрии или в правом верхнем квадранте живота (86-90%)
- Тошнота или рвота (45-84%)
- Головная боль (50%)
- Чувствительность при пальпации в правом верхнем квадранте живота (86%)
- ДАД выше 110 мм рт ст (67%)
- Массивная протеинурия > 2+ (85-96%)
- Отеки (55-67%)
- Артериальная гипертензия (80%)

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.  
ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА ВО ВРЕМЯ  
БЕРЕМЕННОСТИ, В РОДАХ И ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ.  
ПРЕЭКЛАМПСИЯ. ЭКЛАМПСИЯ (2013)**

## **ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, В РОДАХ И ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ. ПРЕЭКЛАМПСИЯ. ЭКЛАМПСИЯ (2013)**

**Диагноз HELLP синдром правомерен при наличии всех или нескольких из нижеперечисленных критериев:**

- Гемолиз
  - Патологический мазок крови с наличием фрагментированных эритроцитов (шизоцитов) (норма 0-0,27%)
  - Уровень ЛДГ > 600 МЕ/л
  - Уровень непрямого билирубина > 12 г/л
  - Наличие свободного Hb
- Ранний и специфический лабораторный признак внутрисосудистого гемолиза является низкое содержание гаптоглобина (менее 1,0 г/л).*
- Повышение уровня ферментов печени
  - АсАТ > 70 МЕ/л (уровень АсАТ или АлАТ выше 70 МЕ/л рассматривается, как значительный, а уровень выше 150 МЕ/л связан с повышенной заболеваемостью для матери)
  - Тромбоцитопения (количество тромбоцитов <  $100 \times 10^9$ /л)

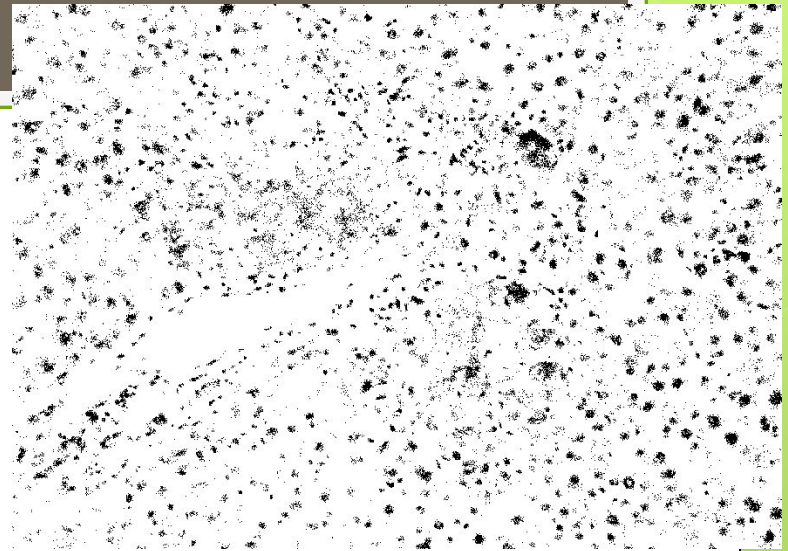
# Лабораторная диагностика HELLP-синдрома и оценка степени тяжести

- **Критерии Tennessee** (степень тяжести – максимальная) тромбоциты  $<100\ 000^9/\text{л}$ , АСТ  $>70$  ЕД/л, ЛДГ  $>600$  ЕД/л.
- **Критерии Mississippi :**
- 1 класс - тромбоциты  $<50\ 000^9/\text{л}$ , АСТ, АЛТ  $>70$  ЕД/л, ЛДГ  $>600$  ЕД/л,
- 2 класс - тромбоциты  $50\ 000\text{-}100\ 000^9/\text{л}$ , АСТ, АЛТ  $>70$  ЕД/л, ЛДГ  $>600$  ЕД/л,
- 3 класс - тромбоциты  $100\ 000\text{-}150\ 000^9/\text{л}$ , АСТ, АЛТ  $40\text{-}70$  ЕД/л, ЛДГ  $>600$  ЕД/л.

*Оценка тяжести HELLP-синдрома не имеет практического значения – как только на фоне преэклампсии выявлены минимальные признаки HELLP-синдрома, необходима активная тактика – родоразрешение и проведение интенсивной терапии.*



# Патоморфология HELLP-синдрома



- 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
- Классическим морфологическим признаком поражения печени является перипортальный или очаговый паренхиматозный некроз, массивные отложения фибрина в синусоидных капиллярах, плазматическое пропитывание стенок артериол

# Осложнения при HELLP-синдроме

- ПОНРП
- РДС взрослых
- Разрыв подкапсульной гематомы печени
- ОПН
- Хронический ДВС
- Эклампсия
- Кровоизлияние в головной мозг
- Смерть

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ  
РЕКОМЕНДАЦИИ. ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ  
РАССТРОЙСТВА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, В  
РОДАХ И ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ.  
ПРЕЭКЛАМПСИЯ. ЭКЛАМПСИЯ (2013)**

# Врачебная тактика при HELLP-синдроме

- Немедленная госпитализация
- Стабилизация состояния женщины, в т.ч. профилактика тромбозов
- Оценка состояния плода
- Контроль АД
- Магнезиальная терапия
- Планирование родоразрешения

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ  
РЕКОМЕНДАЦИИ. ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ  
РАССТРОЙСТВА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, В  
РОДАХ И ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ.  
ПРЕЭКЛАМПСИЯ. ЭКЛАМПСИЯ (2013)**



# Лечение беременных при HELLP-синдроме



- интенсивная предоперационная подготовка
- срочное абдоминальное родоразрешение (общий наркоз);
- заместительная, гепатопротекторная
- *иммунодепрессантная терапия (глюкокортикоиды)* ?  
не предотвращает развитие и прогрессирование HELLP-синдрома, но может повлиять на степень тромбоцитопении и подготовку легких плода
- профилактика массивной кровопотери путём коррекции гемостаза - переливание свежезамороженной плазмы;
- антибактериальная терапия.

# Острый жировой гепатоз

- тяжелая печеночно-клеточная недостаточность, обусловленная острым ожирением печени, которая сопровождается

- геморрагическим синдромом
- ДВС
- поражение почек

**Частота в популяции беременных 1:13000**

**Высокая летальность при ОЖГБ отмечалась до 1970 года - 70-80%, в настоящее время составляет 18-25%**

**Перинатальная смертность снизилась с 85% до 23%.**



# Патогенез острого жирового гепатоза - неизвестен

- нарушение липотрофической функции печени
- инсулинорезистентность
- генетический митохондриальный дефект  $\beta$ -окисления жирных кислот: дефицит ферментной длинной цепи 3-hydroxyacyl-CoA дегидрогеназы (LCHAD) у плода – мутации G1528C и E474Q
- нарушение обмена жирных кислот в плаценте.

## Факторы риска ОЖГБ:

- врожденный дефицит LCHAD,
- первая беременность,
- многократная беременность (у пациенток с ОЖГБ до 25%),
- преэклампсия (у пациенток с ОЖГБ до 50%)
- беременность плодом мужского пола (в 3 раза чаще)

# Клиника острого жирового гепатоза

- **Первый период (безжелтушный) (2-6 нед.):**  
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.
- **Второй этап болезни (желтушный):**  
печёночно-почечная недостаточность (желтуха, олигоанурия, периферические отёки, анасарка, кома, кровотечение, антенатальная гибель плода).

# Клиника острого жирового гепатоза



1. Рвота
2. Боль в животе
3. Полидипсия 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

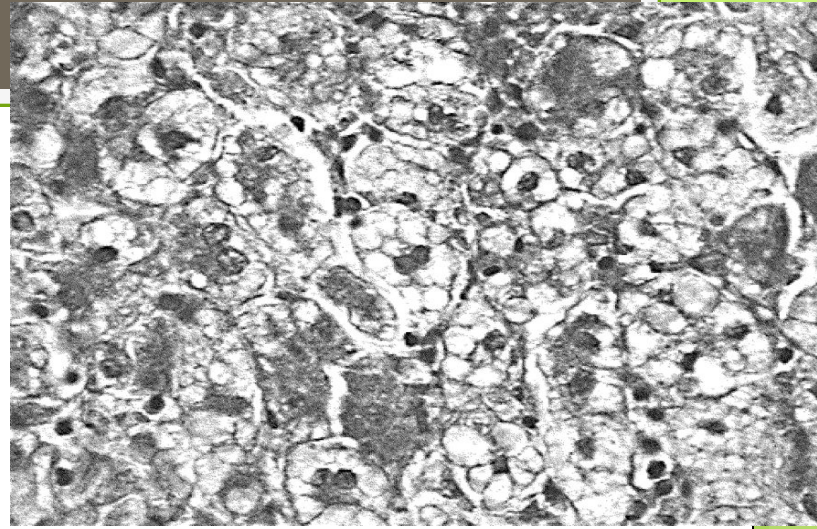
**При количестве более 5 - вероятность ОЖГБ очень велика**

## **Результаты клинико-лабораторного исследования при остром жировом гепатозе**

- лейкоцитоз (до 20 000—30 000 в мкл),
- повышение активности аминотрансфераз сыворотки в 3-10 раз,
- повышение активности щелочной фосфатазы сыворотки в 5-10 раз,
- повышение уровня билирубина.
- гипераммониемия,
- гипогликемия (часто остается нераспознанной),
- снижение содержания аминокислот в сыворотке,
- увеличение протромбинового времени и тромбоцитопения,

**МРТ и ультразвуковое исследование печени (изменения неспецифичны, окончательный диагноз после биопсии и гистологического заключения).**

# Патоморфология ОЖГБ



- Макроскопически печень при ОЖГБ имеет ярко-желтую, однородную окраску,
- Микроскопически: гепатоциты выглядят набухшими, с мелкими и крупными каплями жира в цитоплазме и центрально расположенными ядрами. Печеночная архитектоника не нарушена. Морфологической особенностью этой патологии является отсутствие некроза гепатоцитов и воспалительной инфильтрации стромы.

# Лечение острого жирового гепатоза

- **интенсивная предоперационная подготовка (инфузионно-трансфузионная, гепатопротекторная и заместительная терапия с коррекцией гемостаза),**
- **экстренное родоразрешение**

**Прогноз – неблагоприятный.**



# **Холестатический гепатоз беременных (ХГБ)**

**Intrahepatic cholestasis of pregnancy  
(внутрипеченочный холестаза беременных)**

- транзиторная печеночная дисфункция, возникающая преимущественно в третьем триместре беременности и нарушающая ее течение.**

Частота колеблется от 1:1000 до 1:10000

Наиболее широко ХГБ распространен в странах Азии, Южной Америки и Скандинавских странах

# Патогенез внутрипеченочного холестаза беременных - неясен

- эффекты гормонов (эстрогенов и прогестерона),
- 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,
- сезонные колебания (летом ХГБ встречается чаще)

# Факторы риска ХГБ

- 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

# Акушерские осложнения при внутрипеченочном холестазае беременных

- частота преждевременных родов до 60%
- мекониальное окрашивание амниотической жидкости встречается - 27% случаев,
- брадикардия у плода - 14%,
- дистресс плода - 21-44%
- антенатальная гибель плода - 0,4-4,1%.
- РДС новорожденных – 28,7%.

# Клиника внутрипеченочного холестаза беременных

- появляется во II-III триместре (с 28 недель), нарастает к родам, исчезает сразу после родов
- кожный зуд, опережающий появление желтухи; желтуха в 10-20% случаев; потемнением мочи, осветление кала; бессонница, утомляемость, эмоциональные расстройства
- не характерны гепатоспленомегалия, интоксикация, диспепсия и болевой синдром, общее состояние не страдает.

# Результаты клинико-лабораторного исследования при внутрипеченочном холестазае беременных

- концентрация сывороточных жёлчных кислот - повышена (наиболее чувствительный маркёр холестаза) (более 10 мкмоль/л)
- ЩФ, ГГТП – повышены,
- билирубин – повышается незначительно (менее 100 мкмоль/л),
- холестерин – повышен,
- АЛТ, АСТ – повышены (незначительно),
- белок крови – нормальный, диспротеинемии – нет

Ультразвуковая диагностика и биопсия печени при ХГБ малоинформативны

## ***Дифференциальный диагноз с:***

- ✓ обтурационной желтухой**
- ✓ холестатической формой острого вирусного гепатита**
- ✓ лекарственным гепатитом**
- ✓ некоторыми формами хронических заболеваний печени**

# Шкала оценки степени тяжести холестатического гепатоза беременных

<b>Критерии диагностики ХГБ</b>	<b>Баллы</b>
<b>Кожный зуд:</b> незначительный локальный (передняя брюшная стенка, предплечья, голени), интенсивный локальный без нарушения сна, генерализованный с нарушением сна, эмоциональными расстройствами	1/2/3
<b>Состояние кожных покровов:</b> норма, единичные эскориации, множественные эскориации	0/1/2
<b>Желтуха:</b> отсутствует, субиктеричность, выраженная иктеричность	0/1/2
<b>Повышение активности общей ЩФ,</b> ед/л: 400–500; 500–600; >600	1/2/3
<b>Повышение содержания общего билирубина,</b> мкмоль/л: 20–30; 30–40; >40	1/2/3
<b>Повышение активности аминотрансфераз (АЛТ, АСТ),</b> ед/л: 40–60; 60–80; >80	1/2/3
<b>Повышение содержания холестерина,</b> ммоль/л: 6–7; 7–8; >8	1/2/3
<b>Начало заболевания:</b> 30–33 недели; 34–36 недель; >36 недель	3/2/1
<b>Длительность заболевания:</b> 2–3 нед; 3–4 нед; >4 нед	1/2/3
<b>ЗРП:</b> нет; есть	0/1

- <10 баллов — лёгкая степень;
- 10–15 баллов — средняя степень тяжести;
- >15 баллов — тяжёлая степень.



# Лечение внутрипеченочного холестаза беременных

- Немедикаментозное лечение: эфферентная терапия (плазмаферез, гемосорбция) с целью элиминация пруритогенов, билирубина.
  
- Медикаментозное лечение:
  - холеретики (урсодезоксихолевая кислота) 8-15 мг/кг/день в течение 1-4 недель
  - гепатопротекторы,
  - антиоксиданты (растительные препараты),
  - витамин К за 3 дня до родов и в ранний послеродовый период,
  - трансфузии СЗП

**Высокий риск антенатальной гибели плода, родоразрешение проводится в сроке 37-38 недель**

# Вирусные гепатиты

- группа заболеваний, вызванных гепатотропными вирусами с множественными механизмами передачи и проявляющихся преимущественным поражением печени с нарушением её функций, интоксикационным, диспепсическим синдромами и нередко гепатомегалией и желтухой.

# **Результаты клинико-лабораторного исследования при вирусных гепатитах**

- билирубин – высокий,**
- АЛТ, АСТ – высокие,**
- гипопротейнемия и диспротеинемия,**
- холестерин – повышен,**
- ЩФ – повышена**

# ГЕПАТИТ А

- острая вирусная инфекция с фекально-оральной передачей возбудителя.

- ▣ Осложнения гестации: возможны невынашивание беременности, токсикоз, преэклампсия, несвоевременное излитие околоплодных вод.
- ▣ Лечение проводится в условиях инфекционного стационара: щадящий режим, рациональная диета, при необходимости - дезинтоксикация.
- ▣ Прерывание беременности при гепатитах не показано, поскольку может ухудшить прогноз заболевания.

# ГЕПАТИТ Е

- острая вирусная кишечная инфекция, отличается особой тяжестью у беременных.
- Осложнения гестации: невынашивание беременности, кровотечения, ДВС-синдром, печёночная и почечная недостаточность, летальность до 80%, перинатальная смертность и заболеваемость.
- Лечение в условиях инфекционного стационара (реанимационное отделение): купирование интоксикации, борьба с печёночной и почечной недостаточностью, кровотечением, угрозой прерывания беременности.
- **Прерывание беременности любым способом при гепатите Е категорически противопоказано.**

# ГЕПАТИТ В

- ▣ **вирусная инфекция, с гемоконтактным, нетрансмиссивным механизмом заражения.**
- ◎ **Осложнения гестации: невынашивание беременности, массивные кровотечения, перинатальная смертность, хронический гепатит В у 80% новорождённых.**
- ◎ **Лечение в условиях инфекционного стационара: этиотропные противовирусные химиопрепараты противопоказаны, купирование интоксикации, борьба с геморрагическим и отёчно-асцитическим синдромами.**
- ◎ **Прерывание беременности возможно (по желанию матери) только в период реконвалесценции острого гепатита В.**

# ГЕПАТИТ С

- **вирусная антропонозная инфекция с гемоконтактным механизмом заражения, склонная к длительному хроническому малосимптомному течению, с исходом в цирроз печени и первичную гепатоцеллюлярную карциному.**
- **Осложнения гестации (редко): прерывание беременности, гипоксия плода, признаки холестаза.**
- **Лечение: этиотропная противовирусная терапия противопоказана, при необходимости проводят патогенетическое и симптоматическое лечение больных.**



# Дифференциальная диагностика

	ХГБ	Острый жировой гепатоз беременных	HELLP-синдром*	Вирусный гепатит
Патогенез	Застой жёлчи	Истощение дезинтоксикационной способности гепатоцитов Иммунодефицит Нарушение липотрофической функции печени	Гемолиз Повышение активности печёночных ферментов Малое количество тромбоцитов	Вирусное поражение ретикулогистиоцитарной системы и паренхимы печени
Клинические проявления	Кожный зуд Экскориации кожных покровов Слабая желтуха	Слабость Тошнота Изжога Рвота Желтуха Боли в животе	Слабость Петехиальная сыпь Желтуха Микроангиопатия	Слабость Тошнота Рвота Желтуха Катаральные явления Артралгии
Лабораторные данные:				
Билирубин	Повышается незначительно	Повышается	Повышается	Высокий
АЛТ, АСТ	Повышены	Высокие	Повышаются	Высокие
Белок крови	Нормальный	Низкий	Низкий	Низкий
Диспротеинемия	Нет	Диспротеинемия	Диспротеинемия	Диспротеинемия
Холестерин	Повышен	Понижен	Нормальный	Повышен
ЩФ	Повышена	Повышена	Нормальная	Повышена
ДВС	Нет	ДВС	ДВС	ДВС
Течение беременности и родов	Благоприятное Преждевременные роды ЗРП Хроническая ПН	Неблагоприятное Срочное прерывание беременности Аntenатальная гибель плода	Неблагоприятное Срочное прерывание беременности	Неблагоприятное Аntenатальная гибель плода



- 1. Развитие патологических состояний в печени у беременных всегда проходит нестандартно и дифференциальная диагностика происходит в условиях дефицита времени, при этом переводы больной из одного учреждения в другое может только ухудшить ситуацию.**
- 2. Решительных действий и больших усилий требуют именно не инфекционные заболевания у беременных, особенно болезни печени в III-м триместре беременности.**

**СПАСИБО  
ЗА ВНИМАНИЕ**