

ОСТРАЯ ПЕЧЕНОЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В АКУШЕРСТВЕ

Куликов А.В., Спириин С.В., Блауман С.И.

РЕЗЮМЕ

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

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

Острая печеночная недостаточность в акушерстве относится к одному из самых тяжелых осложнений у беременных женщин и постоянно привлекает к себе внимание исследователей различных специальностей [5, 14, 15, 17, 21, 22, 28]. Даже при физиологически протекающей беременности изменяется функциональное состояние печени, которое выражается в снижении уровня альбумина, антитромбина III, протеина С, протеина S, гаптоглобина, увеличении содержания щелочной фосфатазы, фибриногена, α_1 , α_2 , β -глобулинов, церулоплазмينا, трансферрина и желчных кислот [2, 21, 22]. Концентрации билирубина, АСТ, АЛТ и ГГТП во

время беременности не изменяются и используются при диагностике печеночной дисфункции. Измененные печеночные тесты встречаются в 3-8% всех беременностей [14, 15, 17, 21, 22].

Основные причины острой печеночной недостаточности весьма разнообразны, их традиционно разделяют на связанные и не связанные с беременностью [21, 22].

К причинам печеночной недостаточности, связанным с беременностью относятся:

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

Поражения печени, не связанные с беременностью:

- Существовавшие ранее заболевания печени (аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона, нецирротическая портальная гипертензия, хронический вирусный гепатит В и С, цирроз печени).

- Болезни печени, которые возникают или усиливаются в течение беременности: холелитиаз, синдром Budd-Chiari, гепатит Е, вирус простого герпеса.

- Другие заболевания печени: острый вирусный гепатит, токсический гепатит, лекарственный гепатит.

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

Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

Куликов Александр Вениаминович - д.м.н. профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП Уральской государственной медицинской академии, главный анестезиолог по вопросам акушерства Управления здравоохранения Администрации г. Екатеринбурга.

тел. 89122471023, kulikov1905@yandex.ru

Спириин Алексей Васильевич - к.м.н. доцент кафедры патологической анатомии Уральской государственной медицинской академии, заведующий ПАО МУ ЦГКБ № 1 г. Екатеринбург. тел. 89122891154

Блауман Сергей Иванович - к.м.н. ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии Омской государственной медицинской академии
тел. 89088096509

Преэклампсия и HELLP-синдром. Одним из таких серьезных поражений печени, связанных с беременностью является HELLP-синдром (термин впервые предложен в 1982 году L. Weinstein) [40]. Данный акроним включает: Hemolysis - свободный гемоглобин в сыворотке и моче, Elevated Liver enzymes - повышение уровня АСТ, АЛТ, и Low Platelets - тромбоцитопения. Помимо полного набора признаков выделяют и парциальные формы: ELLP-синдром или даже LP-синдром, осложнения и исход при которых, значительно благоприятнее, чем при наличии внутрисосудистого гемолиза [12]. Поскольку в подавляющем большинстве случаев (до 80-90%) тяжелая преэклампсия и HELLP-синдром сочетаются друг с другом [9, 24] и рассматриваются как единое целое, то мы объединили их в один раздел.

Частота HELLP-синдрома в общей популяции беременных женщин составляет 0,5-0,9%, а при тяжелой преэклампсии и эклампсии он встречается в 10-20% случаев. В 70% случаев развивается во время беременности (в 10% - до 27 недели, в 50% - 27-37 недель, и в 20% - после 37 недели). В 30% случаев HELLP-синдром проявляет себя в течение 48 ч после родов, и это еще раз, как и в случае с послеродовой эклампсией, свидетельствует о том, что женщины с тяжелой преэклампсией должны активно наблюдаться и получать весь комплекс интенсивной терапии не менее 48 ч после родоразрешения [38]. Интересный факт: в 10-20% развитие синдрома не сопровождается артериальной гипертензией и протеинурией, что еще раз свидетельствует о более сложных механизмах формирования HELLP-синдрома, чем только преэклампсия. Избыточная прибавка массы тела и отеки предшествуют развитию HELLP-синдрома в 50% случаев. HELLP-синдром относится к одному из самых тяжелых вариантов поражения печени и острой печеночной недостаточности, связанной с беременностью: перинатальная смертность достигает 34%, а летальность у женщин до 25% [13, 14, 18, 25, 32].

В патогенезе HELLP-синдрома много общего с патогенезом преэклампсии, ДВС-синдрома и острого жирового гепатоза беременных (ОЖГБ), что и находит свое отражение как в клинических проявлениях и лабораторных признаках, так и в морфологической картине поражения печени. К таким механизмам относятся нарушение тонуса и проницаемости сосудов (вазоспазм, капиллярная утечка), активация нейтрофилов, дисбаланс цитокинов (увеличены IL-10, IL-6-рецептор, и TGF-beta3, а CCL18, CXCL5, и IL-16 значительно уменьшены), отложение фибрина и микротромбообразование в сосудах микроциркуляции, увеличение ингибиторов активаторов плазминогена (PAI-1) [41], нарушение метаболизма жирных кислот (дефицит длинной цепи 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase (LCHAD), характерное для жирового гепатоза [34, 39]. Огромное значение в развитии HELLP-синдрома имеет антифосфолипидный синдром [6] и другие варианты тромбофилий, различные генетические аномалии, играющие роль и в развитии преэклампсии. К таким аномалиям относятся связанные с нарушением липидного обмена (LPL, ApoE, LCHAD), оксидативным стрессом (EPHX, GSTP1, CYP1A1, SOD), иммунологической дезадаптацией (HLA-G, TNF- α , IL-1, IL-10, CD14-рецептор, CTLA-4), гемостатическими нарушениями (FVL, MTHFR, протромбин, CBS, PAI-1, GP-IIIa, FXIII, FXVII, фибриноген), плацентарными нарушениями (STOX1, SERPINA3, ACVR2, IGF-I, IGF-II), нарушениями ремоделирования сосудов и ан-

гиогенеза (AGT, ACE, AT1R, Ренин, PRCP, eNOS, ET-1, ER, Fit-1, ENG, VEGF, PIGF) [27].

Лабораторная диагностика HELLP-синдрома и оценка степени тяжести основана на критериях Tennessee, которые включают только одну степень тяжести - максимальную: тромбоциты < 100000⁹/л, АСТ > 70 ЕД/л, ЛДГ > 600 ЕД/л. По критериям Mississippi выделяют три класса тяжести HELLP-синдрома: 1 класс - тромбоциты < 50000⁹/л, АСТ, АЛТ > 70 ЕД/л, ЛДГ > 600 ЕД/л, 2 класс - тромбоциты 50000-100000⁹/л, АСТ, АЛТ > 70 ЕД/л, ЛДГ > 600 ЕД/л, 3 класс - тромбоциты 100000-150000⁹/л, АСТ, АЛТ 40-70 ЕД/л, ЛДГ > 600 ЕД/л [13].

К прочим признакам HELLP-синдрома относятся [13]: боли в животе как проявление растяжения капсулы печени и интестинальной ишемии, увеличение продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФФ), как отражение ДВС-синдрома, снижение уровня гемоглобина, метаболический ацидоз, увеличение уровня непрямого билирубина, ЛДГ и обнаружение обломков эритроцитов (шизоциты) в мазке крови как отражение гемолиза. Гемоглобинемия и гемоглобинурия макроскопически выявляются лишь у 10% пациенток с HELLP-синдромом. К ранним и специфическим лабораторным признакам внутрисосудистого гемолиза относится низкое содержание гаптоглобина (менее 1,0 г/л).

Помимо определения АСТ и АЛТ, к ранним признакам поражения печени относится определение глутатион S-трансферазы (GST-a1 или α -GST) [13].

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 [42].

О важности своевременной диагностики признаков поражения печени во время беременности говорит и то, что в проведенных исследованиях "PIERS" (Preeclampsia Integrated Estimate of RiSk) [24] среди многих критериев тяжелой преэклампсии достоверную прогностическую значимость в отношении неблагоприятного исхода для матери показали такие признаки, как боль в груди, одышка, тромбоцитопения, повышение уровня печеночных ферментов, HELLP-синдром и уровень креатинина более 110 мкмоль/л. Неблагоприятный перинатальный результат был связан с уровнем диастолического АД более 110 мм рт.ст. и отслойкой плаценты.

Материнские осложнения HELLP-синдрома весьма серьезны и их частота изменяется в зависимости от степени тяжести и формы (полный или парциальный). К ним относятся ДВС-синдром 5-56%, отслойка плаценты 9-20%, острая почечная недостаточность 7-36%, как следствие внутрисосудистого гемолиза, ДВС-синдрома и гипоксии. Массивный асцит встречается в 4-11%, отек легких в 3-10%. Частота внутримозговых кровоизлияний колеблется от 1,5 до 40% случаев и прямо зависит от степени тяжести коагулопатии (тромбоцитопения, дефицит факторов протромбинового комплекса). Реже встречаются эклампсия 4-9%, отек головного мозга 1-8%, подкапсульная гематома печени 0,9-2,0% и разрыв печени 1,8 [13,25]. Последние варианты поражения печени и обуславливают такой метод лечения этой патологии, как трансплантация печени [43].

К перинатальным осложнениям HELLP-синдрома относятся задержка развития плода 38-61%, преждевременные роды 70%, тромбоцитопения новорожденных 15-50%, респираторный дистресс-синдром 5,7-

40%, а перинатальная смертность варьирует от 7,4 до 34% [13].

Перечисленные выше осложнения убедительно показывают, что особое значение для успешного исхода при HELLP-синдроме, также как и при преэклампсии, имеет ранняя диагностика и своевременное родоразрешение.

Дифференциальный диагноз HELLP синдрома весьма непросто. К заболеваниям, с которыми необходимо дифференцировать HELLP-синдром, относятся

гестационная тромбоцитопения, острая жировая дистрофия печени, вирусный гепатит, холангит, холецистит, инфекция мочевых путей, гастрит, язва желудка, острый панкреатит, иммунная тромбоцитопения, дефицит фолиевой кислоты, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром [13, 18, 25].

Дифференциальная диагностика связанных с беременностью микроангиопатий представлена в табл. 1.

Таблица 1

Дифференциальная диагностика связанных с беременностью микроангиопатий

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

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

Морфологическая характеристика.

Поражение печени издавна считается характерным для эклампсии. Макроскопически эклампсическая печень резко увеличена в размерах, дряблая, охряного цвета, на разрезе выглядит пёстрой за счёт крупных ландшафтообразных (в виде "географической карты") кровоизлияний и очаговых или сливающихся некрозов [1]. При микроскопическом исследовании обнаруживают центролобулярные и перипортальные некрозы, очаговые кровоизлияния, фибринные тромбы в синусоидных капиллярах, плазматическое пропитывание стенок артериол. В настоящее время классическая эклампсическая печень встречается в 65-70% наблюдений эклампсии. [1, 4]. На нашем материале некрозы и крово-

излияния имели место в 5 из 8 наблюдений эклампсии, что составило 62,5% (рис. 1). Уменьшение частоты поражения печени обусловлено патоморфозом эклампсии, проявляющимся изменением классических морфологических признаков этой патологии на фоне современной терапии преэклампсии [1]. Несмотря на это, печень занимает второе место по частоте поражения при эклампсии, в то время как основным органом-мишенью продолжает оставаться головной мозг [13].

Морфологической основой HELLP-синдрома является распространённый гепатоцеллюлярный некроз, вызывающий резкое повышение уровня трансаминаз. Макроскопически печень увеличена в размерах, светло-коричневого цвета, на разрезе пёстрая за счёт множественных разнокалиберных субкапсулярных и паренхиматозных сливных кровоизлияний, нередко с образованием подкапсулярных гематом разной величины. При гистологическом исследовании в печёночной паренхиме обнаруживают центролобулярные и перипортальные некрозы, гемorragии, фибринные тромбы в синусоидных капиллярах, плазматическое пропитывание стенок артериол [1].

При знакомстве с многочисленной литературой по данной проблеме обращает на себя внимание противоречивость сведений о патоморфологии поражения печени при HELLP-синдроме. Одни авторы [1, 7] считают классическим морфологическим признаком поражения печени при этой патологии перипортальный или очаговый паренхиматозный некроз с депозитами фибрина в просвете синусоидных капилляров, другие [26] говорят о схожести морфологических изменений печени при HELLP-синдроме и ОЖГБ и невозможности морфологической дифференциальной диагностики этих

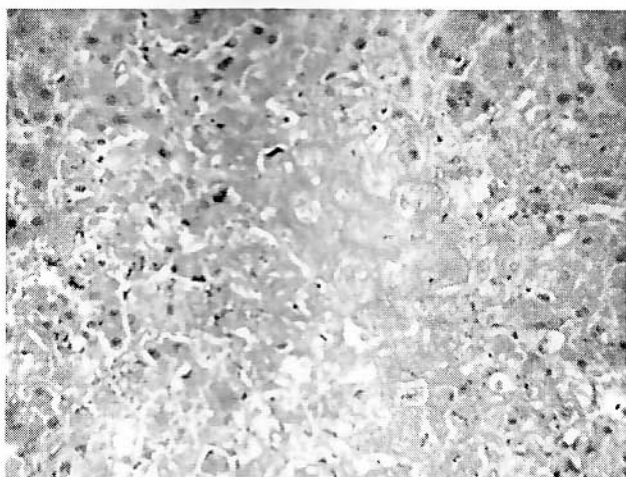


Рис.1. Изменения печени при преэклампсии/эклампсии.

заболеваний. По нашему мнению, различия морфологических изменений в печени при HELLP-синдроме определяются наличием или отсутствием ДВС-синдрома. Так, в двух из трёх собственных наблюдений HELLP-синдрома нами отмечены морфологические проявления диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС-синдрома) в виде массивного отложения фибрина в синусоидных капиллярах печени. При этом мы наблюдали множественные некрозы паренхимы печени разной величины и локализации: перипортальные, центролобулярные и мультилобулярные (рис. 2).

Характер морфологических изменений печени имел выраженное сходство с изменениями в эклампсической печени. Данный факт очевиден, поскольку как эклампсия, так и HELLP-синдром являются формами одной патологии - преэклампсии [9, 41]. Кроме поражения печени, для полного HELLP-синдрома характерно поражение почек в виде гемоглинурийного нефроза как следствие внутрисосудистого гемолиза (рис. 3) и наличие мегакариоцитоза микроциркуляторного русла лёгких как морфологического маркера тромбоцитопении. В обоих наших наблюдениях HELLP-синдрома отмечались также морфологические изменения в миоэпителиальных сегментах маточно-плацентарных арте-

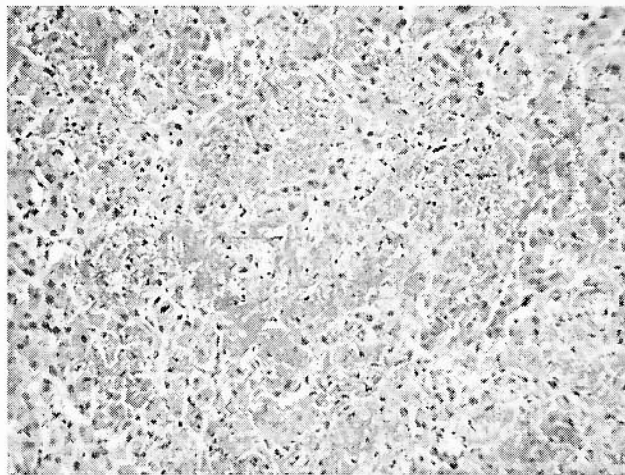


Рис. 2. Некроз печени при HELLP-синдроме, осложнённом ДВС крови.

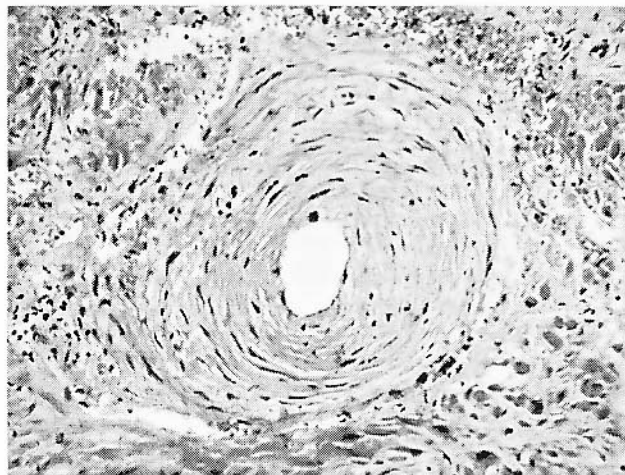


Рис. 4. Антифосфолипидная васкулопатия - пролиферация интимы маточно-плацентарной артерии с облитерацией её просвета и незавершённой гестационной трансформацией.

рий в виде облитерационной и тромботической васкулопатии (рис. 4). При этом в одном из наблюдений имел место подтверждённый клинико-лабораторно АФС. Сходство морфологических изменений позволило предположить наличие АФС и во втором случае, однако лабораторное подтверждение этого диагноза не было проведено. Очевидно, что в обоих наблюдениях имела место манифестация АФС в форме HELLP-синдрома.

В третьем наблюдении HELLP-синдрома морфологическая картина печени отличалась от описанной выше: отсутствовали морфологические признаки гемолиза и ДВС-синдрома, а в цитоплазме гепатоцитов выявлены множественные мелко-, средне- и крупноклеточные жировые вакуоли (рис. 5). В этом наблюдении HELLP-синдром расценен нами как частичный (неполный), т.е. как ELLP-синдром. Характер морфологических изменений печени отличался также и от морфологических проявлений ОЖГБ. По этой причине мы разделяем мнение авторов, рассматривающих HELLP-синдром и ОЖГБ как самостоятельные критические состояния [4, 39, 41].

HELLP-синдром может повториться в последующей беременности в 19% случаев, а преэклампсия - в 43% [13]. Для уточнения этиологического фактора в развитии HELLP-синдрома и профилактики осложнений не-

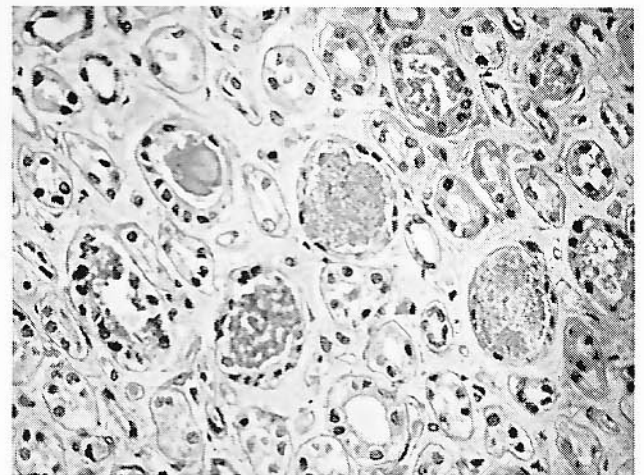


Рис. 3. Гемоглинурийный нефроз - гемоглинурийные цилиндры в просвете собирательных трубок медуллы почки.

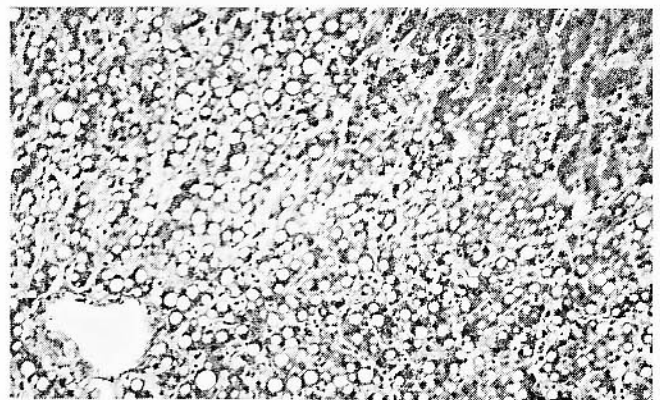


Рис. 5. Парциальный HELLP-синдром (ELLP). Жировая дистрофия гепатоцитов при ELLP-синдроме.

обходимо генетическое исследование для выявления тромбофилии или антифосфолипидного синдрома [38].

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

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

Принципиально выделяют три варианта лечебной тактики у пациенток с HELLP-синдромом [8, 13]:

1. При сроке беременности более 34 недель - срочное родоразрешение. Выбор способа родоразрешения определяется акушерской ситуацией.

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

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

Варианты консервативного ведения женщин с HELLP-синдромом более 24 ч подвергаются серьезной критике, т.к. это может сопровождаться развитием тяжелых материнских и перинатальных осложнений, да и условия для такой тактики на практике встречаются крайне редко [3, 13].

Терапия кортикостероидами у женщин с HELLP-синдромом (бетаметазон 12 мг через 24 ч, дексаметазон - 6 мг через 12 ч, или режим большой дозы дексаметазона - 10 мг через 12 ч) используемая как до, так и после родоразрешения, не показала своей эффективности для предотвращения материнских и перинатальных осложнений HELLP-синдрома [8, 23]. Единственные эффекты применения кортикостероидов - увеличение количества тромбоцитов у женщины и меньшая частота тяжелого РДС у новорожденных. Кортикостероиды назначаются при количестве тромбоцитов менее 50000⁹/л.

Терапия преэклампсии. При развитии HELLP-синдрома на фоне тяжелой преэклампсии и/или эклампсии в обязательном порядке проводится терапия магния сульфатом в дозе 2 г/ч внутривенно и гипотензивная терапия - при АД выше 160/110 мм рт.ст. Терапия преэклампсии должна продолжаться как минимум 48 ч после родоразрешения [13, 38].

Коррекция коагулопатии. Заместительная терапия компонентами крови (СЗП, криопреципитат, эритроцитарная масса, тромбомасса, рекомбинантный VII фак-

тор, 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 [3, 5, 8, 13]. При количестве тромбоцитов более 50000⁹/л и отсутствии кровотечения профилактически тромбоцитарная масса не переливается. Показания к трансфузии тромбоцитарной массы возникают при количестве тромбоцитов менее 20000⁹/л и предстоящем родоразрешении. [3, 5, 8, 13]. Для восстановления факторов протромбинового комплекса используется витамин К 2-4 мл.

Инфузионная терапия. Единого рецепта проведения инфузионной терапии при острой печеночной недостаточности нет, в подавляющем большинстве случаев её состав и объем носят симптоматический характер. Необходимо корректировать электролитные нарушения полиэлектролитными сбалансированными растворами (Рингер, Стерофундин), при развитии гипогликемии может потребоваться инфузия растворов глюкозы, при гипоальбуминемии менее 20 г/л - инфузия альбумина 10%-400 мл, 20%- 200 мл, при артериальной гипотонии - синтетические коллоиды (желатин, ГЭК). Необходим контроль за темпом диуреза и оценка тяжести печеночной энцефалопатии для профилактики отека головного мозга и отека легких. В целом, на фоне тяжелой преэклампсии инфузионная терапия носит ограничительный характер - кристаллоиды до 40-80 мл/ч [38]. 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 [3]. При сохраненном диурезе - более 0,5 мл/кг/ч немедленно начинают введение 4% гидрокарбоната натрия 200 мл для купирования метаболического ацидоза и предотвращения образования солянокислого гематина в просвете канальцев почек.

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

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

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

В случае подтверждения олигурии (темп диуреза менее 0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч после начала инфузионной терапии, стабилизации АД и стимуляции диуреза 100 мг фуросемида), нарастании уровня креатинина в 1,5 раза, либо снижения клубочковой фильтрации >25% (или 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: тромбоцитопении (менее $100 \cdot 10^9$), дефиците плазменных факторов свертывания (МНО более 1,5, фибриноген менее 1,0 г/л, АПТВ более 1,5 от нормы) оперативное родоразрешение необходимо проводить в условиях общей анестезии, поскольку при таком состоянии системы гемостаза регионарная анестезия противопоказана [8, 13, 18, 25]. Для проведения общей анестезии при операции кесарева сечения могут быть использованы такие препараты как кетамин, фентанил, севофлюран.

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

Первое упоминание об острой жировой дистрофии печени у женщины, умершей в послеродовом периоде, относится к 1857 г. ОЖГБ как нозологическая форма был впервые описан в 1940 г. Н. L. Sheehan [36, 37], который назвал это заболевание острой желтой акушерской атрофией печени и дал его подробное описание. Летальность при ОЖГБ, согласно первым сообщениям, составляла 90-100%. Потенциально смертельное поражение печени во время беременности - ОЖГБ встречается с частотой 1:13000 беременностей. Этиология ОЖГБ до конца неизвестна, неизвестна и ее связь с географическими или этническими особенностями. ОЖГБ развивается преимущественно в сроки 32-36 недель. Высокая летальность при ОЖГБ отмечалась до 1970 года в 70-80%, в настоящее время составляет 18-25%. Перинатальная смертность также снизилась с 85% до 23%. К факторам риска развития ОЖГБ относятся врожденный дефицит LCHAD, первая беременность, многократная беременность (у пациенток с ОЖГБ до 25%), преэклампсия (у пациенток с ОЖГБ до 50%) и беременность плодом мужского пола (в 3 раза чаще) [14, 15, 16, 19, 21, 22, 28].

Этиология и патогенез. Жир накапливается в печени вследствие избыточного поступления в печень свободных жирных кислот (СЖК), снижения скорости β -окисления СЖК в митохондриях гепатоцитов, избыточного образования и всасывания СЖК в кишечнике, снижения синтеза липопротеинов разной плотности в самой печени и функциональной печеночной недостаточности, обусловленной заболеванием печени. Нормальное содержание жира в печени не превышает 5%, а при ОЖГБ увеличивается до 13-19%. Большое значение для развития стеатогепатоза имеет инсулинорезистентность [16, 19].

В настоящее время установлена одна из основных причин ОЖГБ - генетический митохондриальный дефект β -окисления жирных кислот: дефицит ферментной длинной цепи 3-hydroxyacyl-CoA дегидрогеназы (LCHAD) [34] у плода - мутации G1528C и E474Q, а также нарушении обмена жирных кислот в плаценте. У гетерозиготной матери и гомозиготного плода (встречается у одного из пяти плодов у женщин с ОЖГБ) это приводит к избыточному поступлению токсических метаболитов жирных кислот от плода в кровоток матери и

поражению печени [14, 15, 16, 21, 22], что и обуславливает необходимость родоразрешения, как основного этиопатогенетического метода лечения. Измененный гормональный фон во время беременности также может приводить к нарушению метаболизма жирных кислот [16, 19].

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

В дальнейшем развивается желтуха (более 70% случаев), асцит (40%), лихорадка (45%), головная боль (10%) и такие тяжелейшие осложнения, как желудочно-кишечное кровотечение (20-60%), ОПН (50%), ДВС-синдром (55%), печеночная энцефалопатия (60-80%) и острый панкреатит [14, 15, 16, 19].

Лабораторные изменения при ОЖГБ: лейкоцитоз (до 20 000-30 000 в мкл), повышение активности аминотрансфераз сыворотки в 3-10 раз, активности щелочной фосфатазы сыворотки в 5-10 раз, уровня билирубина. Отмечается гипераммониемия, гипогликемия (часто остается нераспознанной), снижение содержания аминокислот в сыворотке, увеличение протромбинового времени и тромбоцитопения [14, 15, 16, 19].

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

Морфология ОЖГБ. Макроскопически печень при ОЖГБ имеет ярко-желтую окраску, при микроскопическом исследовании гепатоциты выглядят набухшими, с мелкими и крупными каплями жира в цитоплазме и центрально расположенными ядрами (рис. 6). 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 [14, 15, 16, 19].

Лечебная тактика. При ОЖГБ своевременное родоразрешение является важнейшим лечебным мероприятием, позволяющим прервать патологическое накопление жировых включений в гепатоцитах [14, 15, 16,

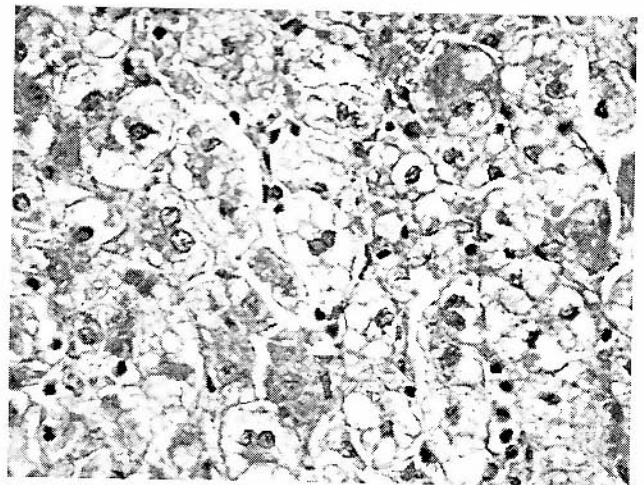


Рис. 6.

Характеристика основных вариантов поражения печени во время беременности

Болезнь	Триместр	Частота	Основные симптомы	Лабораторные результаты	Осложнения
Презкламписия и экламписия	2-й или 3-й	5% - 10%	Тошнота, рвота, боль в эпигастрии, отеки, артериальная гипертензия, заторможенность, желтуха (на последних стадиях)	АЛП <500 ЕД/л, протеинурия, ДВС-синдром (7%)	Материнские: гипертонический криз, почечная дисфункция, разрыв/инфаркт печени, судороги, церебральные сосудистые нарушения. Эмбриональные: отслойка плаценты, преждевременные роды, задержка развития плода, высокая перинатальная заболеваемость и смертность
HELLP-синдром	3-й	0,1% (4% - 12% у женщин с презкламписией)	Признаки презкламписии (гипертензия, головная боль, нарушения зрения), боль в эпигастрии, тошнота, рвота, гематурия, желтуха (на последних стадиях)	Гемолиз, АЛП <500 ЕД/л, тромбоциты <100·10 ⁹ /л, увеличение ЛДГ, ДВС-синдром (20% - 40%)	Материнские: судороги, ОПН, разрыв, гематома или инфаркт печени, высокая смертность Эмбриональные: отслойка плаценты, высокая смертность (до 35%)
Острый жировой гепатоз беременных	3-й (может произойти во время 2-ого),	0,01%	Недомогание, боль в верхних отделах живота, тошнота, рвота, желтуха (очень часто), энцефалопатия (на последних стадиях)	АЛП <500 ЕД/л, гипербилирубинемия, гипогликемия, увеличенный уровень аммиака; лейкоцитоз, ДВС-синдром (> 75%) - тромбоцитопения, продленное ПТ, гипосфибриногенемия	Материнские: ОПН, энцефалопатия, асцит, сепсис, панкреатит, высокая смертность Эмбриональные: высокая смертность (13% к 23%) от асфиксии, преждевременные роды, задержка развития плода, дефицит LCHAD и его осложнения
Холестатический гепатоз беременных	2-й или 3-й	0,1% - 0,2%	Интенсивный зуд; желтуха; (от 20% до 60%, спустя 1 - 4 недели после зуда); стеаторрея	АЛП <500 ЕД/л, выраженное повышение ЩФ и ГТПП, увеличенный уровень желчных кислот, билирубин <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	АЛП >500 ЕД/л, резкое увеличение билирубина >100 мкмоль/л, положительные серологические тесты	Материнские: увеличена летальность при наличии гепатита E.
Токсический гепатит	Любой	Неизвестна	Тошнота, рвота, желтуха	Различные	Неизвестны

Примечание: АЛП - аланинаминотрансфераза, АСТ - аспаратаминотрансфераза, ЩФ - щелочная фосфатаза, ГТПП - гамма-глутаматранспептидаза, ЛДГ - лактатдегидрогеназа, LCHAD - long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание, ПТ - протромбиновое время.

19]. Именно благодаря своевременной диагностике и, соответственно, родоразрешению в настоящее время материнская и перинатальная смертность при ОЖГБ значительно уменьшилась. Ни один источник литературы не указывает на преимущественный способ родоразрешения при ОЖГБ - оперативное или консервативное, вся тактика определяется только акушерской ситуацией [16, 19].

Все варианты медикаментозного лечения неалкогольного жирового гепатоза (стеатогепатоза) имеют значение при длительном, хроническом использовании (снижение веса, коррекция инсулинорезистентности, гипертриглицеридемии (клофибрат, гемфиброзил, аторвастатин, правастатин, пентоксифиллин), ингибиторы АПФ, витамин Е, урсодеооксихолиевая кислота) [14, 15, 16, 17, 19, 21, 22], а не в такой острой ситуации, как во время беременности. Интенсивная терапия ОЖГБ, так же, как и при любом другом варианте острой печеночной недостаточности, носит симптоматический характер.

Холестатический гепатоз беременных (Intrahepatic cholestasis in pregnancy) (ХГБ)

Частота холестатического гепатоза беременных или внутрипеченочного холестаза беременных колеблется от 1:1000 до 1:10000. Наиболее широко ХГБ распространен в странах Азии, Южной Америки и Скандинавских странах [30]. К факторам риска также относятся перенесенный ХГБ в предыдущей беременности, возраст более 35 лет, большое количество родов в анамнезе, 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 [11, 20, 29, 33].

Этиология и патогенез ХГБ до конца не ясны и к основным причинам развития этого осложнения относятся эффекты гормонов (эстрогенов и прогестерона), генетические мутации транспортных белков в гепатобилиарной системе, связанных с обменом желчных кислот (ABCB4 (MDR3), N591S, V444A, E279G, D482G, ABCC2, NR1H4) [29, 30], низкий уровень потребления селена, инфекции (гепатит С, пиелонефрит), прием антибиотиков, повышенная проницаемость кишечника и даже сезонные колебания - летом ХГБ встречается чаще [11]. Поражение плода и плаценты при ХГБ также связывают с высоким уровнем желчных кислот [31, 33]. При гистологическом исследовании печени выявляется незначительно выраженный, местный, неоднородный холестаза, который ничем не отличается от других типов холестаза.

Основные симптомы ХГБ: кожный зуд, преимущественно затрагивающий ладони, подошвы и другие участки тела, желтуха у женщин с ХГБ развивается в 10-15% случаев и носит умеренный характер (до 100,0 мкмоль/л), стеаторрея. Одним из последствий стеаторреи может быть дефицит витамина К и увеличение протромбинового времени. К общим симптомам относятся снижение аппетита, недомогание и умеренные боли в животе. В целом течение ХГБ для матери достаточно благоприятное и нормализация клинических симптомов и биохимических изменений происходит в сроки от 3-5 суток до 3-4 недель после родов [11, 31, 33].

Гораздо серьезнее ситуация с состоянием плода. В связи с увеличенным риском антенатальной гибели плода у женщин с ХГБ частота преждевременных родов (до 37 нед.) достигает 60%. Мекониальное окрашивание амниотической жидкости встречается в 27% слу-

чаев, брадикардия у плода в 14%, дистресс плода в 21-44% и антенатальная гибель плода в 0,4-4,1%. Высока частота РДС новорожденных - 28,7%. Многие исследования указывают на прямую связь тяжести осложнений и уровня желчных кислот у матери [11, 20, 31].

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

Ультразвуковая диагностика и биопсия печени при ХГБ малоинформативны.

Лечебная тактика при ХГБ хорошо известна: основными препаратами являются производные урсодеооксихолевой кислоты в дозе от 8 до 15 мг/кг/день в течение 1-4 недель. Прочие препараты (холестирамин, S-аденозил-L-метионин, дексаметазон) значительно уступают производным урсодеооксихолевой кислоты по эффективности уменьшения кожного зуда и нормализации биохимических показателей. При этом любой вариант терапии вне зависимости от влияния на состояние матери не улучшает эмбриональные результаты. При наличии стеаторреи используется витамин К 2-4 мг/день [10, 11, 20, 21, 33, 35].

Учитывая, что у женщин с ХГБ в настоящее время невозможно прогнозировать состояние плода, проводимое лечение не влияет на состояние плода и существует высокий риск антенатальной гибели плода, родоразрешение проводится в сроке 37-38 недель и это скорее общепринятая практика, поскольку никаких доказательных данных, чтобы поддержать или опровергнуть это утверждение, нет [11, 20, 35].

Заключение. Основные причины острой печеночной недостаточности, связанные с беременностью - преэклампсия и HELLP-синдром, острый жировой гепатоз беременных и холестатический гепатоз беременных приводят к весьма тяжелым осложнениям и неблагоприятным материнским и перинатальным результатам (материнская и перинатальная смертность достигает 20-30%). Эта патология требует мультидисциплинарного подхода, а медицинская помощь пациенткам с печеночной дисфункцией/недостаточностью должна оказываться в многопрофильных лечебных учреждениях высокого уровня. Чрезвычайно важно, чтобы особенности данной патологии знали не только акушеры-гинекологи, но и анестезиологи-реаниматологи, хирурги, терапевты, гастроэнтерологи, инфекционисты, врачи отделений гемодиализа и трансфузиологи, что будет способствовать ранней диагностике и своевременному оказанию неотложной помощи. Все варианты печеночной недостаточности, связанной с беременностью имеют генетическую детерминацию, у них много общего в этиологии, патогенезе, они чрезвычайно трудны для раннего выявления и дифференциального диагноза. Патоморфологические исследования свидетельствуют о тяжести поражения печени от причин, связанных с беременностью и позволяют их точно дифференцировать, включая и прижизненную биопсию. При появлении явной клинической картины печеночной недостаточности и её осложнений единственным этиопатогенетическим методом лечения остается своевременное родоразрешение, но и оно не всегда сопровождается улучшением состояния. Выбор метода родоразрешения, как правило, полностью зависит от акушерской ситуации и преимуществ 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ причин материнской смертности: Руководство для врачей. /Под ред. проф. А.П.Милованова М: МДВ; 2008.
2. Кристофер Ф.С., Гертзе Ф. М. Физиологические изменения, связанные с беременностью// Update in Anaesthesia. -1999.
3. Куликов А.В., Егоров В.М., Обоскалова Т.А., с соавт. Современная тактика интенсивной терапии при HELLP-синдроме //Здравоохранение Урала. -2002. -№6. -С. 9-11.
4. Николаева Е.И., Бобкова М.В. HELLP-синдром или острый жировой гепатоз беременных? Мед. помощь 1994; 2: 23-6.
5. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. /Петрозаводск:Изд-во "ИнтелТек", 2002.-429 с.
6. Asherson R.A., Galarza-Maldonado C., Sanin-Blair J. The HELLP syndrome, antiphospholipid antibodies, and syndromes. Clin Rheumatol. 2008 Jan;27(1):1-4.
7. Barton J.R., Riely C.A., Adamec T.A., Shanklin D.R., Khoury A.D., Sibai B.M. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) Am J Obstet Gynecol. 1992 Dec; 167(6): 1538-43.
8. Beucher G, Simonet T, Dreyfus M. Management of the HELLP syndrome. Gynecol Obstet Fertil. 2008 Dec;36(12):1175-90.
9. Ducarme G., Bernuau J., Luton D. Liver and preeclampsia Ann Fr Anesth Reanim. 2010 Apr;29(4):e97-e103.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol. 2009 Aug;51(2):237-67.
11. Geenes V. Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy World J Gastroenterol. 2009 May 7; 15(17): 2049-2066.
12. Haddad Z., Kaddour C. Partial and complete HELLP, does the difference matter? J Obstet Gynaecol Res. 2008 Apr;34(2):291.
13. Haram K., Svendsen E., Abildgaard U. The HELLP syndrome: Clinical issues and management. A BMC Pregnancy Childbirth. 2009; 9: 8.
14. Hay J.E. Liver disease in pregnancy. Hepatology. 2008 Mar;47(3):1067-76
15. Hepburn I.S., Schade R.R. Pregnancy-associated liver disorders. Dig Dis Sci. 2008 Sep;53(9):2334-58
16. Ibdah J. A. Acute fatty liver of pregnancy: An update on pathogenesis and clinical implications World J Gastroenterol 2006 December 14; 12(46): 7397-7404
17. Joshi D., James A., Quaglia A., Westbrook R.H., Heneghan M.A. Liver disease in pregnancy. Lancet. 2010 Feb 13;375(9714):594-605.
18. Kirkpatrick C.A. The HELLP syndrome. Acta Clin Belg. 2010 Mar-Apr;65(2):91-7.
19. Ko H.H., Acute fatty liver of pregnancy Can J Gastroenterol. 2006 January; 20(1): 25-30.

20. Kondrackiene J. Kupcinskas L. Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems World J Gastroenterol. 2008 October 14; 14(38): 5781-5788.
21. Lee N.M., Brady C.W. Liver disease in pregnancy. World J Gastroenterol. 2009 Feb 28;15(8):897-906.
22. Mackillop L., Williamson C. Liver disease in pregnancy. Postgrad. Med. J. 2010 Mar;86 (1013) :160-4.
23. Matchaba P.T., Moodley J. WITHDRAWN: Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3): CD002076.
24. Menzies J., Magee L.A., Macnab Y.C. et al. Current CHS and NHBPEP criteria for severe preeclampsia do not uniformly predict adverse maternal or perinatal outcomes. Hypertens Pregnancy. 2007;26(4):447-62.
25. Mihi D., Costin N., Mihi C.M., Seicean A., Ciortea R. HELLP syndrome - a multisystemic disorder. J Gastrointest Liver Dis. 2007 Dec;16(4):419-24.
26. Minakami H., Tamada T. Hepatic histopathologic characteristics in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) Am J Obstet Gynecol. 1993 Nov; 169(5): 1357-8.
27. Mutze S., Rudnik-Schoneborn S., Zerres K., Rath W. Genes and the preeclampsia syndrome J. Perinat. Med. 36 (2008) 38-58
28. Panther E., Blum H.E. Liver diseases in pregnancy. Dtsch Med Wochenschr. 2008 Oct;133(44):2283-7.
29. Pathak B., Sheibani L., Lee R.H. Cholestasis of Pregnancy. Obstet Gynecol Clin. North Am. 2010 Jun;37(2):269-282.
30. Pauli-Magnus C., Meier P.J., Stieger B. Genetic determinants of drug-induced cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. Semin Liver Dis. 2010 May;30(2):147-59.
31. Perin E., Cacciaguerra G., Driul L., Marchesoni D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: diagnosis and obstetric management.. Minerva Ginecol. 2010Apr;62(2):97-104.
32. Pokharel S.M., Chattopadhyay S.K., Jaiswal R., Shakya P. HELLP syndrome-a pregnancy disorder with poor prognosis. Nepal Med Coll J. 2008 Dec;10(4):260-3.
33. Pust T., Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy Orphanet J Rare Dis. 2007; 2: 26.
34. Rakheja D., Bennett M.J., Rogers B.B. Long-chain L-3-hydroxyacyl-coenzyme a dehydrogenase deficiency: a molecular and biochemical review. Lab Invest. 2002 Jul;82(7):815-24.
35. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Obstetric cholestasis. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2006 Jan. 10 p. (Guideline; no. 43).
36. Sheehan H.L. The pathology of acute yellow atrophy and delayed chloroform poisoning. J. Obstet Gynecol Br Emp 1940; 47: 49-62
37. Stander H.J., Cadden JF. Acute yellow atrophy of the liver in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1934; 28: 61-69
38. Tuffnell D.J., Shennan A.H., Waugh J.J., Walker J.J. The management of severe pre-eclampsia/eclampsia. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2006 Mar. 11 p. (Guideline; no. 10(A)).
39. Vigil-De Gracia P. Acute fatty liver and HELLP syndrome: two distinct pregnancy disorders Int J Gynaecol Obstet. 2001 Jun; 73 (3): 215-20.
40. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982;142:159-67.