

ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ У БЕРЕМЕННЫХ

А.А. Кишкун

*Центральный научно-исследовательский институт
трансфузионной медицины и медицинской техники, г. Москва, Россия*

Резюме

Обзор литературы включает особенности этиологических факторов и патогенетических механизмов заболеваний печени у беременных. Представлены референтные интервалы функциональных проб печени для различных сроков гестации. С позиций доказательной медицины изложены современные подходы к диагностике заболеваний печени у беременных.

Ключевые слова: беременные, заболевания печени, референтные величины функциональных проб печени, методы лабораторной диагностики, доказательная медицина.

DOI: 10.58953/15621790_2023_14_1-2_69

DIAGNOSIS OF LIVER DISEASES IN PREGNANT WOMEN

A.A. Kishkun

*Central research institute of
transfusion medicine and medical equipment, Moscow, Russia*

Summary

The literature review the features of the etiological factors and pathogenetic mechanisms of liver diseases in pregnant women. The reference intervals of liver function tests for different gestational ages are presented. From the standpoint of evidence-based medicine, modern approaches to the diagnosis of liver diseases in pregnant women are presented.

Keywords: pregnant women, liver diseases, reference values of liver function tests, laboratory diagnostic methods, evidence-based medicine.

Примерно 3% всех беременностей сопровождается отклонениями лабораторных показателей функциональных проб печени [9]. Заболевания печени во время беременности можно разделить на следующие группы:

- 1) болезни, характерные только для беременности:
 - первичные заболевания печени: внутриспеченочный холестаза беременных, острая жировая дистрофия печени беременных, послеродовой гепаторенальный синдром;
 - системные заболевания с печеночными проявлениями: преэклампсия с тяжелыми проявлениями (включая эклампсию), HELLP-синдром;

- 2) заболевания, которые усугубляются беременностью: физиологические изменения, связанные с беременностью, могут повышать риск заболеваний печени, которые также могут возникать у небеременных пациентов; например, заболевания желчевыводящих путей и/или желчного пузыря, сосудистые заболевания (синдром Бадда-Киари);

- 3) заболевания, не связанные с беременностью, но совпавшие с ней (например, острый вирусный гепатит).

В статье будут рассмотрены болезни печени, харак-

терные только для беременности.

Желтуха во время беременности считается наиболее характерным клиническим проявлением заболеваний печени. Однако, во время беременности, желтуха встречается относительно редко и возникает в 1 случае на 1500 беременностей, что составляет 0,067% заболеваемости беременных [17]. Желтуха при беременности может возникнуть в любом из трех триместров и являться результатом заболеваний, связанных или не связанных с беременностью.

К специфическим для беременности заболеваниям, которые могут вызвать желтуху, относятся:

- 1) преэклампсия (II или III триместр); преэклампсия или высокое артериальное давление во время беременности могут привести к повреждению печени и желтухе;

- 2) тяжелая форма преэклампсии, которая характеризуется рвотой, тошнотой, отеками, увеличением массы тела, болью в животе, протеинурией, артериальной гипертензией, утомляемостью и желтухой;

- 3) HELLP-синдром (II или III триместр), характеризуется гемолизом, повышением активности трансаминаз (АСТ, АЛТ) и низким количеством тромбоцитов;

4) *Hyperemesis gravidarum* (I триместр), характеризуется сильной тошнотой и рвотой, которые могут привести к потере массы тела, дисбалансу электролитов, нарушению питания и желтухе;

5) внутрипеченочный холестаз беременных (II или III триместр); примерно у 20% пациенток развивается желтуха и кожный зуд;

6) синдром Дабина-Джонсона — аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, характеризуется повторяющейся желтухой, которая относится к паренхиматозному типу (конъюгированная гипербилирубинемия); в основе синдрома лежит нарушение печеночной секреции конъюгированного (прямого) билирубина в желчь (дефект АТФ-зависимой транспортной системы канальцев); заболевание может встречаться у взрослых женщин (преимущественно среди иранских евреев); в сыворотке крови длительное время определяется повышенная концентрация общего и прямого билирубина; активность щелочной фосфатазы и уровень желчных кислот сохраняются в пределах нормы;

7) острая жировая дистрофия печени при беременности (III триместр); заболевание характеризуется желтухой, асцитом, артериальной гипертензией, отеками, внезапным развитием печеночной недостаточности и высокой летальностью.

Прежде чем рассматривать первичные заболевания печени, характерные только для беременности, необходимо дать представление о референтных величинах функциональных проб печени.

Референтные интервалы функциональных проб печени при беременности

Повреждения печени при различных заболеваниях у беременных могут не оказывать явного влияния на ее активность, поскольку печень обладает значительным функциональным резервом. Оценить функцию печени по какому-то одному показателю не всегда возможно. У беременных традиционно для оценки функции печени используют комплекс лабораторных показателей, которые включают исследование уровня билирубина, альбумина, желчных кислот, определение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ). Нередко эти тесты дополняются определением активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). Все показатели используются для выявления пациенток с заболеваниями печени или желчевыводящих путей. Каждый из них в отдельности характеризует в большей степени нарушение одной из функций печени, но все вместе эти лабораторные маркеры дают достаточно полное

представление о состоянии печени в целом, поэтому традиционно называются функциональными пробами печени. Кроме того, у пациенток с заболеваниями печени или желчевыводящих путей (в зависимости от того, каким именно заболеванием она страдает) один или несколько из этих показателей могут оставаться нормальными, но только в крайне редких случаях все они будут в пределах референтных значений у пациенток с такой патологией.

Для оценки функциональных проб печени у беременных важно использовать референтные интервалы, характерные для определенного срока гестации. Референтные величины функциональных проб печени в сыворотке крови приведены в табл. 1.

Внутрипеченочный холестаз

Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов «Внутрипеченочный холестаз при беременности» [2] определяют внутрипеченочный холестаз (ВХБ) при беременности как 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 нед после родоразрешения. Развитие ВХБ представляет потенциальный риск для плода (спонтанные или ятрогенные преждевременные роды, асфиксия во время родов, антенатальная гибель плода).

Заболеваемость ВХБ широко варьируется во всем мире, от <1% до 27,6% (на Кавказе) [4]. Этиология ВХБ связана с комбинацией генетической предрасположенности, гормональных факторов и факторов окружающей среды.

Клинические рекомендации указывают на необходимость еженедельного исследования уровня желчных кислот, определение активности АСТ и АЛТ в крови, исследование уровня общего билирубина и связанного (конъюгированного) билирубина в крови в целях своевременной диагностики ВХБ.

Повышение общей концентрации желчных кислот в сыворотке крови является ключевым лабораторным признаком ВХБ (присутствует более чем у 90% пациенток с ВХБ) и может быть первым и единственным лабораторным отклонением [6]. Зуд может предшествовать повышению уровня желчных кислот в крови. Повышение уровня общих желчных кислот ≥ 10 мкмоль/л является критерием диагностики ВХБ [7]. Диагностическая чувствительность исследования общего уровня желчных кислот в сыворотке крови с использованием порогового значения 10 мкмоль/л в отношении ВХБ

Таблица 1.

Референтные величины функциональных проб печени при беременности [5]

Показатель	Небеременная	I триместр	II триместр	III триместр
Альбумин, г/л	41-53	31-52	26-45	23-42
АСТ, МЕ/л	12-38	3-23	3-33	4-32
АЛТ, МЕ/л	7-41	3-30	2-33	2-25
ЛДГ, МЕ/л	115-211	78-433	80-447	82-524
ГГТП, МЕ/л	9-58	2-23	4-22	3-26
ЩФ, МЕ/л	33-96	17-88	25-126	38-229
Общий билирубин, мкмоль/л	5,1-22,2	1,7-6,8	1,7-13,7	1,7-18,8
Желчные кислоты, мкмоль/л	0,3-4,8	0-4,9	0-9,1	0-11,3

составляет 72-98%, специфичность – 81-97% [15].

Фактором высокого риска антенатальной гибели плода считается превышение уровня общих желчных кислот более 100 мкмоль/л [19].

Первичными желчными кислотами являются холевая и хенодесоксихолевая кислоты, которые перед секрецией в желчь конъюгируют с глицином или таурином. Уровни холевой и хенодесоксихолевой кислоты при ВХБ повышены, но уровень холевой кислоты увеличивается больше, чем уровень хенодесоксихолевой кислоты, что приводит к заметному повышению соотношения холевая/хенодесоксихолевая кислота по сравнению с беременными женщинами без ВХБ (3,4 против 1,1). Однако у большинства женщин с повышенным соотношением желчных кислот также повышен общий уровень желчных кислот; в результате использование этого соотношения не повышает диагностическую эффективность в отношении ВХБ. Соотношение глицин/тауриновые конъюгаты желчных кислот снижено (<1).

Активность АСТ, АЛТ повышена в 80% случаев ВХБ и обычно менее чем в 2 раза превышают верхний предел референтного интервала, но может достигать значений более 1000 МЕ/л.

Активность ЩФ при ВХБ может быть повышена в 4 раза, но не является специфичной для холестаза во время беременности из-за экспрессии плацентарного изофермента. Поэтому не рекомендуется определение активности ЩФ в крови в целях установления диагноза и дифференциальной диагностики в связи с низкой информативностью во время беременности.

Активность ГГТП остается в границах референтного интервала или незначительно повышается (в 30% случаев), что необычно для большинства других форм

холестатических заболеваний печени, при которых активность ГГТ повышается параллельно другим холестатическим маркерам. Активность ГГТП может быть значительно повышена при мутациях гена ABCB4. Мутация гена ABCB4 в хромосоме 7, кодирующего белок MDR3, ведет к дефектам транспортных белков печени, синтеза билиарных фосфолипидов, метаболизма прогестерона и гиперпродукции желчных кислот. В результате развивается синдром гепатоцеллюлярного холестаза или наследственная желчнокаменная болезнь с ранними клиническими проявлениями.

Повышение уровня билирубина при ВХБ встречается у 10-25% беременных и является маркером тяжелых форм заболевания. Повышается концентрация общего и прямого билирубина, хотя уровни общего билирубина редко превышают 102,6 мкмоль/л.

Беременным с ВХБ рекомендовано определение протромбинового времени в крови или в плазме. Протромбиновое время, как правило, остается в пределах референтных значений. Его удлинение может быть отмечено при дефиците витамина К.

Всем пациенткам с диагнозом ВХБ для исключения патологии гепатобилиарной системы спустя 10 дней после родов рекомендовано определение уровня общих желчных кислот, общего и прямого билирубина, активности трансаминаз (АСТ, АЛТ).

Нарастание активности трансаминаз возможно на 1-2-е сут. после родов и связано с усилением цитолиза. Усиление цитолиза после родов на фоне дефицита витамина К может привести к развитию или манифестации коагулопатии, которая проявляется удлинением протромбинового времени и активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ).

В течение 7-10 дней после родов купируется кожный зуд и происходит нормализация лабораторных показателей. Ряд авторов предлагает проводить контрольное лабораторное исследование спустя 6-8 нед. после родов для исключения патологических изменений со стороны печени.

Диагноз ВХБ устанавливают на основании наличия кожного зуда, связанного с повышенным уровнем общих желчных кислот в сыворотке крови, повышенной активностью трансаминаз или того и другого, а также исключения заболеваний, которые могут давать аналогичные лабораторные данные и клинические проявления. Тяжелый холестаз определяется как уровень желчных кислот более 40 мкмоль/л и составляет около 20% случаев ВХБ.

Для диагностики ВХБ следует использовать лабораторные референтные интервалы в отношении общего содержания желчных кислот в сыворотке крови для каждого триместра. Если их нет — использовать референтные значения лаборатории для популяции населения в целом. Референтные интервалы уровня желчных кислот в сыворотке крови могут различаться из-за использования различных лабораторных методов исследования, проведения анализа натощак или после приема пищи, обследованной популяции населения и гестационного срока. При проведении анализа у пациенток после приема пищи уровни общих желчных кислот в сыворотке крови обычно выше, чем уровни натощак [12].

Так как при ВХБ возможно развитие гипергликемии, то необходимо определять уровень глюкозы в крови.

Острая жировая дистрофия печени

Острая жировая дистрофия печени беременных или острый жировой гепатоз беременных (ОЖГБ) представляет собой неотложное акушерское состояние, характеризующееся дисфункцией и/или отказом печени у беременных, что может привести к осложнениям у матери и плода, включая смерть.

ОЖГБ — один из вариантов поражения печени, при котором в печеночных клетках происходит накопление триглицеридов, что может быть реакцией печени на различные токсические воздействия, иногда этот процесс связан с некоторыми заболеваниями и патологическими состояниями организма. Согласно клиническим рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов и Российской Федерации анестезиологов и реаниматологов «Острая жировая дистрофия печени у беременных: интенсивная терапия и акушерская тактика» ОЖГБ не является абсолютно специфической формой заболеваний печени, а представляет собой

одну из форм жировой дистрофии печени [1].

ОЖГБ встречается редко — 1 случай на 7000-20000 беременностей, преимущественно на сроке 32-36 нед. [18]. Несмотря на достижения современной медицины, при ОЖГБ сохраняется высокая летальность — до 23% [8].

Потенциальные факторы риска развития ОЖГБ включают:

- 1) дефицит длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы плода;
- 2) многоплодная беременность;
- 3) преэклампсия или HELLP-синдром;
- 4) плод мужского пола;
- 5) низкий индекс массы тела (ИМТ <20 кг/м) у беременной.

В патогенезе ОЖГБ определенную роль играют дефекты метаболизма жирных кислот во время беременности. Уровень свободных жирных кислот в крови обычно увеличивается во время беременности, особенно на поздних сроках, для обеспечения роста и развития плода и плаценты. Если обмен жирных кислот между матерью и плодом нарушен, промежуточные продукты метаболизма могут накапливаться в материнской крови и гепатоцитах, оказывая повреждающее воздействие на печень матери.

У всех женщин с ОЖГБ наблюдается повышение активности АСТ и АЛТ в 5-10 раз превышающее верхнюю границу референтных интервалов. Другие отклонения лабораторных показателей в крови и моче включают:

- 1) повышенный уровень билирубина;
- 2) низкий уровень глюкозы;
- 3) повышенный уровень креатинина;
- 4) повышенное количество лейкоцитов;
- 5) повышенный уровень аммиака;
- 6) повышенный уровень мочевой кислоты;
- 7) удлинённое протромбиновое время, АЧТВ;
- 8) увеличение тромбинового времени;
- 9) низкое количество тромбоцитов;
- 10) низкий уровень фибриногена;
- 11) низкий уровень холестерина;
- 12) протеинурия.

Первоначальное лабораторное обследование при ОЖГБ включает:

- 1) общеклинический анализ крови;
- 2) определение белка в суточной моче;
- 3) биохимические исследования: определение активности АСТ, АЛТ, ЛДГ, концентрации глюкозы, билирубина, мочевой кислоты;
- 4) определение протромбинового времени с расчетом международного нормализованного отношения (МНО).

Диагноз ОЖГБ обычно устанавливают на основании наличия характерных симптомов (тошнота, рвота, боль в животе, недомогание и/или анорексия) у беременной со значительным нарушением функции печени во второй половине беременности и результатов лабораторных тестов, после того, как были исключены другие потенциальные причины заболеваний печени.

Для диагностики ОЖГБ используют критерии Swansea, которые включают [14]:

- 1) клинические признаки и симптомы:
 - рвота;
 - боль в животе;
 - полидипсия/полиурия;
 - энцефалопатия;
- 2) лабораторные данные:
 - билирубин >14 мкмоль/л;
 - глюкоза <4 ммоль/л;
 - лейкоцитоз >11x10⁹/л;
 - АСТ или АЛТ >42 МЕ/л;
 - аммиак >47 мкмоль/л;
 - мочевая кислота >340 мкмоль/л
 - острая почечная недостаточность или креатинин >150 мкмоль/л;

- протромбиновое время >14 с;
- 3) визуализация: асцит или яркая окраска печени на УЗИ;
 - 4) гистология: микровезикулярный стеатоз при биопсии печени.

Количество критериев, необходимых для установления диагноза ОЖГБ, в научных исследованиях варьирует от 6 до 10, и эти критерии предназначены для использования у женщин без гемолиза, повышенной активности ферментов печени и синдрома низкого количества тромбоцитов (HELLP-синдром) или преэклампсии, что ограничивает их клиническую полезность. Использование критериев Swansea в когорте из 24 женщин с подозрением на заболевание печени, связанного с беременностью, которым была проведена биопсия, наличие ≥6 критериев имело положительную прогностическую ценность 85% и отрицательную прогностическую ценность 100% для выявления микровезикулярного стеатоза [10].

В последние годы для количественной оценки содержания липидов в печени используют магнитно-резонансную томографию, которая служит эффективным и безопасным методом ранней диагностики

Таблица 2

Заболевания, связанные с развитием ДВС-синдрома

Клинико-лабораторные показатели	ОЖГБ	HELLP-синдром	Преэклампсия	ВХБ
Клинические проявления	Боль в животе, рвота, протеинурия, головная боль, периферический отек	Боль в животе, гипертония, протеинурия, головная боль, помутнение зрения, периферический отек	Зуд, желтуха (25%)	Асцит
Билирубин, мкмоль/л	>14	17,13	>8,55	до 102,6
Желчные кислоты	–	–	–	↑30–100 раз
Гипогликемия	±	–	–	–
Протеинурия	±↑	±↑	↑	–
Трансаминазы, кратность повышения активности, раз	5–10	1–100	1–100	1–5
Мочевая кислота	↑ в 80%	↑	↑	–
Гемолиз	–	↑	±↑	–
Креатинин	↑	–	↑	–
Тромбоцитопения	±↓	±↓	↓	–
Гистология	Микровезикулярный стеатоз	Отложения фибрина, кровоизлияния, гепатоцеллюлярный некроз	Отложения фибрина, кровоизлияния, гепатоцеллюлярный некроз	Гепатоцеллюлярные и канальцевые желчные пробки, холестаза

ОЖГБ без проведения биопсии печени.

Клинические исследования и лабораторные данные позволяют дифференцировать ОЖГБ от других более распространенных заболеваний печени во время беременности, таких как преэклампсия, HELLP-синдром и внутрипеченочный холестаз беременных (табл. 2).

Преэклампсия

Преэклампсия (ПЭ) представляет собой мульти-системное прогрессирующее заболевание, характеризующееся новым началом артериальной гипертензии и протеинурии или новым началом артериальной гипертензии и выраженной дисфункции органов-мишеней с протеинурией или без нее во второй половине беременности или в послеродовом периоде. Развитие ПЭ обусловлено плацентарной и материнской сосудистой дисфункцией и разрешается после рождения. Примерно в 90% случаев ПЭ возникает в позднем периоде гестации (≥ 34 до < 37 нед.), во время родов или послеродовом периоде и имеет благоприятные исходы для матери, плода и новорожденного, несмотря на то, что подвергают мать и младенца повышенному риску серьезной заболеваемости или смертности. Остальные 10% случаев ПЭ имеют раннее начало (< 34 нед.), связаны с более высоким риском осложнений для матери и плода или новорожденного. В долгосрочной перспективе пациентки с преэклампсией подвержены повышенному риску развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний.

Американская ассоциация акушеров и гинекологов в клинических рекомендациях «Гестационная гипертензия и преэклампсия» определяют ПЭ, как осложнение беременности, родов и послеродового периода, характеризующееся повышением после 20 нед. беременности систолического артериального давления (САД) > 140 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (ДАД) > 90 мм рт. ст. независимо от уровня артериального давления (АД) в анамнезе в сочетании с протеинурией или хотя бы одним другим параметром, свидетельствующим о присоединении полиорганной недостаточности [9]:

1) протеинурия $\geq 0,3$ г/сут или соотношение белок/креатинин $\geq 0,3$ (мг/мг) (30 мг/ммоль) в случайно взятом образце мочи или тест-полоска $\geq 2+$, если количественные измерения недоступны;

2) количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9$ /л;

3) креатинин в сыворотке крови $> 1,1$ мг/дл (97,2 мкмоль/л) или удвоение концентрации креатинина при отсутствии других заболеваний почек;

4) активность трансаминаз (АСТ, АЛТ), по крайней мере, в 2 раза превышают верхний предел референтных значений для беременных;

5) отек легких;

6) впервые возникшая и постоянная головная боль, не связанная с альтернативными диагнозами и не реагирующая на обычные дозы анальгетиков;

7) нарушение зрения (например, затуманенное зрение, мигающие огни или искры, скотомы).

Тяжелая ПЭ — осложнение беременности, родов и послеродового периода, характеризующееся повышением после 20 нед беременности САД > 160 мм рт. ст. и/или ДАД > 110 мм рт. ст. независимо от уровня АД в анамнезе в сочетании с протеинурией > 5 г в сутки или > 3 г/л в 2 порциях мочи, взятых с интервалом в 6 ч, или хотя бы одним другим параметром, свидетельствующим о присоединении полиорганной недостаточности.

HELLP-синдром (Hemolysis — гемолиз, Elevation of Liver Enzymes — повышение активности печеночных ферментов, Low Platelet Count — уменьшение количества тромбоцитов) — осложнение тяжелой ПЭ, характеризующееся гемолизом, повышением активности трансаминаз (АЛТ, АСТ) и тромбоцитопенией. У большинства пациенток, но не у всех, имеется артериальная гипертензия (у 82-88%), при этом в некоторых случаях повышение артериального давления вначале может быть незначительным, и/или протеинурия (у 86-100%) [16].

Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов, Ассоциации анестезиологов-реаниматологов и Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде» [3] указывают, что при подозрении на ПЭ лабораторное обследование должно включать проведение всех тестов согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность». Кроме этого рекомендуется дополнительно провести следующие лабораторные тесты.

При подозрении на ПЭ рекомендовано назначить определение белка в моче и исследование уровня креатинина в моче с расчетом отношения альбумин/креатинин. Сбор проб мочи проводят без использования катетера. Протеинурия до 20 нед беременности является признаком ранее существовавшего заболевания почек. При наличии симптомов в виде тяжелой артериальной гипертензии, тромбоцитопении, церебральной, почечной или печеночной недостаточности, отека легких, наличие выраженной протеинурии обязательно для диагноза тяжелой ПЭ. В то же время, вновь возникшая и прогрессирующая протеинурия, является важным диагностическим маркером ПЭ. При обнаружении белка $\geq 1(+)$ по результатам анализа мочи

на тест-полосках, необходимо количественное определение белка. Соотношение альбумин/креатинин в моче ≥ 30 мг/г указывает на значимую протеинурию и соотносится с потерей белка $\geq 0,3$ г/сут.

При подозрении на ПЭ рекомендовано назначить общеклиническое исследование крови (определение уровня гемоглобина, гематокрита, количества тромбоцитов). Снижение гематокрита является возможным индикатором гемолиза. При просмотре мазка крови необходимо обратить внимание на аномалии морфологии эритроцитов. Наличие фрагментов эритроцитов (шизоцитоз, сфероцитоз) свидетельствует о развитии гемолиза при тяжелой ПЭ. Уровень тромбоцитов $< 50 \times 10^9$ /л – признак тяжелой ПЭ. Прогрессирующее снижение уровня тромбоцитов, даже в пределах нормальных значений, должно контролироваться с интервалом в 6 ч. Перед родами рекомендовано исследование уровня тромбоцитов, если оно не было проведено ранее.

Беременным с подозрением на ПЭ показано исследование уровня фибриногена, протромбинового времени, МНО/протромбинового индекса и АЧТВ. Изменения гемостазиограммы не являются специфичными и не отражают тяжесть ПЭ, однако изменение гемостазиограммы является показанием для назначения профилактики тромбоэмболических осложнений или кровотечения.

При клинических симптомах ПЭ рекомендовано назначить биохимический общетерапевтический анализ крови: определение уровня общего белка, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, общего билирубина, свободного (неконъюгированного) билирубина, глюкозы, активности АЛТ, АСТ.

О тяжелой ПЭ свидетельствует:

- 1) снижение концентрации альбумина, связанное с повышением проницаемости эндотелия сосудов;
- 2) повышение уровня креатинина выше 90 мкмоль/л, особенно в сочетании с олигурией (менее 500 мл/сут);

- 3) повышение концентрации билирубина, связанное с гемолизом или поражением печени;
- 4) снижение концентрации мочевой кислоты;
- 5) повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ).

У пациенток с аномальными биохимическими показателями печени дополнительные лабораторные исследования включают определение активности ЛДГ.

Острая печеночная недостаточность

Острая печеночная недостаточность – редкое, но потенциально смертельное осложнение беременности. Беременные пациентки с острой печеночной недостаточностью имеют тяжелое повреждение печени, активность трансаминаз в сыворотке крови обычно более чем в 10 раз превышает верхний предел референтных значений, печеночную энцефалопатию и коагулопатию (МНО $\geq 1,5$) [11,13]. Острую печеночную недостаточность при беременности разделяют на:

- 1) связанную с беременностью – обычно возникает на сроке ≥ 20 нед. беременности; причинами такой формы печеночной недостаточности являются неотложные акушерские состояния, которые включают ВХБ, ОЖГБ, преэклампсию и HELLP-синдром;
- 2) не связанную с беременностью – причинами служат острый вирусный гепатит, лекарственное поражение печени (например, ацетаминофеном) и ишемический гепатит.

Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов, Российской Федерации анестезиологов и реаниматологов «Острая жировая дистрофия печени у беременных: интенсивная терапия и акушерская тактика» [1] при ОЖГП предлагают использовать следующую клиническую классификацию острой печеночной недостаточности (табл. 3).

Беременным с острой печеночной недостаточностью требуется срочная консультация гепатолога и направление в центр трансплантации печени.

Таблица 3.

Классификация печеночной недостаточности

Признак	Форма острой печеночной недостаточности		
	Гиперострая	Острая	Подострая
Прогноз	Умеренный	Слабый	Слабый
Энцефалопатия	Есть	-	Есть
Длительность желтухи, дни	0-7	8-28	29-72
Отек мозга	Есть	Есть	Умеренный
Протромбиновое время	Удлинено	Удлинено	Умеренно удлинено
Билирубин	Умеренно повышен	Повышен	Повышен

Заключение

Характерные только для беременности заболевания печени не часто встречаются в клинической практике. Однако они несут риск серьезных последствий для матери и плода. Клиническая картина заболеваний часто маскируется неспецифическими симптомами беременности (тошнота, рвота, головная боль, диспепсические расстройства, плохое самочувствие), что затрудняет раннюю диагностику заболеваний печени. С позиций доказательной медицины лабораторным тестам отводится ведущая роль в установлении диагноза. Правильное и своевременное назначение лабораторных тестов, а также их оценка с использованием триместр-специфических референтных интервалов служат основой диагностики заболеваний печени у беременных.

Список литературы

1. Адамян Л.В., Филиппов О.С., Артымук Н.В. и соавт. Острая жировая дистрофия печени у беременных: интенсивная терапия и акушерская тактика // *Анестезиология и реаниматология*. – 2018. – №1. – С. 79-86. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2018-63-1-79-86>
2. Клинические рекомендации – "Внутрипеченочный холестаз при беременности – 2020-2021-2022" http://disuria.ru/_ld/12/1203_kr20026p6MZ.pdf (дата обращения 29.04. 2023).
3. Клинические рекомендации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде». – 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/637_1?ysclid=1h0mpqnrmy201380925 (дата обращения 29.04. 2023).
4. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е. (ред.) Акушерство: национальное руководство. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018, 1088 с.
5. Abbassi-Ghanavati M., Greer L., Cunningham F. *Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians*. // *Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 114. – P. 1326-1331.
6. Bacq Y., Sapey T., Bréchet M. et al. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study*. // *Hepatology*. – 1997. – Vol. 26. – P. 358-364.
7. Cui D., Zhong Y., Zhang L., Du H. *Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis*. // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2017. – Vol. 43. – P. 1411-1420.
8. Ellington S., Flowers L., Legardy-Williams J. et al. *Recent trends in hepatic diseases during pregnancy in the United States, 2002-2010*. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 212. – e1-7.
9. *Gestational Hypertension and Preeclampsia : ACOG Practice Bulletin No. 222*// *Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 135. – e237 -e260.
10. Goel A., Ramakrishna B., Zachariah U. et al. *How accurate are the Swansea criteria to diagnose acute fatty liver of pregnancy in predicting hepatic microvesicular steatosis?* // *Gut*. – 2011. – Vol. 60. – P. 138-139.
11. Gonzalez-Brown V., Frey H. *The Hepatobiliary system: an overview of normal function and diagnostic testing in pregnancy* // *Clin. Obstet. Gynecol.* – 2020. – Vol. 63. – P. 122-133.
12. Huri M., Seravalli V., Lippi C. et al. *Intrahepatic cholestasis of pregnancy - time to redefine the reference range of total serum bile acids: A cross-sectional study*. // *BJOG*. – 2022. – Vol. 129. – P. 1887-1896.
13. Lee W., Stravitz R., Larson A. *Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011* // *Hepatology*. – 2012. – Vol. 55. – P. 965-967.
14. Liu J., Ghaziani T., Wolf J. *Acute fatty liver disease of pregnancy: updates in pathogenesis, diagnosis, and management* // *Am. J. Gastroenterol.* – 2017.- Vol. 112. – P. 838-846.
15. Manzotti C., Casazza G., Stimac T., et al. *Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy*. // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2019. – Vol. 7. – CD012546. doi: 10.1002/14651858.CD012546.pub
16. Roberts J., Redman C. *Preeclampsia: more than pregnancy-induced hypertension* // *Lancet*. – 1993. – Vol. 341. – P. 1447- 1451.
17. Sherlock S. *Jaundice in pregnancy* // *British Medical Bulletin*. – 1968. – Vol. 24. – P. 39-43.
18. Tran T., Ahn J., Reau N. *ACG Clinical Guideline: liver disease and pregnancy* // *Am. J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 111. – P. 176-194.
19. Wood A., Livingston E., Hughes B., Kuller J. *intrahepatic cholestasis of pregnancy: a review of diagnosis and management* // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2018. – Vol. 73. – P. 103- 109.