

Підгірний Я.М.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

## Гостра печінкова дисфункція і вагітність

**Резюме.** У лекції висвітлені причини розвитку гострої печінкової дисфункції у вагітних. Обговорено патогенез та морфологічні зміни різних органів у вагітних із прееклампсією/еклампсією з ознаками гострої печінкової дисфункції. Тромботична мікроангіопатія, що ускладнює перебіг вагітності, характеризується пошкодженням мікросудинного русла різних органів, тромбоцитопенією і гемолітичною анемією. Вагітність вважається одним із найважливіших тригерів розвитку тромботичної мікроангіопатії. Під час вагітності, з одного боку, виникає підвищення рівня фактора фон Віллебранда (vWF), ймовірно, під дією естрогенів, а з іншого — зниження активності ферменту ADAVNS 13, ймовірно, під дією підвищеного його споживання, основна роль якого полягає в руйнуванні мультимерів vWF. Фізіологічна роль vWF полягає в забезпеченні адгезії тромбоцитів до субендотеліального матриксу при пошкодженні судини і гемодинамічному стресі. Розкрито особливості розвитку гострої жирової дистрофії печінки, HELLP-синдрому та холестатичного гепатозу. Показано особливості клінічної картини та інтенсивної терапії у вагітних із різними формами печінкової дисфункції.

**Ключові слова:** вагітність; прееклампсія; гостра жирова дистрофія печінки; HELLP-синдром; холестатичний гепатоз

На сьогодні практично аксіомою є те, що прееклампсія — це патологія ендотелію. Причому до сьогодні залишається без відповіді питання: що відмічається в дебюті хвороби — артеріолодилатація чи артеріолоспазм? Ще в 1989 році J.N. Roberts et al. висунули гіпотезу про те, що провокуючими факторами виникнення/розвитку прееклампсії є вільні жирні кислоти, ліпопротеїди, пероксиди ліпідів, хаектин, продукти деградації фібриногену і фрагменти мікрворосинки синцитіотрофобласту, що потрапили в кровотік. Головною й єдиною проблемою в розвитку прееклампсії є плацента.

Тромботична мікроангіопатія (ТМА) характеризується пошкодженням мікросудинного русла різних органів, тромбоцитопенією і гемолітичною анемією. Вагітність вважається одним із найважливіших тригерів розвитку ТМА. Під час вагітності, з одного боку, виникає підвищення рівня фактора фон Віллебранда (vWF), ймовірно, під дією естрогенів, а з іншого — зниження активності ферменту ADAVNS 13, ймовірно, під дією підвищеного його споживання, основна роль якого полягає в руйнуванні мультимерів vWF. Фізіологічна роль vWF по-

лягає в забезпеченні адгезії тромбоцитів до субендотеліального матриксу при пошкодженні судини і гемодинамічному стресі. При високому рівні vWF і/або низькій активності ферменту ADAVNS 13 виникають ТМА, порушення мікроциркуляції в різних органах, насамперед у нирках, печінці, кишках тощо (табл. 1).

У більшості шкал оцінки тяжкості стану хворого та тяжкості поліорганної дисфункції як маркерів печінкової дисфункції оцінюють рівень білірубину й активність трансаміназ. Відразу виникає питання: а як же бути з такими функціями (чи дисфункціями) печінки, як синтетична, детоксикаційна та ін.? Ураховуючи поліфункціональність печінки, дати чітке визначення гострої печінкової дисфункції (ГПечД) є вкрай складним завданням. Говорячи про ГПечД, слід оцінити всі функції печінки (табл. 2), виділивши найбільш виражені, і тоді скласти алгоритм дій.

Для оцінки тяжкості ГПечД є декілька шкал, але всі вони мають як переваги, так і недоліки (табл. 3).

Однією з найтяжчих проблем, що виникає під час ускладнення вагітності, є печінкова дисфункція

Таблиця 1. Диференціальна діагностика тромботичних мікроангіопатій, асоційованих із вагітністю

Клінічні прояви	Преєклампсія/ еклампсія	HELLP- синдром	ГУС	ТТП	СЧВ	АФС	ГЖГВ
Мікроангіопатична гемолітична анемія	+	++	++	+++	±/+++	-/±	+
Тромбоцитопенія	+	+++	++	+++		+	±
Коагулопатія	+	+	±	±	±	±	
Артеріальна гіпертензія	+++	±	±	±	±	±	±
Ниркова дисфункція	+	+	+++	+	++	±	±
Церебральна дисфункція	+	±	±	+++	±	+	+
Початок проявів	III триместр	III три- мєстр	Після пологів	II три- мєстр	Будь-коли	Будь-коли	III три- мєстр

Примітки: ГУС — гемолітико-уремічний синдром; ТТП — тромботична тромбоцитопенічна пурпура; СЧВ — системний червоний вовчак; АФС — антифосфоліпідний синдром; ГЖГВ — гострий жовтий гепатоз вагітних.

Таблиця 2

Гостра печінкова дисфункція (клініко-лабораторні ознаки)	
<b>Синдром цитолізу</b> ↑ АСТ ↑ АЛТ ↑ ЛДГ Гіпертермія Інтоксикаційний синдром	<b>Синдром холестазу</b> ↑ ЛФ ↑ білірубину прямого ↑ ГГТ ↑ ХС (β-ЛП) Жовтяниця Свербіння шкіри Брадикардія
<b>Синдром синтетичної недостатності</b> ↓ білка, у т.ч. ↓ альбуміну ↓ фібриногену ↓ протромбіну Геморагічний синдром Набряково-асцитичний синдром	<b>Синдром детоксикаційної недостатності</b> ↑ NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> ↑ рівня гормонів (альдостерону) Печінкова енцефалопатія Гіпернатріємія Спрага Пальмарна еритема
<b>Мезенхімально-запальний синдром</b> ↑ ШОЕ ↑ С-реактивного білка ↑ фібриногену ↑ α <sub>2</sub> - і γ-глобуліну ↑ тимолової проби Гіпертермія Лімфаденопатія Спленомегалія	<b>Імунозапальний синдром</b> Антитіла до гладкої мускулатури Антитіла до ДНК Панцитопенія Шкірні висипи Артрита, артралгії

Таблиця 3. Шкали оцінки тяжкості гострої печінкової дисфункції

Шкали	Етіологія	Критерії
Kings'Collge критерії	Отруєння ацета-мінофеном	Артеріальний рН < 7,25 або 2 з 3 критеріїв: — Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) ≥ 6,5; — креатинін ≥ 300 мкмоль/л; — печінкова енцефалопатія 3–4-ї стадії
	Інше	— МНВ ≥ 6,5 або 3 з 5 критеріїв: — вік: ≤ 10 або ≥ 40 років; — етіологія: неясна, фармацевтична, токсична; — період від жовтяниці до енцефалопатії ≥ 7 діб; — МНВ ≥ 3,5; — білірубін ≥ 300 мкмоль/л
Clichy критерії		Печінкова енцефалопатія 3–4-ї стадії — фактор V ≤ 20 % (вік < 30 років); — фактор V ≥ 30 % (вік > 30 років)
Шкала MELD (model of end-stage liver disease)		$10 \times (0,957 \times \text{креатинін} + 0,378 \times \text{білірубін} + 1,12 \times \text{МНВ}) + 0,643$
Шкала СК-18/модифікована MELD		$10 \times (0,957 \times \text{креатинін} + 0,378 \times \text{цитокератин-18/M65} + 1,12 \times \text{МНВ}) + 0,643$
Шкала BiLE (bilirubine-lactate — etiology score)		Білірубін (мкмоль/л)/100 + лактат (ммоль/л) + 4 (для криптогенної ГПечД, синдрому Budd — Chiari або токсичність фенпрокумону) – 2 (для токсичності ацетаминофену) ± 0 (для інших етіологій ГПечД)

(табл. 4). Навіть під час вагітності, що перебігає фізіологічно, у 3–8 % жінок виникають функціональні зміни печінки: знижується рівень альбуміну (у 1,5 раза), антитромбіну III, протеїнів C і S, гаптоглобіну, підвищується рівень лужної фосфатази (у 2–4 рази), фібриногену,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -глобулінів, церулоплазміну, трансферину (в 1,5 раза), жовчних кислот (у 3 рази), тригліцеридів (у 3 рази) та холестерину (у 1,5 раза).

Тяжкість діагностики ГПечД у вагітних зумовлена, по-перше, поліфункціональністю печінки, а по-друге — особливістю функціонального стану вагітної, наявністю особливої «норми» вагітної жінки (табл. 5).

Найбільш грізними причинами виникнення ГПечД під час вагітності є прееклампсія, HELLP-синдром, гостра жирова дистрофія печінки та холестатичний гепатоз вагітних.

### HELLP-синдром

Термін HELLP-синдром запропонований L. Weinstein у 1982 році. HELLP-синдром: hemolysis — поява вільного гемоглобіну в плазмі крові та сечі; elevated Liver enzymes — підвищений рівень АСТ і АЛТ; low platelets — тромбоцитопенія.

Окрім того, виділяють парціальні форми: ELLP- та LP-синдром.

HELLP-синдром ускладнює вагітність у 0,5–0,9 % вагітних, а при тяжкій прееклампсії він зустрічається в 10–20 % випадків. Здебільшого він виникає під час вагітності (в 10 % — до 27-го тижня вагітності, в 50 % — в терміні вагітності 27–37 тижнів, а в 20 % — після 37-го тижня).

В 10–20 % випадків розвиток HELLP-синдрому на відміну від прееклампсії не супроводжується артеріальною гіпертензією. При вимірюванні АТ важливим є правильний підбір розмірів манжеток тонометрів. Так, при величині плеча стандартного розміру (менше 33 см) слід користуватися манжеткою стандартного розміру (12 × 23 см), при окружності плеча 33–41 см розмір манжетки має бути 15 × 33 см, а при окружності плеча більше 41 см — 18 × 36 см. При вимірюванні АТ манжетка манометра має знаходитися на рівні серця. В США АТ визначають у сидячому положенні, а в Англії — в лежачому положенні хворого на правому боці при боковому нахилі на 30°, при цьому манжетка манометра повинна знаходитися на рівні серця.

Надлишкова прибавка маси тіла та набряки в 50 % передують розвитку HELLP-синдрому.

Перинатальна летальність залишається дуже високою і сягає 34 %, а летальність жінок — 25 %.

**Патогенез.** Провідними механізмами розвитку HELLP-синдрому є порушення тону судин (вазоспазм/вазодилатація (?), підвищена проникність судин), активація нейтрофілів, дисбаланс про- та протизапальних цитокінів (підвищений рівень ІЛ-10, -6, трансформуючого фактора росту  $\beta_3$  та зниження концентрації CCL18, CXCL5 та ІЛ-6). Одночасно виникають відкладення фібрину і мікротромбування, збільшення активності інгібіторів активації плазміногену (PAI-1).

Певне значення в розвитку HELLP-синдрому мають антифосфоліпідний синдром та інші варіанти тромбофілій, різні варіанти генетичних аномалій,

Таблиця 4. Основні причини печінкової дисфункції у вагітних

Пов'язані з вагітністю	Не пов'язані з вагітністю
<ul style="list-style-type: none"> <li>— Надмірне блювання вагітних</li> <li>— Внутрішньопечінковий холестаза вагітних</li> <li>— Прееклампсія</li> <li>— HELLP-синдром</li> <li>— Гострий жировий гепатоз вагітних (ГЖГВ)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Захворювання печінки, що було до вагітності (автоімунний гепатит, хвороба Вільсона, хронічні вірусні гепатити В і С, цироз печінки)</li> <li>— Хвороби печінки, що виникають чи загострюються під час вагітності: холелітіаз, синдром Budd — Chiari, вірусні гепатити (віруси Е та простого герпесу)</li> <li>— Інші хвороби печінки: токсичний та медикаментозні гепатити</li> </ul>

Таблиця 5. Клініко-лабораторні ознаки основних варіантів пошкодження печінки у вагітних

Патологія	Триместр	Частота, %	Основні симптоми	Лабораторні показники
Прееклампсія/еклампсія	2–3-й	5–10	Нудота, блювання, біль в епігастрії, набряки, підвищений артеріальний тиск (АТ), жовтяниця	АЛТ < 500 од/л; протеїнурія; ДВЗ-синдром
HELLP-синдром	3-й	4–12 при прееклампсії/еклампсії	Ознаки прееклампсії/еклампсії, біль в епігастрії, гематурія, жовтяниця	Гемоліз, АЛТ < 500 од/л; тромбоцити < 100 тис. кл.; ЛДГ; АЛТ < 500 од/л
ГЖГВ	2–3-й	0,01	Загальна слабкість, біль у верхній половині живота, нудота, блювання, енцефалопатія	АЛТ < 500 од/л; гіпербілірубінемія, гіпоглікемія, підвищений рівень аміаку, лейкоцитоз, ДВЗ-синдром
ХГВ	2–3-й	0,1–0,2	Свербіж, жовтяниця, стеаторея	АЛТ < 500 од/л; підвищений рівень ЛФ, ГГТП, жовчних кислот; білірубін < 100 мкмоль/л
ВГ	Будь-який	Як у загальній популяції	Нудота, блювання, жовтяниця, лихоманка	АЛТ > 500 од/л; гіпербілірубінемія (> 100 мкмоль/л), позитивні серологічні тести
ТГ	Будь-який	Невідома	Нудота, блювання, жовтяниця	Різні

**Примітки:** ГЖГВ — гострий жировий гепатоз вагітних; ХГВ — холестатичний гепатоз вагітних; ВГ — вірусний гепатит; ТГ — токсичний гепатит.

які пов'язують із наявністю поліморфізму генів. Ці гени кодуєть компоненти системи ліпідного обміну (LPL, ApoE, LCYFD), антиоксидантного (EPHX, CYPIA1, SOD) та імунологічного захисту (HLA-G, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-10, CD14-рецептор, CTLA-4), системи гемостазу (FVL, MTHFR, протромбін, CBS, PAI-1, GP-111A, FX111, FXV11, фібриноген), плацентарних факторів (STOX1, SERPINA3, ACVR2, IGF-1, IGF-11), факторів, що регулюють тонус судин (AGT, ACE, ATIR, REN, PRCP, eNOS, ET-1, ER, Flt-1, ENG, VEGF, PlGF).

**Діагностика.** Згідно з критеріями *Tennessee*: рівень тромбоцитів менше 100 000<sup>9</sup>/л, АСТ > 70 ОД/л, ЛДГ > 600 ОД/л.

**Згідно з критеріями *Mississippi*:**

— I клас: тромбоцити < 50 000<sup>9</sup>/л, АСТ і АЛТ > 70 ОД/л, ЛДГ > 600 ОД/л;

— II клас: тромбоцити < 50 000—100 000<sup>9</sup>/л, АСТ і АЛТ > 70 ОД/л, ЛДГ > 600 ОД/л;

— III клас: тромбоцити < 100 000—150 000<sup>9</sup>/л, АСТ і АЛТ 40—70 ОД/л, ЛДГ > 600 ОД/л.

Клінічно вагітні відчувають біль у животі (внаслідок розтягнення капсули печінки та інтестинальної ішемії).

Відмічається високий рівень розчинних комплексів фібрин-мономеру як прояв ДВЗ-синдрому.

На фоні зниженого рівня гемоглобіну в 10 % вагітних та породіль виявляють гемоглобінемію та гемоглобінурію. Ранньою і специфічною ознакою внутрішньосудинного гемолізу є низький вміст гаптоглобіну (менше 1 г/л) та поява в мазку крові обломків еритроцитів — шизоцитів.

У біохімічному аналізі крові — підвищений рівень непрямого білірубину та глутатіон-S-трансферази (GST-al або  $\alpha$ -GST).

Одним із найважливіших предикторів і критеріїв тяжкості HELLP-синдрому є тромбоцитопенія, що корелює з геморагічними ускладненнями та тяжкістю ДВЗ-синдрому.

Важливо відрізнити внутрішньосудинний гемоліз від позасудинного. Останній виникає при фагоцитозі еритроцитів клітинами селезінки. При цьому в мазку крові видно сфероцити або мікросфероцити. Внутрішньосудинний гемоліз викликає руйнування еритроцитів внаслідок їх механічного пошкодження. Цей вид гемолізу є характерним для HELLP-синдрому. Для цього виду гемолізу характерні:

— зубчасті, зморшені, зруйновані еритроцити з різко окресленими краями;

— маленькі, неправильної форми фрагменти еритроцитів (зіркоподібні клітини) і шистоцити;

— поліхромазія;

— при втраті всього гемоглобіну в мазку крові видно «тіні» клітин.

У дослідженні PERS (Preeclampsia Integrated Estimate of Risk) прогностичну значимість для негативного кінця хвороби для матері показують: біль у грудях, задишка, тромбоцитопенія, підвищений рівень АСТ і АЛТ, HELLP-синдром та гіперкреатинемія. Негативний перинатальний результат був

пов'язаний з діастолічним АТ > 110 мм рт.ст. та відшаруванням плаценти (табл. 6).

Перинатальні ускладнення в дитини подано в табл. 7.

HELLP-синдром слід диференціювати з низкою патологічних станів.

**Диференціальна діагностика**

— Гестаційна тромбоцитопенія.

— Гостра жирова дистрофія печінки.

— Вірусний гепатит.

— Холангіт.

— Холецистит.

— Інфекція сечовивідних шляхів.

— Гастрит.

— Виразка шлунка.

— Гострий панкреатит.

— Імунна тромбоцитопенія.

— Дефіцит фолієвої кислоти.

— Системний червоний вовчак.

— Антифосфоліпідний синдром.

— Тромботична тромбоцитопенічна пурпура.

— Гемолітико-уремічний синдром.

**Патоморфологія.** У літературі сьогодні є чимало протиріч щодо характеру пошкодження печінки при HELLP-синдромі. Одні автори вважають класичним морфологічним варіантом пошкодження печінки при HELLP-синдромі перипортальний чи острівковий паренхіматозний некроз із депозитами фібрину в просвіті синусоїдних капілярів, а інші говорять про подібність морфологічних змін печінки при HELLP-синдромі і гострому жировому гепатозі вагітних та неможливість морфологічної диференціальної діагностики цих патологічних станів. На думку А.В. Кулікова і співавт. (2014), різниця морфологічних змін у печінці при HELLP-синдромі визначається його формою (повна чи часткова).

При повному HELLP-синдромі виявляють поширений гепатоцелюлярний некроз. Макроскопічно печінка збільшена в розмірах, світло-коричневого кольору, строката за рахунок множинних різнокальберних субкапсульних і паренхіматозних джерел темно-коричневого кольору, що мають тенденцію до злиття.

При гістологічному дослідженні в печінковій паренхімі знаходять субкапсульні, центролобулярні, перипортальні та мультилобулярні джерела некрозу, крововиливів, масивні відкладення фібрину в синусоїдних капілярах, плазматичне просякнення стінок артеріол.

Характер морфологічних змін печінки при повному HELLP-синдромі подібний до змін печінки при еклампсії.

При повному HELLP-синдромі пошкоджуються також і нирки у вигляді гемоглобінурійного нефрозу внаслідок внутрішньосудинного гемолізу. У легенях виявляють мегакаріоцитоз (морфологічний маркер тромбоцитопенії).

При парціальному HELLP-синдромі (ELLP-синдромі) морфологічна картина печінки характеризується наявністю в цитоплазмі множинних гепатоцитів різної величини, жирових вакуолей.



Таблиця 6

Ускладнення HELLP-синдрому зі сторони матері	%
— ДВЗ-синдром	5–56
— Відшарування плаценти	9–20
— Гостре пошкодження нирок (внаслідок внутрішньосудинного гемолізу, ДВЗ-синдрому та гіпоксії)	7–36
— Асцит	4–11
— набряк легень	3–10
— Внутрішньомозковий крововилив	2–40
— Еклампсія	4–9
— набряк головного мозку	1–8
— Підкапсульна гематома печінки	1–2
— Розрив печінки	1–2

Таблиця 7

Перинатальні ускладнення HELLP-синдрому в дитини	%
— Затримка розвитку плода	38–61
— Передчасні пологи	70
— Тромбоцитопенія новонароджених	15–50
— Респіраторний дистрес-синдром	6–40
— Перинатальна летальність	8–34

**Лікування.** Патогенетичною тактикою лікування є розродження.

При терміні вагітності більше 34 тижнів потрібне термінове розродження. Вибір методу розродження визначається акушерською ситуацією.

При терміні вагітності 27–34 тижні та за відсутності загрозової для життя ситуації (кровотеча, ДВЗ-синдром, прееклампсія/еклампсія) можливим є пролонгування вагітності до 48 год (стабілізація стану вагітної та підготовка легень плода кортикостероїдами). Вибір методу розродження — операція кесаревого розтину.

При терміні вагітності менше 27 тижнів та за відсутності загрозової для життя ситуації можливою є пролонгація вагітності до 48–72 год.

Однією з головних проблем, що виникає у вагітних із HELLP-синдромом, є дискоагулемія (табл. 8).

**Кортикостероїди** у жінок з HELLP-синдромом (бетамезон 12 мг/24 год, дексаметазон 6–10 мг через 12 год) не показали ефективності в запобіганні ускладненням зі сторони матері, за винятком зростання кількості тромбоцитів. Застосування кортикостероїдів зменшує частоту виникнення тяжкого респіраторного дистрес-синдрому у новонародженого. Кортикостероїди призначають при кількості тромбоцитів менше 50 тис. клітин.

**Магnezіальна терапія.** Магнію сульфат призначають при АТ > 160/110 мм рт.ст. болюсно 4 грами, а потім 1 г/год під контролем колінного рефлексу.

Терапію треба продовжувати не менше як 48 год після розродження.

**Корекція коагулопатії.** У разі ускладнення HELLP-синдрому кровотечею чи ДВЗ-синдромом застосовують свіжозаморожену плазму (20–30 мл/кг маси тіла), кріопреципітат (при гіпофібриногенемії), рекомбінантний фактор VII, концентрат протромбінового комплексу. При розвитку коагулопатичної кровотечі потрібно застосовувати антифібринолітичну терапію (транексамова кислота — 10–15 мг/кг). Тромбоцитарну масу застосовують при кількості тромбоцитів менше 20 тис. клітин.

**Інфузійна терапія.** На сьогодні не існує єдиної думки як щодо кількості, так і щодо якісного складу інфузійної терапії при HELLP-синдромі. Усі сходяться на думці, що препаратами першого ряду мають бути збалансовані кристалоїдні препарати.

**Лікування внутрішньосудинного гемолізу.** Показано термінове проведення плазмаферезу. При збереженому темпі сечовиділення застосовують 4% гідрокарбонат натрію для корекції метаболічного ацидозу та запобігання утворенню солянокислого гематину в просвіті канальців нирок. Застосовуючи фуросемід (20–40 мг) та інфузійну терапію кристалоїдами, треба намагатися досягнути темпу сечовиділення до 100–150 мл/год.

При гострому пошкодженні нирок (I чи F за класифікацією RIFLE) обмежують темп інфузії до 300 мл та об'єм діурезу та застосовують технології нирково-замісної терапії.

**Таблиця 8. Оптимальні параметри гемостазу перед пологами (природним шляхом чи операція кесаревого розтину) та препарати для їх корекції**

Цільовий показник	Метод корекції
Фібриноген > 2 г/л	Кріопреципітат 1 доза на кожні 10 кг маси тіла
Тромбоцити > 50 тис. кл.	Тромбомаса 1 доза на кожні 10 кг маси тіла Тромбоконцентрат 1–2 дози
МНВ < 1,5 Активованій частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ) — норма	СЗП 10–15 мл/кг маси тіла КПК
Тромбоеластограма — норма/гіперкоагуляція	Інтегральний показник можна отримати: СЗП 10–15 мл/кг маси тіла, кріопреципітат, КПК, фактор VII, тромбоцити

**Анестезіологічне забезпечення операції кесарева розтину.** При коагулопатії (тромбоцити менше 100 тис. клітин; МНВ більше 1,5; фібриноген менше 1 г/л; АЧТЧ більше в 1,5 раза від норми) методом вибору анестезіологічного забезпечення операційного втручання є загальна анестезія (діазепам-кетаміново-фентанілова анестезія).

### Гострий жировий гепатоз вагітних

У 1934 році Stander і Caddena, в 1940 році Н. L. Sheehan описали патологічний стан вагітних, який назвали «гостра жовта акушерська атрофія печінки», летальність при якій тоді становила 90–100 %.

ГЖГВ спостерігається з частотою 1 : 7000–1 : 13 000 вагітностей. Як правило, це ускладнення розвивається на 32–36-му тижні вагітності.

Летальність при ГЖГВ на сьогодні становить від 18 до 25 %, а перинатальна летальність сягає 23 %.

Етіологія та патогенез ГЖГВ до сьогодні не зовсім зрозумілі. До факторів ризику розвитку ГЖГВ відносять генетичний мітохондріальний дефект β-окислення жирних кислот: дефіцит ферментів довгого ланцюга 3-гідроксіацил КоА-дегідрогенази (LCHAD) у плода — мутації G1528-CiE474Q. Також має значення обмін жирних кислот у плаценті. В гетерозиготній матері та гомозиготного плода це призводить до надлишкового надходження токсичних метаболітів жирних кислот від плода в кровотік матері та ураженню печінки. Звідси і виникає необхідність розродження як єдиного патогенетичного методу лікування.

**Клініка.** Клінічні прояви ГЖГВ є доволі різноманітними.

#### Клініко-лабораторні симптоми ГЖГВ:

- блювання;
- біль у животі;
- полідипсія і поліурія;
- енцефалопатія;
- підвищений рівень трансаміназ (у 3–10 раз вище від норми);
- гіпербілірубінемія;

- гіпоглікемія;
- підвищення сечової кислоти;
- ниркова дисфункція (креатинін > 170 мкмоль/л);
- гіперамоніємія (> 47 мкмоль/л);
- гіперлейкоцитоз (від 11 до 20–30 тис. кл/л);
- коагулопатія (протромбіновий час > 14 с; АЧТЧ > 34 с);
- асцит або гіперехогенна структура печінки при ультразвуковій діагностиці;
- мікроецикулярний стеатонекроз при біопсії печінки.

**За наявності більше 5 перерахованих вище симптомів імовірність ГЖГВ дуже велика.**

**Патоморфологія.** При макроскопічному дослідженні печінка яскраво-жовтого однорідного забарвлення. При мікроскопічному дослідженні гепатоцити набряклі, з різнокалібрними краплями жиру в цитоплазмі. Печінкова архітектоніка не порушена.

Морфологічною особливістю цієї патології є відсутність некрозу гепатоцитів і запалення стромы (рис. 1).

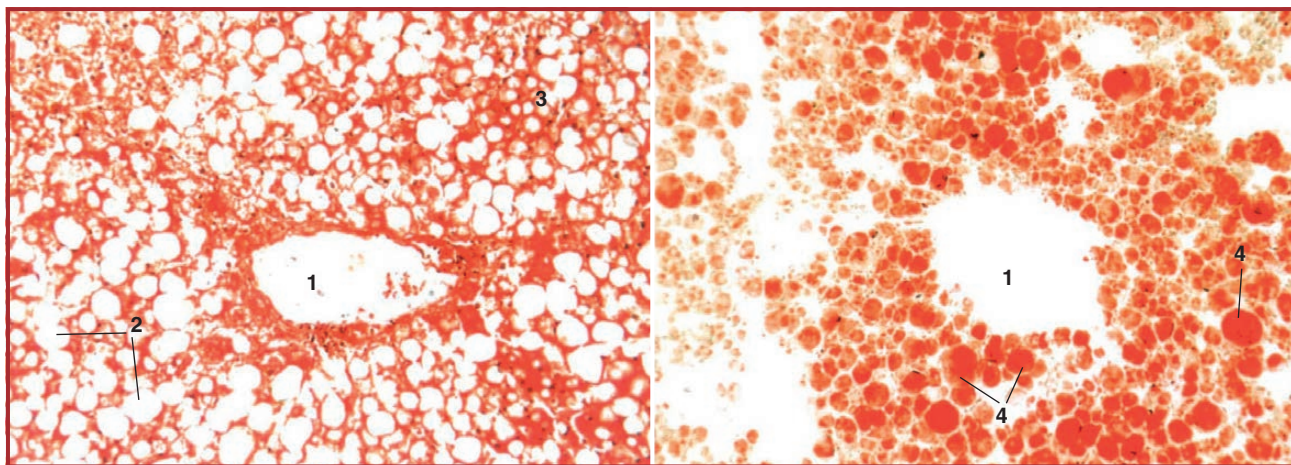
**Лікування.** Інтенсивна терапія у вагітних із ГЖГВ має симптоматичний характер. Спосіб розродження визначається акушерською ситуацією.

### Холестатичний гепатоз вагітних

У 80 % випадків ХГВ найчастіше розвивається після 30-го тижня вагітності. Однак є окремі повідомлення про розвиток ХГВ з 8-го тижня вагітності.

Частота виникнення ХГВ коливається від 1 : 1000 до 10 000 вагітних.

**Етіологія та патогенез** ХГВ на сьогодні є не зовсім зрозумілими. Причинами виникнення цього ускладнення вважаються ефект естрогенів і прогесторону, генетичні мутації транспортних білків у гепатобіліарній системі, які зв'язані з обміном жовчних кислот (ABCB4 (MDR3), N591S, V444A, E279G, D482G, ABCC2, NR1114), низький рівень споживання селену, інфекції (гепатит, пієлонефрит), вживання антибіотиків, захворювання кишок.



**Рисунок 1.** Гепатоцити, що розміщені навколо центральної вени (1), містять у цитоплазмі великі круглі, ніби штаповані, оптично порожні вакуолі (2) — ліпідні краплі. Ядра зміщені на периферію та сплюснені. Печінкові пластинки декомплексовані (3). Розвиток жирової дистрофії, переважно в центральних відділах печінкової часточки, пов'язаний із декомпозицією (інтоксикація). При забарвленні заморожених зрізів суданом III жир виявляється у вигляді оранжево-жовтих крапель (рисунок взято з дозволу академіка НАМН України, професора Зербіно Д.Д. із книги «Патоморфологія та гістологія. Атлас». — Вінниця: Нова книга. — 2016. — 799 с.)

**Патоморфологія.** При гістологічному дослідженні відмічають накопичення жовчного пігменту в гепатоцитах, розширення жовчних капілярів і міжчасточкових жовчних проток із переповненням їх жовчю та формуванням жовчних тромбів. У результаті тривалого застою жовчі можливі пошкодження гепатоцитів і розрив жовчних проток з утворенням «жовчних озер».

**Клініка.** Головними проявами є свербіж шкіри та помірні болі в животі. Перебіг ХГВ для матері регресує від 3–5 діб до 3–4 тижнів після пологів. Значно гірший вплив ХГВ має на плід. У зв'язку із збільшеним ризиком антенатальної загибелі плода частота передчасних пологів сягає 60 %.

**Діагностика.** Підвищений рівень лужної фосфатази, гаммаглутамілтранспептидази, помірне підвищення рівня білірубину, АСТ, АЛТ, жовчних кислот.

**Лікування.** Основними препаратами є похідні урсодезоксихолиєвої кислоти (8–15 мг/кг/24 год) протягом 1–4 тижнів.

Розродження вагітної проводять у термін вагітності 37–38 тижнів.

**Конфлікт інтересів.** Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Заболотских И.Б. Анестезиология–реаниматология. Клинические рекомендации / И.Б. Заболотских, Е.М. Шифман. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 947 с.
2. Ланцев Е.А. Анестезия, интенсивная терапия и реанимация в акушерстве / Е.А. Ланцев, В.В. Абрамченко. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 626 с.
3. Серов В.Н. Неотложные состояния в акушерстве / В.Н. Серов, Г.Т. Сухих, И.И. Баранов, А.В. Пырегов и др. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 775 с.
4. Куликов А.В. Острая печеночная патология в акушерстве / А.В. Куликов, Е.М. Шифман, А.В. Спиринов // Российский медицинский журнал. — 2014. — № 2. — С. 37-44.
5. Clyburn P. Obstetric Anaesthesia / P. Clyburn, R. Collis, S. Harries, S. Davies. — Oxford, New York, 2008. — 682 p.
6. Chestnut D.H. Obstetric anesthesia: principles and practice / D.H. Chestnut, C.A. Wong, L.C. Tsen, W.D. Ngan-Kee, Y. Beilin, J.M. Mhyre et al. — Philadelphia, 2014. — 1294 p.
7. Tran T.T. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy / Tran T.T., Ahn J., Reau N.S. // Am. J. Gastroenterol. Advance online publication. — 2 Feb 2016. — P. 1-19. doi: 10.1038/ajg.2015.430.

Отримано 15.01.2018 ■

Пидгирний Я.М.

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

## Острая печеночная дисфункция и беременность

**Резюме.** В лекции освещены причины развития острой печеночной дисфункции у беременных. Обсуждены патогенез и морфологические изменения различных органов у беременных с преэклампсией/эклампсией с признаками острой печеночной дисфункции. Тромботическая микроангиопатия, которая осложняет течение беременности, характеризуется повреждением микрососудистого русла различных органов, тромбоцитопенией и гемолитической анемией. Беременность считается одним из важнейших триггеров развития тромботической микроангиопатии. Во время беременности, с одной стороны, возникает повышение уровня фактора фон Виллебранда (vWF), вероятно, под действием эстрогенов, а с другой — снижение активности фермен-

та ADAVNS 13, вероятно, под действием повышенного его потребления, основная роль которого заключается в разрушении мультимеров vWF. Физиологическая роль vWF заключается в обеспечении адгезии тромбоцитов к субэндотелиальному матриксу при повреждении сосуда и гемодинамическом стрессе. Раскрыты особенности развития острой жировой дистрофии печени, HELLP-синдрома и холестатического гепатоза. Показаны особенности клинической картины и интенсивной терапии у беременных с различными формами печеночной дисфункции.

**Ключевые слова:** беременность; преэклампсия; острая жировая дистрофия печени; HELLP-синдром; холестатический гепатоз

Ya.M. Pidhirny

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

## Acute hepatic dysfunction and pregnancy

**Abstract.** The lecture deals with the causes of acute hepatic dysfunction in pregnant women. It discusses the pathogenesis and morphologic changes of different organs in pregnant women suffering from preeclampsia/eclampsia with the signs of acute hepatic dysfunction. Thrombotic microangiopathy which complicates the course of pregnancy is characterized by the damage of microvascular blood stream in different organs, thrombocytopenia and hemolytic anemia. The pregnancy is known as one of the main triggers for thrombotic microangiopathy development. On one hand, pregnancy stimulates an increase in the level of von Willebrand factor (vWF) that can be caused by the action of estrogens. On the other hand, pregnancy

is characterized by the decrease of ADAVNS 13 enzyme activity that may be caused by its increased consumption. The main role of this enzyme is to destroy vWF multimers. The physiological purpose of vWF is to provide the platelet adhesion to the subendothelial matrix in case of vascular damage and hemodynamic stress. The peculiarities of the development of the acute adipose hepatic dystrophy, HELLP syndrome and cholestatic hepatitis have been described. The main features of clinical evidence and intensive care of pregnant women with various forms of hepatic dysfunctions have been shown.

**Keywords:** pregnancy; preeclampsia; acute adipose hepatic dystrophy; HELLP syndrome; cholestatic hepatitis