

Острая жировой гепатоз беременных

Ведянская Дарья
СНО Акушерства и гинекологии
Медицинский факультет СПбГУ
1 октября 2021

Гепатозы беременных

Заболевания, специфичные для беременности

Неукротимая рвота беременных (hyperemesis gravidarum)

Внутрипеченочный холестаз беременных

Поражения печени, связанные с артериальной гипертензией

 Преэклампсия и эклампсия

 Синдром HELLP

 Инфаркт и разрыв печени

Острый жировой гепатоз беременных

Заболевания, не связанные с беременностью

- Предшествующие заболевания
 - Вирусные гепатиты
 - Цирроз и портальная гипертензия
 - Состояние после трансплантации печени
 - Аутоиммунные
- Возникшие на фоне беременности вне связи с ней
 - Аутоиммунные
 - Вирусные
 - Вызванные гепатотоксичными лекарственными средствами



- Острая печеночная недостаточность - редкое, но **потенциально смертельное осложнение** беременности. Основные причины острой печеночной недостаточности, связанные с беременностью – преэклампсия и HELLP-синдром, острая жировая дистрофия печени (ОЖДП), холестатический гепатоз беременных - приводят к весьма тяжелым осложнениям беременности и высоким репродуктивным потерям (**материнская и перинатальная смертность достигает 20-30%**)
- **Распространенность 1:7 тыс – 1:15 тыс случаев.**
- **Материнская смертность от 8 до 30%**
- **Перинатальная смертность 10-20%**

Факторы риска

- - Врожденный дефицит длинноцепочечной 3-гидроксиацил-коэнзим А-дегидрогеназы (LCHAD)
- - Первая беременность
- - Многоплодная беременность (у пациенток с ОЖДП до 25%)
- - Преэклампсия (у пациенток с ОЖДП до 50%)
- - Беременность плодом мужского пола (в 3 раза чаще)
- - Сахарный диабет

Патогенез

Мутация генов G1528C и E474Q у плода

Дефицит **длинноцепочечной 3-гидроксиацил-коэнзим А-дегидрогеназы (LCHAD)** - важнейшей части митохондриального трифункционального белка*

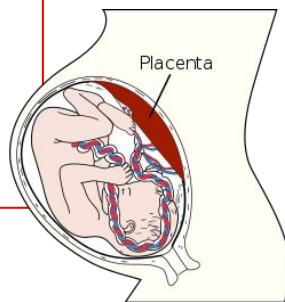


Дефект β -окисления и дефицит LCHAD за счет мутации одного или обоих аллелей α -субъединицы трифункционального белка обнаруживается приблизительно у 20 % новорожденных от матерей с ОЖГБ.

- Риск развития ОЖГБ или синдрома HELLP при беременности плодом, имеющим дефицит LCHAD, составляет 79 %

Дефект β -окисления ЖК

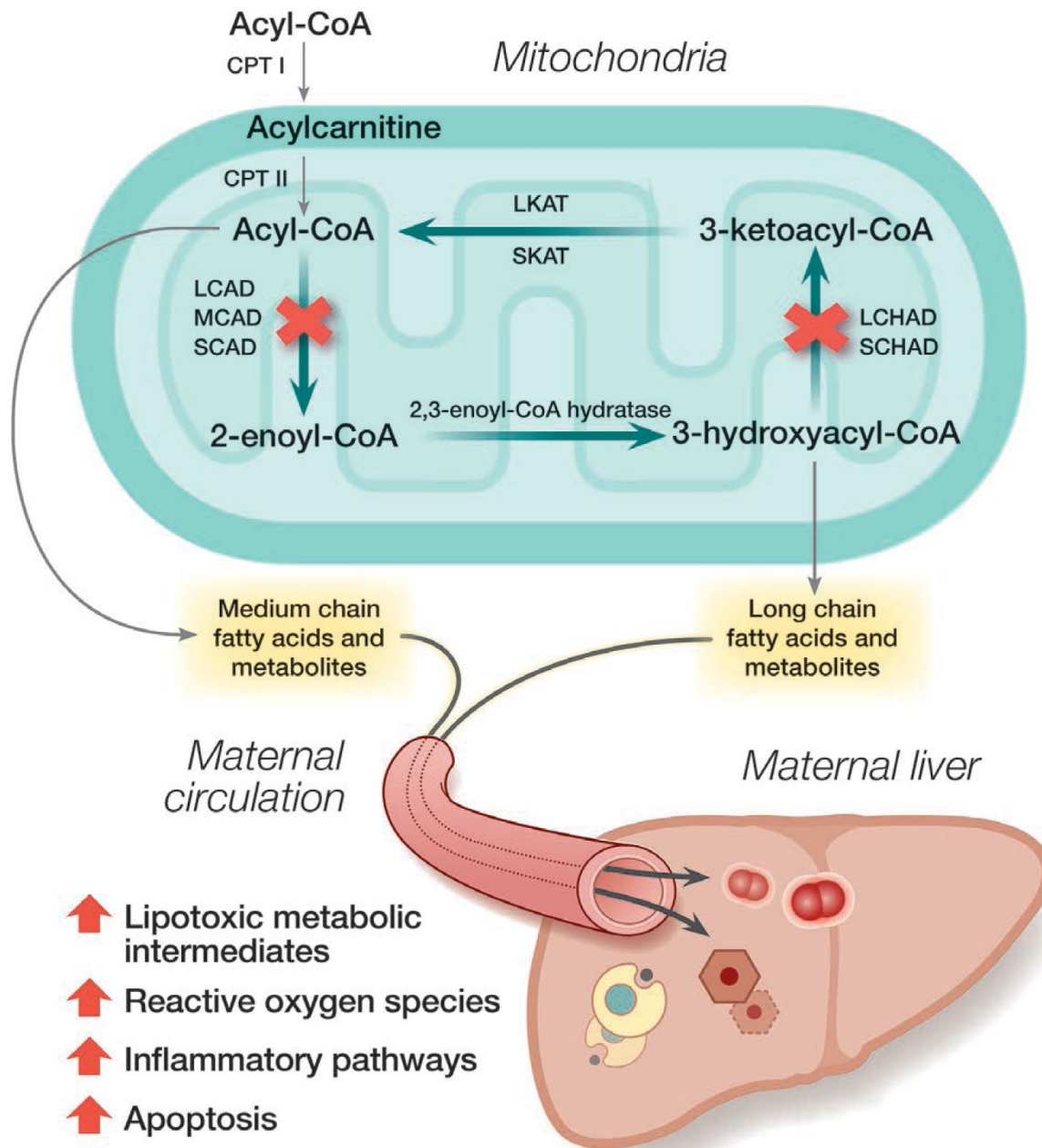
Накопление плодом 3-гидроксимиристиновой, 3-гидроксипальмитиновой и 3-гидроксидикарбоновой кислот, их прохождение через плацентарный барьер



Отложение жирных кислот в печени матери +отложение в почках (многофакторное поражение)



*+MCAD&VLCAD



- Расстройства окисления жирных кислот имеют аутосомно-рецессивное наследование, поэтому, когда они присутствуют у плода, мать обычно является носителем (гетерозиготой) заболевания и, следовательно, более восприимчива к огромному бремени токсичных свободных жирных кислот

Клинические проявления

Начинается между 30 и 38 неделями

На раннем «дожелтушном» этапе:

- Слабость
- Астения
- Кожный зуд
- Боль в эпигастрии или правом подреберье
- Тошнота и рвота
- Симптомы преэклампсии (артериальная гипертензия и протеинурия) встречаются в 50% случаев

Лабораторные и инструментальные исследования

- - УЗИ печени и желчевыводящих путей.
- - МРТ или КТ печени.
- - Биопсия печени (при наличии возможности и отсутствии коагулопатии и угрозы кровотечения).
- Дополнительное лабораторное исследование:
 - - билирубин и его фракции;
 - - параметры системы гемостаза (МНО, АЛТВ, фибриноген, тромбоциты, при наличии возможностей - тромбоэластограмма);
 - - общий белок и его фракции - альбумин;
 - - сахар крови;
 - - амилаза;
 - - аммиак в плазме;
 - - электролиты плазмы (калий, натрий, хлор, кальций);
 - - свободный гемоглобин плазмы и мочи;
 - - АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ;
 - - исследование на носительство вирусов гепатита

Изменения в лабораторных анализах при физиологической беременности

- Уровень щелочной фосфатазы (ЩФ) в III триместре беременности возрастает за счет ее выработки плацентой и развития костной ткани плода.
- Происходит повышение уровня α -фетопротеина, который вырабатывается печенью плода.
- Для беременности характерно состояние прокоагуляции — повышение уровня факторов свертывания (I, II, V, VII, X и XII) и фибриногена.

Изменения биохимических параметров при физиологической беременности

Биохимический показатель крови	Изменение
Альбумин	Снижение (в 1.6 раза)
Гаптоглобин, Протеин S	Снижение на 20% и более
Триглицериды, Холестерин	Увеличение (в 3 раза) Увеличение (в 1.6 раза)
Фибриноген, α_1 -, α_2 -, β -глобулины, Церулоплазмин, Трансферрин	Увеличение (в 1.5 раза)
Желчные кислоты	Увеличение (в 3 раза)
ЩФ	Увеличение (в 2-4 раза)
Билирубин, ГГТП, АЛТ, АСТ	Норма

Критерии Суонси

- 1. Тошнота и рвота.
- 2. Боль в животе.
- 3. Полидипсия и полиурия.
- 4. Энцефалопатия.
- 5. Увеличение уровня трансаминаз (АСТ, АЛТ часто в 3-10 раз выше нормы).
- 6. Увеличение содержания билирубина.
- 7. Гипогликемия (<4.0 ммоль/л).
- 8. Увеличение уровня мочевой кислоты (> 340 мкмоль/л).
- 9. Почечная дисфункция (креатинин >150 мкмоль/л) в 72%, а ОПН требующая проведения почечной заместительной терапии составляет 32%.
- 10. Увеличение уровня аммиака (> 47 мкмоль/л).
- 11. Лейкоцитоз (умеренный 11×10^9 /л; нередко $20-30 \times 10^9$ /л).
- 12. Коагулопатия (протромбиновое время более 20% от нормы, АЛТВ более 30% от нормы)
- 13. Асцит или гиперэхогенная структура печени при УЗИ исследовании.
- 14. Микровезикулярный стеатоз при биопсии печени и гистологическом исследовании (биопсия печени возможна на ранних стадиях, при развитии тяжелой формы, особенно с коагулопатией, её следует избегать)

при наборе симптомов **более 6** имеется высокая вероятность ОЖГБ

Биоптат печени

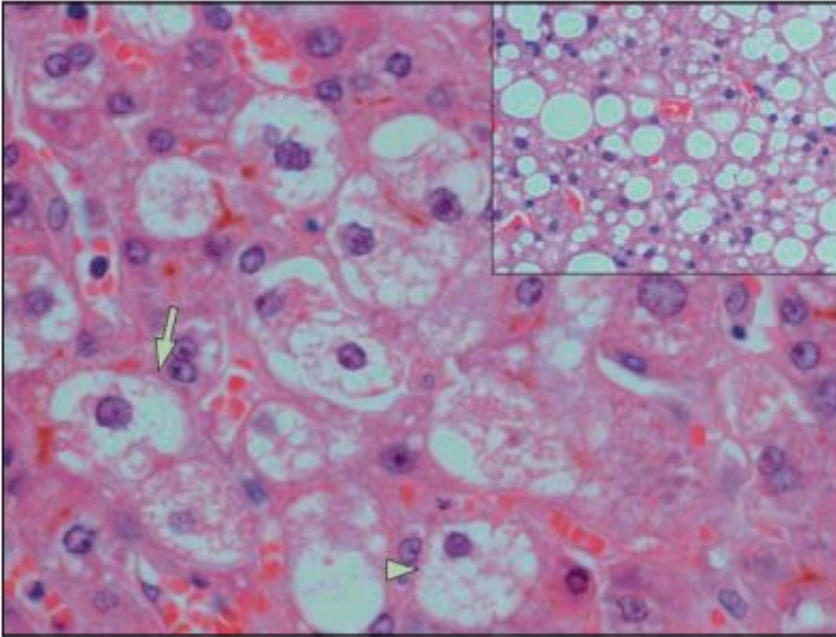


Рис. 1. Гистологическая картина биоптата печени больной ОЖГБ. Баллонная дегенерация гепатоцитов с микро- и макровезикулярными жировыми каплями. Ядра гепатоцитов плотные, располагаются центрально. Перипортальные тракты часто не изменены. Микровакуоли идентифицируются только при окраске свежих срезов жировым красным O. В тяжелых случаях обнаруживается некроз гепатоцитов.

- Гистологическая картина при гемолизе, повышении печеночных ферментов и тромбоцитопении (1) – перипортальное кровоизлияние и некроз. При ОЖГБ(2) – микровезикулярный стеатоз.
- Считается, что повреждение в 1 случае является иммуноопосредованным. Во втором случае, при ОЖГБ, связано с реактивными формами кислорода, что приводит к митохондриально-опосредованному апоптозу.

Осложнения ОЖГБ

- Асцит
- Гидроторакс
- Острый панкреатит (в т.ч. геморрагический и некротический панкреатит)
- Дыхательная недостаточность, ОРДС
- Почечная недостаточность
- Коагулопатия => Влагалищное кровотечение, кровотечение из ран при кесаревом сечении, внутрибрюшное кровоизлияние, кровотечение из верхних отделов ЖКТ
- ДВС-синдром
- Печеночная энцефалопатия, судороги, кома
- Гематома печени, ее разрыв, инфаркт печени, острая портальная гипертензия
- Инфекции



Лечение

- Интервал от появления первых признаков ОЖДП до родоразрешения **не должен превышать одну неделю** поэтому ранняя диагностика имеет решающее значение.
- Индукция родов через естественные родовые пути или кесарево сечение – **единственный метод лечения!**
- Пациентки должны находиться в отделении анестезиологии и реанимации многопрофильного стационара с возможностью проведения комплексной интенсивной терапии и протезирования функции ряда органов (дыхание, почки, печень)
- Особое внимание нужно уделить наличию коагулопатии (тромбоцитопения менее $50 \times 10^9/\text{л}$, дефицит факторов свертывания крови (МНО, АПТВ более 1.5 выше нормы, фибриноген менее 1.0 г/л) и ДВС



Лечение

- На стадии **декомпенсации ОЖДП** проявляет себя как **гиперострая печеночная недостаточность с быстрым формированием полиорганной недостаточности**. К неблагоприятным факторам следует отнести клиническую ситуацию, когда отрицательная динамика симптомов острой печеночной недостаточности нарастает в сроки менее 24 ч. Можно ожидать прогрессирования клиники поражения печени непосредственно после родоразрешения.
- Ретроспективный обзор данных 54 больных, поступивших в центр ТП по поводу синдрома HELLP и/или ОЖГБ, показал, что единственными прогностическими показателями угрозы смерти или необходимости ТП являются высокий уровень лактата и печенс



Исход и профилактика

- Жировая инфильтрация печени полностью регрессирует в течение 5-6 недель после родоразрешения.
- Для **профилактики** развития ОЖДП во время следующей беременности всем женщинам с ОЖДП и их детям по возможности рекомендуется пройти генетическое тестирование длинноцепочной 3-гидроксиацил-СoA дегидрогеназы (LCAD)

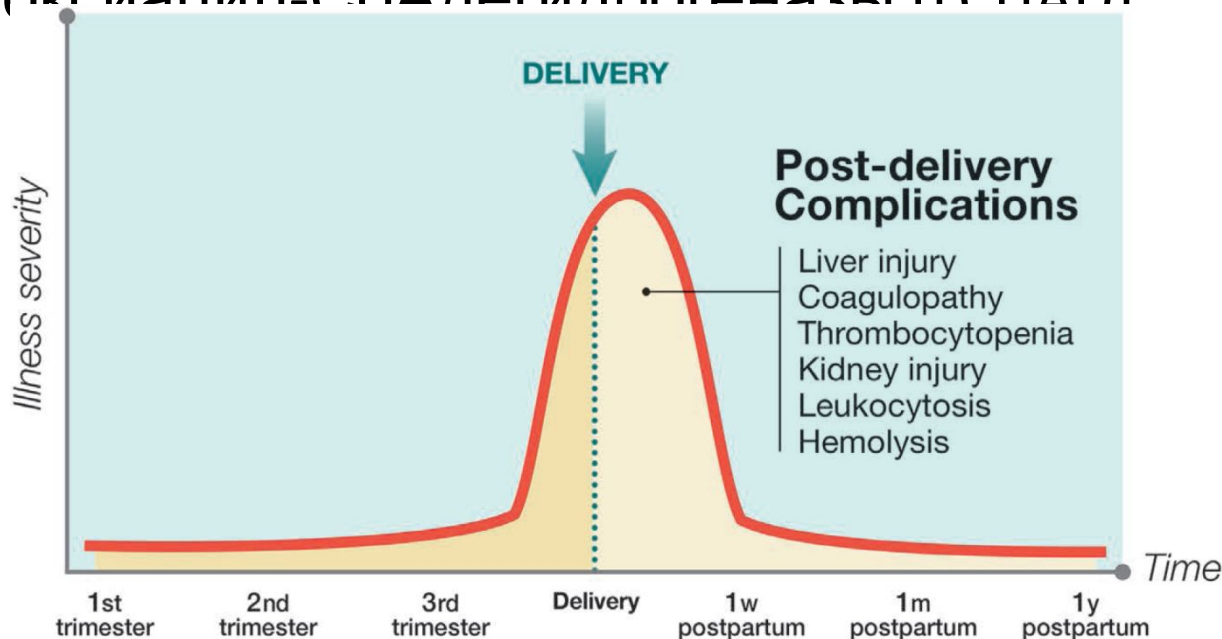


Таблица 3. Типичный профиль биохимических показателей функции печени (БПФП) и некоторых других показателей при заболеваниях печени у беременных

Профиль изменений БПФП	Вероятный диагноз	Приблизительная доля с данным заболеванием среди беременных с аномальными показателями БПФП ^a	Рекомендуемые дополнительные исследования
↑ АлАТ (в 1,5–8 раз) ↑ Общие желчные кислоты (в 1,5–15 раз) Общий билирубин обычно в пределах нормы	Внутрипеченочный холестаз беременных (син.: холестатический гепатоз беременных)	17 %	Исследования сыворотки на вирусные гепатиты Определение антимитохондриальных и антигладкомышечных антител УЗИ брюшной полости
↑ АлАТ (в 2–5 раз) Общие желчные кислоты обычно в пределах нормы Общий билирубин обычно в пределах нормы	Преэклампсия с поражением печени	49 %	↑ АД в большинстве случаев Анализ мочи для выявления протеинурии Определение азота мочевины крови и клиренса креатинина ↓ Тромбоциты
↑ АлАТ (в 2–30 раз) Общие желчные кислоты обычно в пределах нормы ↑ Общий билирубин (в 1,5–10 раз)	Синдром HELLP (гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов и тромбоцитопения)	22 %	↑ АД в большинстве случаев Протеинурия в большинстве случаев ↑ Креатинин ↓ Тромбоциты всегда ↑ Лактатдегидрогеназа
↑ АлАТ (в 3–15 раз) Общие желчные кислоты обычно в пределах нормы ↑ Общий билирубин (в 4–15 раз)	Острый жировой гепатоз беременных	4 %	↑ АД в большинстве случаев Протеинурия в большинстве случаев ↑ Креатинин ↓ Тромбоциты ↑ Лейкоциты ↓ Глюкоза сыворотки
↑ АлАТ (в 2–5 раз) Общие желчные кислоты обычно в пределах нормы Общий билирубин обычно в пределах нормы	Неукротимая рвота беременных	8 %	↑ Тироксин, ↓↓ ТТГ ^b Гипонатриемия Гипокалиемия