

# КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕПАТОЛОГИЯ



И.В. Маев, Т.В. Казначеева, Р.М. Умярова,  
Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева, Ю.Б. Кунькина

## ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ У БЕРЕМЕННЫХ

*Пособие для врачей*

Москва  
2020



ФГБОУ ВО «Московский государственный  
медико-стоматологический университет  
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

И.В. Маев, Т.В. Казначеева, Р.М. Умярова,  
Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева, Ю.Б. Кунькина

# **ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ У БЕРЕМЕННЫХ**

*Пособие для врачей*

Москва  
2020

УДК 616.36-008-055.26-07-085(035.3)

ББК 54.135.2-4-5я81+57.162.16я81

3-12

Заболевания печени у беременных: пособие для врачей / И.В. Маев, Т.В. Казначеева, Р.М. Умярова [и др.]; ФГБОУ ВО «Московский гос. медико-стоматологический ун-т имени А.И. Евдокимова» Минздрава России. – Прима Принт, 2020. – 68 с.: ил. – (Клиническая гепатология). – ISBN 978-5-6044391-7-3.

I. Маев И. В.

II. Казначеева Т. В.

III. Умярова Р. М.

В настоящем пособии изложены специфические клинические варианты поражения печени у беременных. Освещены вопросы эпидемиологии, своевременной диагностики и консервативного лечения таких заболеваний, как внутripеченочный холестаза беременных, HELLP-синдром и острая жировая дистрофия печени у беременных. Приведены собственные примеры из клинической практики.

Пособие рекомендовано для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, акушеров-гинекологов, студентов медицинских высших учебных заведений и врачей, обучающихся на циклах постдипломного образования.

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович – заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ.

Казначеева Татьяна Викторовна – доцент кафедры репродуктивной медицины и хирургии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, кандидат медицинских наук.

Умярова Рената Маратовна – клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Андреев Дмитрий Николаевич – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, кандидат медицинских наук.

Дичева Диана Тодоровна – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, кандидат медицинских наук.

Кунькина Юлия Брониславовна – ассистент кафедры репродуктивной медицины и хирургии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, кандидат медицинских наук.

УДК 616.36-008-055.26-07-085(035.3)

ББК 54.135.2-4-5я81+57.162.16я81

ISBN 978-5-6044391-7-3

© Коллектив авторов, 2020 г.

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	4
Список сокращений.....	5
Физиологическое состояние печени при беременности.....	6
Внутрипеченочный холестаза беременных .....	8
Дефиниция .....	8
Эпидемиология и факторы риска.....	9
Этиология и патогенез.....	10
Клиническая картина.....	12
Диагностика .....	13
Лечение.....	16
Прогноз.....	23
Клинические примеры.....	24
HELLP-синдром .....	27
Дефиниция .....	27
Эпидемиология и факторы риска.....	28
Этиология и патогенез.....	29
Клиническая картина.....	30
Диагностика .....	32
Лечение.....	37
Прогноз.....	42
Клинический пример .....	44
Острая жировая дистрофия печени у беременных..	46
Дефиниция .....	46
Эпидемиология и факторы риска.....	47
Этиология и патогенез.....	47
Клиническая картина.....	49
Диагностика .....	51
Лечение.....	54
Литература .....	58

## Предисловие

При нормальном течении беременности возможны клинические и лабораторные проявления, характерные для заболеваний печени. Вместе с тем такие находки в большинстве случаев являются вариантом нормы, который разрешается после родов. С другой стороны, существуют специфические гепатологические заболевания, характерные только для беременных: внутрипеченочный холестаз беременных, HELLP-синдром, а также острый жировой гепатоз беременных. В преобладающем большинстве случаев прогноз течения вышеперечисленных заболеваний благоприятный, в то же время клиницист должен быть ориентирован на своевременную диагностику данных патологических состояний и последующее построение тактики консервативного лечения, что способствует снижению риска развития осложнений для матери и плода.

В настоящем пособии мы постарались отразить варианты нормального течения беременности, а также специфические патологические состояния печени, которые могут развиваться у беременных пациенток. Мы надеемся, что предлагаемое издание будет полезно широкому кругу специалистов, включая врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, акушеров-гинекологов, а также врачей смежных специальностей, принимающих непосредственное участие в лечении пациенток с печеночной патологией.

*Искренне ваши,  
авторы*

## Список сокращений

<b>АЛТ</b>	– аланинаминотрансфераза
<b>АМ</b>	– адеметионин
<b>АСТ</b>	– аспартатаминотрансфераза
<b>АЧТП</b>	– активированное частичное тромбопластиновое время
<b>ВХБ</b>	– внутripеченочный холеста́з беременных
<b>ГГТП</b>	– гамма-глутамилтранспептидаза
<b>ГКС</b>	– глюкокортикостероиды
<b>ДВС</b>	– диссеминированное внутрисосудистое свертывание
<b>ДИ</b>	– доверительный интервал
<b>ЖК</b>	– желчные кислоты
<b>ЖКТ</b>	– желудочно-кишечный тракт
<b>ЛДГ</b>	– лактатдегидрогеназа
<b>МНО</b>	– международное нормализованное отношение
<b>ОЖДБ</b>	– острая жировая дистрофия печени у беременных
<b>ОР</b>	– относительный риск
<b>ОРИТ</b>	– отделение реанимации и интенсивной терапии
<b>ОШ</b>	– отношение шансов
<b>ПТИ</b>	– протромбиновый индекс
<b>РГА</b>	– Российская гастроэнтерологическая ассоциация
<b>РКИ</b>	– рандомизированное контролируемое исследование
<b>РОПИП</b>	– Российское общество по изучению печени
<b>РФМК</b>	– растворимые фибрин-мономерные комплексы
<b>ССР</b>	– стандартизированная средняя разница
<b>УЗИ</b>	– ультразвуковое исследование
<b>ЩФ</b>	– щелочная фосфатаза

## Физиологическое состояние печени при беременности

Беременность ассоциируется со многими естественными физиологическими и анатомическими изменениями, которые необходимо учитывать при диагностике гепатобилиарных заболеваний.

При физикальном обследовании звездчатая ангиома и пальмарная эритема, которые классически связаны с хроническим заболеванием печени, также распространены во время беременности и обычно исчезают после родов. Предполагается, что гиперэстрогемия беременных способствует этим изменениям. На поздних сроках беременности физикальное исследование печени представляет собой трудности из-за растущей матки. Печень смещается ближе к грудной клетке, и пальпируемый край органа у беременных является патологической находкой. В рамках проведения ультразвукового исследования у беременных желчные пути обычно в норме. Объем желчного пузыря натощак и остаточный объем после сокращения могут быть незначительно увеличены. При патоморфологическом исследовании печени при нормальном течении беременности специфических отклонений не выявляется.

В биохимическом анализе крови у беременных уровни сывороточного альбумина снижаются в течение первого триместра. Снижение становится более выраженным по мере увеличения срока беременности. Концентрация общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови заметно возрастают во время беременности, что следует учитывать при оценке липидного профиля пациентки. В целом оценка функции печени во время беременности должна строиться в первую очередь на оценке уровня билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), АСТ, АЛТ (табл. 1).

Отдельно стоит отметить, что при нормальном течении беременности могут выявляться некоторые изменения в биохимических маркерах цитолитического и холестатического синдромов. В одном из



исследований при сравнении лабораторных показателей у беременных и у лиц из группы контроля (женщины, не принимающие оральные контрацептивы) были выявлены следующие закономерности:

- сывороточный альбумин был значительно ниже во всех триместрах за счет гемодилюции;
- концентрация сывороточной ЩФ была значительно выше (от 2 до 4 норм) в третьем триместре, что связано прежде всего с экспрессией плацентарного фермента;
- уровни ГТП в сыворотке крови снижаются, а уровни 5-нуклеотидазы слегка повышаются, что указывает на то, что избыток ЩФ не выводится из печени;
- уровни АЛТ в сыворотке крови были немного выше во втором триместре, но значения были в пределах нормы. Различий в уровнях АСТ в сыворотке не было;
- концентрация общего и свободного билирубина была ниже во всех трех триместрах, в то время как конъюгированный билирубин был ниже во втором и третьем триместре;
- общая концентрация желчных кислот существенно не отличалась.

Таблица 1.

### Изменения биохимических параметров при физиологической беременности

Биохимический показатель крови	Изменение
Альбумин	Снижение (в 1,6 раза)
Гаптоглобин, Протеин S	Снижение
Триглицериды, Холестерин	Увеличение (в 3 раза) Увеличение (в 1,6 раза)
Фибриноген, $\alpha_1$ -, $\alpha_2$ -, $\beta$ -глобулины, Церулоплазмин, Трансферрин	Увеличение (в 1,5 раза)
Желчные кислоты	Увеличение (в 3 раза)
ЩФ	Увеличение (в 2-4 раза)
Билирубин, ГТП, АЛТ, АСТ	Норма

Вышеперечисленные данные свидетельствуют о том, что при нормальном течении беременности большинство биохимических показателей, харак-

теризующих функциональное состояние печени, остаются в пределах нормы, даже если они немного повышены или уменьшены по сравнению с референсными значениями. Таким образом, если у беременных концентрация сывороточных аминотрансфераз, билирубина или желчных кислот noticeably находится выше нормальных значений, это состояние может быть расценено как паталогическое и требует дальнейшей комплексной оценки, исходя из клинической ситуации и результатов дополнительного обследования. С другой стороны, гипоальбуминемия и повышение уровня ЩФ в сыворотке крови могут являться вариантом нормы при беременности.

## Внутрипеченочный холестаз беременных

### Дефиниция

По современным представлениям внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) – это относительно доброкачественное холестатическое заболевание печени, развивающееся во втором или третьем триместрах беременности и характеризующееся зудом и повышением концентрации желчных кислот в сыворотке крови. Как правило, ВХБ самостоятельно разрешается через несколько дней после родов, однако имеет тенденцию к рецидивированию и более выраженному течению холестаза при последующих беременностях. Помимо этого, клиническое значение ВХБ заключается в потенциальном риске для плода (спонтанные или ятрогенные преждевременные роды, асфиксия во время родов, внутриутробная смертность), что обуславливает чрезвычайную актуальность своевременной диагностики и адекватной медикаментозной коррекции данного состояния.

Для формулировки диагноза ВХБ в клинической практике используется следующий код МКБ-10: O26.6 «Поражения печени во время беременности, родов и в послеродовом периоде».

## Эпидемиология и факторы риска

В различных регионах мира частота развития ВХБ широко варьирует от 0,2 до 25%. Географические различия в частоте возникновения этого заболевания вероятнее всего обусловлены генетическими особенностями различных этнических групп. Наиболее часто ВХБ развивается у жителей Боливии, а также у индейцев Араукано в Чили. В то время как в европейских странах частота ВХБ значительно ниже и составляет от 0,5 до 1,5%. В исследовании, проведенном в Швеции (1997–2009 гг.), из 1,2 миллиона случаев регулярно наблюдавшихся беременностей частота заболевания составила лишь 0,5%. Более раннее исследование, проведенное в Великобритании, выявило частоту ВХБ на уровне 0,7%. В США отмечался более высокий уровень заболеваемости ВХБ, достигающий 5,6%, в основном за счет латиноамериканской популяции. Примерно такие же данные получены из Китая, где частота ВХБ составляет 2,3–6,0%. В недавно проведенном в США популяционном исследовании частота ВХБ составила 10,5%. Точных данных о заболеваемости ВХБ в России нет, однако предполагается, что частота данного состояния у беременных достигает значений, выявленных в европейской популяции.

Главным фактором риска развития ВХБ являются сопутствующие заболевания гепатобилиарной системы. Популяционное когортное исследование, проведенное в Швеции, показало, что у пациенток с ВХБ достоверно чаще регистрируется сопутствующий хронический гепатит С (ХГС) (ОР 4,16; 95% ДИ: 3,14–5,51), фиброз и цирроз печени (ОР 5,11; 95% ДИ: 3,29–7,96), желчнокаменная болезнь (ОР 2,72; 95% ДИ: 2,55–2,91) и холангит (ОР 4,22; 95% ДИ: 3,13–5,69). Ассоциация ВХБ с ХГС была продемонстрирована целым рядом ретроспективных и проспективных исследований. Недавно проведенный метаанализ продемонстрировал многократное повышение риска ВХБ у пациенток с ХГС (ОШ 20,40; 95% ДИ: 9,39–44,33, I<sup>2</sup>=55%).

Риск ВХБ возрастает при многоплодных беременностях. Так, в исследовании, проведенном в Фин-

ляндии, частота ВХБ достигала 14% у беременных двойней и 43% – тройней. Помимо этого, к группе лиц повышенного риска ВХБ относятся пациентки старше 35 лет.

### Этиология и патогенез

Причины развития ВХБ неизвестны, но, по-видимому, развитие данной патологии обусловлено мультифакториальным фоном, включающим взаимодействие факторов риска, а также генетических и гормональных нарушений.

Семейные случаи заболевания и повышенная заболеваемость в определенных этнических группах могут быть объяснены генетическим компонентом. К настоящему времени известно, что до 16% случаев ВХБ ассоциированы с мутациями гена *ABCB4*. Данный ген кодирует белок множественной лекарственной устойчивости 3 (MDR3), функция которого заключается в транспорте фосфолипидов через каналикулярную мембрану гепатоцитов. Идентифицировано более 10 вариаций гена *ABCB4*, которые могут приводить к дефекту функционирования белка MDR3. Гетерозиготные мутации в этом гене были выявлены у большого числа родственных семей, женщины в которых в период беременности перенесли эпизоды ВХБ.

В целом, основываясь на современных данных, можно сделать вывод, что генетический базис ВХБ не ограничивается лишь вариациями гена *ABCB4*, а носит комплексный характер, т.к. в генезе данного заболевания могут принимать участие и ряд других генов, кодирующих канальцевые транспортеры или их регуляторы, в частности гены *ABCC2*, *ABCB11*, *ATP8B1*, *FXR*. Многие функциональные нарушения белков, которые кодируются вышеназванными генами, могут привести к серьезным нарушениям транспорта, синтеза и метаболизма компонентов желчи, индуцируя возникновение холестатического поражения печени (табл. 2).

Таблица 2.

**Генетические дефекты, ассоциированные с развитием ВХБ**

Ген (транспортер)	Локус	Функциональный дефект	Характеристики дефекта
<i>ABCB4</i> ( <i>MDR3</i> )	7q21	Нарушение транспорта фосфолипидов	Повышение сывороточного уровня ЖК и ГГТП. Снижение уровня фосфолипидов в желчи
<i>ABCC2</i> ( <i>MRP2</i> )	10q24	Нарушение транспорта конъюгированных метаболитов	Повышение сывороточного уровня прямого билирубина
<i>ABCB11</i> ( <i>BSEP</i> )	2q24	Нарушение секреции ЖК	Повышение сывороточного уровня ЖК, снижение ГГТП
<i>ATP8B1</i> ( <i>FIC1</i> )	18q 21–22	Нарушение экскреции аминофосфолипидов	Повышение сывороточного уровня ЖК, снижение ГГТП
<i>FXR</i>	12q23.1	Нарушение регуляции функционирования транспортеров <i>BSEP</i> и <i>MDR3</i>	Повышение сывороточного уровня ЖК

В экспериментальных и клинических исследованиях было доказано что эстрогены могут индуцировать холестазию и, по-видимому, ВХБ. В большинстве описанных случаев ВХБ развивается в течение третьего триместра, когда концентрация эстрогенов в сыворотке крови достигает максимума. Также ВХБ часто развивается при многоплодной беременности, при которой уровень циркулирующих эстрогенов выше, чем при одноплодной беременности.

Развитие ВХБ также может быть связано с изменениями метаболизма прогестерона, так как прием прогестерон-содержащих препаратов является установленным фактором риска ВХБ. У некоторых женщин образование больших количеств сульфатированных метаболитов прогестерона возможно связано с генетически-детерминированным более интенсивным распадом 5- и 3-метаболитов, что может приводить к перенасыщению транспортной системы печени, участвующей в выделении с желчью этих соединений. В контексте роли прогестерона в генезе ВХБ представляют интерес результаты исследования, проведенного во Франции, включившего в себя

50 пациенток. В группе женщин, принимавших прогестерон-содержащие препараты с целью предотвращения преждевременных родов, ВХБ развивался чаще, нежели в контрольной группе (64 по сравнению с 36%,  $p < 0,01$ , ОШ 3,16; 95% ДИ: 1,29-7,80).

### **Клиническая картина**

ВХБ, как правило, дебютирует на 28-30 неделе беременности появлением кожного зуда, интенсивность которого часто изменчива. Достаточно характерно усиление кожного зуда по ночам. Локализация зуда переменна от всей поверхности тела до локального зуда ладоней и ступней. Зуд может развиваться до появления лабораторных признаков заболевания. Диспепсические явления (тошнота, рвота, анорексия) и боль в животе возникают относительно редко. Развитие фульминантного течения с нарастанием признаков печеночной недостаточности нехарактерно для ВХБ и требует поиска других причин заболевания печени (наиболее опасного – жирового гепатоза беременных).

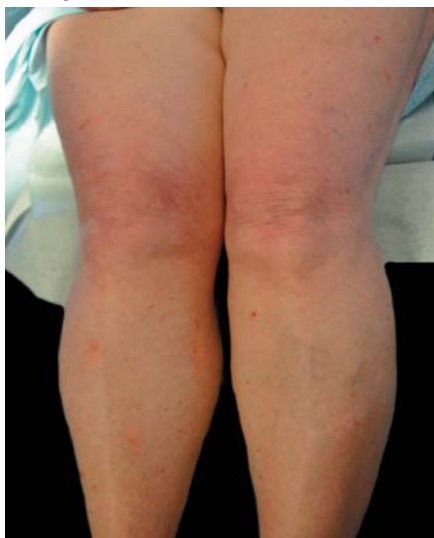
При физикальном осмотре пациентки целесообразна оценка выраженности желтухи, которая может варьировать от легкой иктеричности склер до интенсивного окрашивания кожных покровов. В случае обращения за помощью смуглых пациенток или негроидов с целью выявления иктеричности осматривается уздечка языка (т.к. склеры могут быть пигментированы), а проявления кожной желтухи оцениваются при осмотре ладоней и стоп. Одной из объективных характеристик кожного зуда является наличие и распространенность расчесов на коже (рис. 1). Значительная гепато- и спленомегалия при физикальном обследовании выявляется чрезвычайно редко.

Частота возникновения желтухи варьируется от 17 до 75% случаев ВХБ. Этот симптом обычно развивается через 1-4 недели от появления кожного зуда. Как правило, пациентки обращают внимание на осветление кала. При этом сохраняется относительно хорошее самочувствие, что является важным дифференциально-диагностическим признаком.

Необходимо обращать внимание на наличие гематом, а также прицельно расспрашивать пациентку о наличии кровоточивости десен, носовых кровотечений и геморроидальных кровотечений, что может свидетельствовать о дефиците витамина К.

Рисунок 1.

**Расчесы на коже у пациентки с ВХБ**



## **Диагностика**

Значимая роль в диагностике ВХБ отводится лабораторному исследованию, позволяющему выявить признаки холестатического синдрома. При ВХБ значительно повышена концентрация ЖК в сыворотке крови, что может быть первым или единственным лабораторным признаком заболевания. Повышение содержания ЖК в сыворотке крови  $\geq 11$  мкмоль/л в сочетании с кожным зудом – классический признак ВХБ. В большей степени в сыворотке крови повышается содержание холевой кислоты, чем хенодезоксихолевой кислоты, что приводит к выраженному увеличению коэффициента соотношения холевая/хенодезоксихолевая кислота.

Также для ВХБ характерны и другие лабораторные признаки холестаза, включающие повышение концентрации щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови (не специфичное для холестаза при беременности из-за экспрессии плацентарного изофермента), 5'-нуклеотидазы и концентрации общего и прямого билирубина. Общий уровень билирубина редко превышает 6 мг/дл. Интересно, что концентрация гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови остается нормальной или слегка повышена, что является важным дифференциально-диагностическим признаком, т.к. в случае синдрома холестаза при других заболеваниях печени уровень ГГТП изменяется параллельно другим маркерам холестаза (ЩФ, билирубина).

Повышение уровня печеночных аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) в сыворотке крови при ВХБ, как правило, достигает 10 норм, хотя описаны случаи и 25-кратного увеличения данных показателей. Для ВХБ характерно увеличение соотношения АЛТ/АСТ.

Среди определяемых лабораторных параметров важную роль играет протромбиновое время. Хотя обычно этот показатель сохраняется в пределах нормы, важно своевременно диагностировать случаи с удлинением протромбинового времени, что отражает недостаточность витамина К, ввиду развития холестаза.

Инструментальное обследование пациентки носит вспомогательный характер при постановке диагноза ВХБ. При ультразвуковом обследовании желчные протоки не расширены, экзогенность и эхоструктура печени, как правило, не изменена. Биопсия печени выполняется в редких случаях тяжелого течения ВХБ или при проведении дифференциальной диагностики генеза поражения печени. Морфологически выявляется центролобулярный холестаз и желчные пробки в мелких желчных канальцах, которые могут быть расширены. Гепатоцеллюлярные некрозы и признаки воспаления, как правило, отсутствуют. После разрешения беременности гистологическая картина возвращается к варианту нормы.



Таким образом, диагноз ВХБ можно заподозрить у женщин второго или третьего триместра беременности, жалующихся на наличие кожного зуда в случае отсутствия кожных высыпаний. Важным, но не исключительным фактором является наличие желтухи различной интенсивности. Диагноз подтверждается с помощью лабораторных данных: повышенного содержания желчных кислот в сыворотке крови, билирубина, реже повышения ГТП. ЩФ, как правило, повышена, однако данный параметр является менее диагностически значимым из-за экспрессии плацентарного изофермента.

Согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) и Российского общества по изучению печени (РОПИП) по диагностике и лечению холестаза, диагноз ВХБ устанавливается на основании появления зуда во время беременности, повышения уровней АЛТ и желчных кислот натощак в сыворотке крови и при исключении других причин зуда и нарушения функции печени (уровень доказательности II-2; уровень надежности рекомендаций С2). Диагноз считается подтвержденным в случае нормализации печеночных проб после родов.

Необходимо проведение дифференциальной диагностики в случае синдрома холестаза, развившегося при поражении печени в рамках выраженного токсикоза беременных (*hyperemesis gravidarum*), при преэклампсии/эклампсии, HELLP-синдроме, а также при остром жировом гепатозе беременных. Критерии дифференциальной диагностики ВХБ с HELLP-синдромом и острой жировой дистрофией беременных приведены в таблице 3. Перспективным методом дифференциальной диагностики ВХБ с другими холестатическими заболеваниями печени при беременности является определение уровня сывороточного аутоксина, хотя эта методика еще не вошла в рутинную клиническую практику. Настороженность при консультировании беременной должна быть в отношении более частого развития желчнокаменной болезни. Так, в конце третьего три-

местра беременности билиарный сладж развивается у 30%, а конкременты у 10-12% женщин, что также обуславливает развитие холестаза. Необходим тщательный сбор анамнеза для выявления хронических заболеваний, не связанных с беременностью (гепатиты различной этиологии, цирроз печени, болезнь Вильсона–Коновалова, наследственный гемохроматоз).

Таблица 3.

### Дифференциальная диагностика холестатических заболеваний печени у беременных

Показатель	ВХБ	HELLP-синдром	Острая жировая дистрофия беременных
Наследственная отягощенность	Часто	Нет	Редко
Наличие преэклампсии	Нет	Да	50%
Типичные клинические признаки	Зуд, увеличение соотношения АЛТ/АСТ, повышение уровня ЖК на-тощак	Гемолиз, повышение уровня печеночных проб, тромбоцитопения	Печеночная недостаточность с умеренной желтухой, коагулопатия, энцефалопатия, гипогликемия

## Лечение

Целью лечения ВХД является купирование симптоматики заболевания, улучшение или нормализация качества жизни, а также снижение риска осложнений для организма матери и плода. Сравнительная характеристика подходов к фармакотерапии ВХБ приведена в таблице 3.

Урсодезоксихолевая кислота. На настоящий момент большинство специалистов сходится во мнении, что урсодезоксихолевая кислота (УДХК) является препаратом выбора для лечения ВХБ. К сожалению, стоит отметить, что на настоящий момент в России в рамках лечения ВХБ этот препарат используется реже, чем прочие цитопротективные лекарства, не имеющие доказательной базы эффективности и безопасности при терапии данного состояния. Так, анкетирование врачей в исследовании «Эпидемио-16

логия использования лекарственных средств у беременных» показало, что УДХК применяется относительно редко (в 27,0% случаев) и, напротив, широко используются эссенциальные фосфолипиды (56,6%) и экстракт артишока (62,3%).

УДХК является эффективным цито- и гепатопротектором. На сегодняшний день расшифрованы различные эффекты УДХК, являющиеся базисом для применения данного препарата у пациенток с ВХБ. УДХК обладает цитопротективным, антиапоптотическим, иммуномодулирующим и антифибротическим эффектами.

Цитопротективный эффект определяется способностью УДХК встраиваться в фосфолипидный слой плазмолеммы, делая ее устойчивей по отношению к повреждающим факторам (гидрофобные желчные кислоты, токсические продукты метаболизма этанола). Антиапоптотический эффект УДХК связан с угнетением митохондриального пути апоптоза, за счет блокировки высвобождения митохондриального цитохрома С в цитозоль клетки и последующего образования апоптосомы. Иммуномодулирующее действие УДХК основано на снижении синтеза ряда провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6; TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ). В ряде экспериментальных моделей были также установлены антиоксидантный и антифибротический эффект УДХК, однако более точные механизмы данных процессов продолжают обсуждаться.

В пилотных исследованиях, а затем и в контролируемых исследованиях у пациенток с ВХБ было продемонстрировано, что УДХК достоверно снижает зуд и улучшает функциональные показатели печени, при этом нежелательные явления у матерей и детей не возникали. В метаанализе девяти рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) у 454 пациенток было показано, что применение УДХК приводило к лучшим результатам, в сравнении с альтернативными препаратами (адеметионин, холестирамин и дексаметазон), плацебо или при отсутствии специального лечения. У пациенток, принимавших УДХК, интенсивность зуда снижалась (61 по сравнению

с 27%; ОШ 0,27) и купировалась чаще (42 по сравнению с 6%; ОШ 0,23), чем у лиц контрольной группы. У пациенток, принимавших УДХК, отмечалось снижение уровня трансаминаз и желчных кислот в сыворотке крови, была ниже частота преждевременных родов (16 по сравнению с 34%; ОШ 0,44). Последний метаанализ, объединивший результаты 12 РКИ (662 пациентки), подтвердил полученные ранее результаты. Так, терапия УДХК была ассоциирована с достоверным разрешением зуда (ОР 1,68; 95% ДИ: 1,12-2,52), снижением сывороточных уровней АЛТ (стандартизованная средняя разница (ССР), -1,36; 95% ДИ: -2,08 до -0,63), уровня ЖК в сыворотке крови (ССР, -0,68; 95% ДИ: -1,15 до -0,20), частоты преждевременных родов (ОР 0,56; 95% ДИ: 0,43-0,72), частоты дистресса плода (ОР 0,68; 95% ДИ: 0,49-0,94), частоты респираторного дистресс-синдрома (ОР 0,33; 95% ДИ: 0,13-0,86).

Важным аспектом является то, что применение УДХК приводит к нормализации коэффициента соотношения холевая/хенодезоксихолевая кислота. В исследовании R. Zarata и соавт. (2005 г.) было показано отсутствие каких-либо побочных эффектов при длительном применении УДХК беременными, а также в катамнезе при наблюдении 26 детей, родившихся от этих матерей, обследовавшихся на протяжении 12 лет.

Необходимо специально отметить, что категория использования при беременности по классификации Food and Drug Administration (FDA) у УДХК – В (экспериментальные исследования не выявили тератогенного действия; возможно применение препарата строго по показаниям).

Согласно клиническим рекомендациям РГА и РОПИП по диагностике и лечению холестаза, УДХК в дозе 10-20 мг/кг/сут. является терапией первой линии ВХБ. Прием УДХК уменьшает выраженность зуда и улучшает результаты печеночных проб (уровень доказательности I; уровень надежности рекомендаций В1). Аналогично, согласно клиническим рекомендациям Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG), УДХК в дозе 10-15 мг/кг/сут. является терапией первой линии ВХБ.

К настоящему времени на фармацевтическом рынке УДХК представлена большим разнообразием коммерческих препаратов. Важно отметить, что оптимальным препаратом УДХК, представленным в России, является референтный для Евросоюза, США и Российской Федерации препарат Урсофальк (Германия). Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе, а также скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки. По данным исследований, применение Урсофалька обеспечивает более высокую концентрацию УДХК в желчи и в печени, чем некоторые аналоги, произведенные в ЕС и Японии (рис. 2). Чем выше концентрация УДХК в печени и желчи, тем выше эффективность терапии: возможно применение меньших доз препарата, а также отмечается более быстрое наступление клинического эффекта. Преимущество в эффективности Урсофалька перед другими препаратами УДХК, представленными в Российской Федерации, было продемонстрировано в недавнем исследовании, оценивающим динамику растворения билиарного сладжа. Так, спустя 3 месяца наблюдения эффективность элиминации сладжа при применении Урсофалька составила 43%, что было в два раза выше, чем при использовании других препаратов УДХК со статистической значимостью. При этом достоверная разница в эффективности между препаратами сохранялась на протяжении всего времени наблюдения (до 12 месяцев включительно) (рис. 3).

Помимо УДХК для лечения ВХБ клиницистами применяются и другие лекарственные средства, в частности адеметионин, холестирамин, гидроксизин, фенобарбитал и дексаметазон. Тем не менее, с современных позиций, перечисленные препараты обладают достаточно ограниченной доказательной базой при лечении ВХБ и в большинстве случаев назначаются на основе эмпирически выработанных подходов (табл. 4). Помимо этого, важно помнить о риске побочных эффектов, связанных с применением вышеперечисленных препаратов.

Рисунок 2.

**Концентрация УДХК в желчи при использовании биоэквивалентных препаратов различных производителей в дозе 15 мг/кг/сут. (Лоранская И.Д., 2013)**

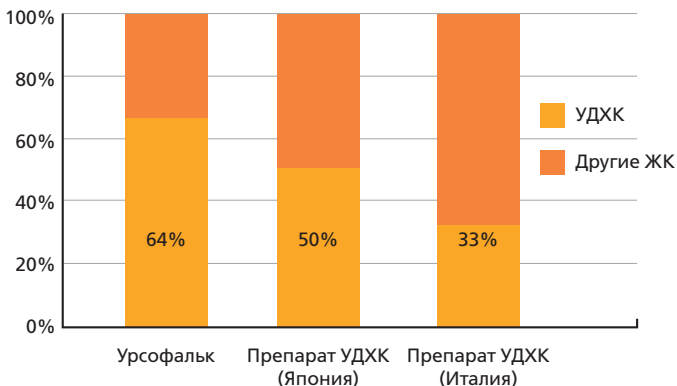
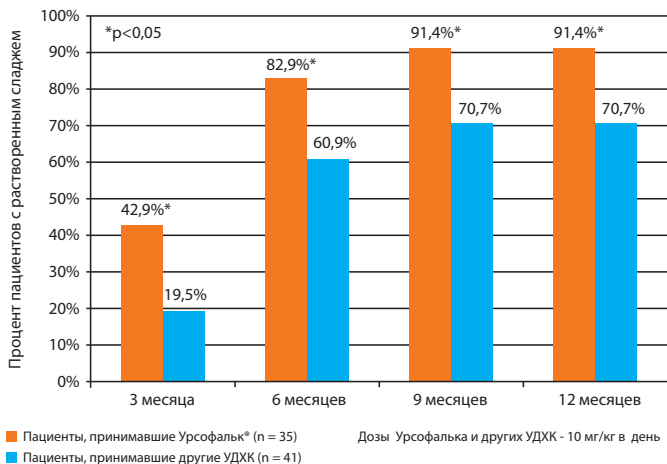


Рисунок 3.

**Эффективность референтного препарата Урсофальк в растворах билиарного сладжа (Хлынов И.Б. и др., 2019)**



**Адеметионин.** На настоящий момент предшественник глутатиона – адеметионин (АМ) в рамках терапии ВХБ рассматривается как дополнительный компонент фармакотерапии, в случае неубедительной эффективности УДХК. Так, согласно клиниче-

20

ским рекомендациям РГА и РОПИП по диагностике и лечению холестаза, при недостаточной эффективности монотерапии целесообразно добавить к УДХК S-аденозил-L-метионин (уровень доказательности I; уровень надежности рекомендаций B1). Стоит отметить, что так как АМ зарегистрирован в США как пищевая добавка, категория использования при беременности (FDA) неизвестна. Ранее была показана эффективность применения АМ на моделях холестаза, индуцированного эстрогенами у крыс, что давало предпосылки для проведения исследований у человека. В начальных неконтролируемых исследованиях 18 женщинам с ВХБ в течение 20 дней вводили АМ 800 мг в сутки внутривенно капельно. Лечение привело к клиническому и биохимическому улучшению. Полученные результаты можно объяснить парентеральным введением препарата, ведь биодоступность АМ при пероральном приеме чрезвычайно низка и составляет 5%. Тем не менее, в последующих исследованиях, включая небольшое контролируемое исследование у 18 пациенток, эти результаты воспроизвести не удалось. В РКИ, при сравнении АМ и УДХК, было выявлено, что оба препарата снижали зуд, в то время как УДХК значительно более эффективно улучшал биохимические маркеры холестаза (снижал концентрацию желчных кислот, билирубина, ЩФ). В последнем метаанализе было показано, что УДХК значительно эффективнее АМ при снижении зуда, уровня сывороточных ЖК и АЛТ у пациенток с ВХБ.

**Холестирамин<sup>1</sup>.** Использование холестирамина (от 8 до 16 г/сут.) снижает всасывание солей желчных кислот в кишечнике, тем самым усиливая их выделение с калом. Категория использования при беременности по классификации FDA у холестирамина – С (адекватные исследования на животных или людях не проводились; или отмечено неблагоприятное влияние на плод при испытаниях на животных, но данные исследования на людях не доступны). Хотя

---

<sup>1</sup> В РФ не зарегистрирован

исследований по применению данного препарата у пациенток в ВХБ с высоким методологическим качеством нет, традиционно рекомендуется начинать лечение с низкой дозы и постепенно ее увеличивать. Тем не менее, стоит отметить, что применение препарата в высоких дозах может индуцировать стеаторею и усиливать дефицит жирорастворимых витаминов. В этом контексте наиболее прогностически значимым является дефицит витамина К (в силу увеличения риска послеродовых кровотечений).

**Гидроксизин.** Гидроксизин (от 25 до 50 мг/сут.) снижает интенсивность зуда у пациенток с ВХБ, однако применение антигистаминных препаратов может приводить к развитию респираторных нарушений у новорожденных, особенно в случае их недоношенности. Помимо этого, препарат оказывает выраженное снотворное действие, что ограничивает его клиническое применение. Категория использования при беременности (FDA) – С.

**Фенобарбитал.** Применение фенобарбитала (100 мг/сут.) при ВХБ снижает интенсивность кожного зуда у 50% пациенток, однако не оказывает влияния на лабораторные показатели. Категория использования при беременности (FDA) – D (фетальный риск существует, но в определенных ситуациях преимущества могут перевесить риск (например, опасные для жизни расстройства, серьезные нарушения, при которых более безопасные препараты не могут использоваться или неэффективны)).

**Дексаметазон.** По результатам небольших исследований прием дексаметазона (12 мг – 4 раза в сутки с последующим снижением дозы) при ВХБ не оказывал существенного эффекта на течение заболевания, однако был ассоциирован с серьезными побочными эффектами, ввиду чего в настоящее время его применение при ВХБ не рекомендуется. Категория использования при беременности (FDA) – С.



Таблица 4.

**Фармакотерапия ВХБ: сравнительная характеристика**

Препарат	Категория использования при беременности (FDA)	Доказательная база
УДХК	<i>B</i>	Более 10 РКИ, несколько метаанализов
АМ	<i>Нет</i>	Единичные РКИ
Холестирамин	<i>C</i>	Эмпирический подход, т.к. исследований высокого методологического качества нет
Гидроксизин	<i>C</i>	Эмпирический подход, т.к. исследований высокого методологического качества нет
Фенобарбитал	<i>D</i>	Эмпирический подход, т.к. исследований высокого методологического качества нет
Дексаметазон	<i>C</i>	Единичные РКИ

**Прогноз**

Как уже говорилось выше, клиническое значение ВХБ заключается в потенциальном риске для плода (спонтанные или ятрогенные преждевременные роды, асфиксия во время родов, внутриутробная смертность), что обуславливает чрезвычайную актуальность своевременной диагностики и адекватной медикаментозной коррекции данного состояния. В ранних литературных данных указывалось, что у пациенток с ВХБ риск внутриутробной смерти плода в 3-5 раз выше, чем у лиц без этой патологии. Тем не менее, последний крупный обзор данного вопроса продемонстрировал – уровень перинатальной смертности сопоставим с таковым среди общей популяции.

В целом в исследованиях, проведенных к настоящему времени, частота осложнений со стороны плода при ВХБ варьирует от 19,2 до 64,1% (табл. 5). Вероятность осложнений существенно возрастает при раннем начале ВХБ (до 33 недели беременности) и значительном повышении уровня ЖК > 40 мкмоль/л.

С точки зрения прогноза для матери, ВХБ характеризуется спонтанным разрешением всех симптомов в течение 4-6 недель после родов. Тем не менее, по-

пуляционное когортное исследование, проведенное в Швеции, показало, что у пациенток с ВХБ достоверно в последствии чаще выявляются злокачественные новообразования печени (ОР 3,61; 95% ДИ: 1,68-7,77) и билиарной системы (ОР 2,62; 95% ДИ: 1,26-5,46), а также патологии сердечно-сосудистой системы (ОР 1,12; 95% ДИ: 1,06-1,19).

Таблица 5.

**Факторы риска и частота осложнений для плода у пациенток с ВХБ**

Исследование	Количество пациенток	Страна	Частота осложнений	Фактор риска
Glantz, 2004	640	Швеция	25%	Уровень ЖК (>40 mmol/L)
Oztek, 2009	187	Турция	19,2%	Уровень ЖК (>40 mmol/L)
Rook, 2012	101	США	33%	Нет
Hu, 2014	100	Китай	43%	Сопутствующий гепатит В
Jin, 2015	371	Китай	23,5%	Ранний дебют ВХБ
Brouwers, 2015	215	Нидерланды	64,1%	Уровень ЖК (>100 mmol/L)

**Клинические примеры**

**Наблюдение 1.** Беременная Ольга, 29 лет. Наблюдается по поводу второй беременности. Первая беременность в 2013 году протекала без особенностей, окончилась экстренными оперативными родами живой доношенной девочкой 2890 г, 8/9 по шкале Апгар. Соматически не отягощена. Вес до беременности 48,3 кг, в настоящее время 56 кг.

Беременность протекала без осложнений. Анализы крови и мочи, биохимический анализ крови в сроке беременности 12-13 недель в пределах нормальных значений.

Обратилась в сроке 28 недель с жалобами на выраженный зуд и чувство жжения по всему телу, ни с чем не связанные, присутствующие днем и ночью, нарушающие сон. Отмечает усиление зуда при использовании теплого душа.

При осмотре кожные покровы обычной окраски, чистые, со следами расчесов в области задней поверхности плеч и живота. Соматический статус без особенностей.

При УЗ-исследовании фетометрия плода соответствует сроку беременности.

Даны рекомендации использовать увлажняющие кожу косметические средства с ментолом. Назначен цетиризин с целью купирования зуда в дозе 5 мг в сутки.

### **Выполнено обследование**

- Общий анализ крови: Нв 111 г/л, эритроциты –  $3,5 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты –  $8,7 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты –  $209 \times 10^9$ /л, СОЭ – 7 мм/час
- Билирубин прямой 1,8 мкмоль/л
- Билирубин общий 3 мкмоль/л
- Общий белок 59,4 г/л
- АлТ 48 ЕД/л
- АсТ 56 ЕД/л
- АЧТВ 27,3 сек.
- Протромбин 126,4%
- Фибриноген 3,5 г/л
- Рекомендовано выполнить анализ крови на желчные кислоты
- Желчные кислоты 8,7 мкмоль/л

Прием цетиризина принес облегчение, зуд стал менее выраженным. При повторном осмотре отмечается появление бледно-розовой уртикарной сыпи. На основании клинических проявлений, жалоб, отсутствия изменений в анализах крови установлен диагноз – острая крапивница неуточненная. Рекомендовано продолжить прием цетиризина в дозе 10 мг в сутки 7 дней. К 5-му дню приема препарата зуд купирован, самочувствие резко улучшилось.

Данный пример демонстрирует, что симптомы острого зуда при беременности нуждаются в проведении дифференциальной диагностики причин как дерматологического, так и системного зуда.

К дерматологическим причинам зуда относят ксероз, атопический и контактные дерматиты, крапивницу, дерматофитию, плоский лишай, псориаз, чесотку, педикулез, буллезный пемфингоид и аллергию. Системными причинами зуда могут быть уремия (при заболеваниях почек), холестаза, паранеопластический процесс, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, заболевания соединительной ткани, медикаментозный зуд, неврологические расстройства, психогенный, сенильный зуд и зуд беременных. Благодаря регулярному наблюдению и обследованию беременных (согласно приказу № 572 МЗ РФ) большинство из этих причин сразу исключаются из дифференциального поиска. Из оставшихся причин зуда наиболее часто встречаются атопический и контактный дерматиты, аллергическая реакция, крапивница и холестаза.

**Наблюдение 2.** Первобеременная Юлия, 29-30 недель. При рутинном визите предъявляет жалобы на чувство тяжести в правом подреберье, небольшой зуд ног, кистей рук, покраснение ладоней.

Вес 69 кг. По органам и системам без особенностей. Соматически не отягощена.

Беременность протекала без осложнений. Анализы крови и мочи, биохимический анализ крови в сроке беременности 12-13 недель в пределах нормальных значений. В анамнезе в детстве перенесла гепатит А.

#### **Выполнено обследование**

- Общий анализ крови: Нв 110 г/л, эритроциты – 3,64, лейкоциты – 7,5, тромбоциты – 247, СОЭ – 19 мм/час
- Билирубин прямой 1,9 мкмоль/л
- Билирубин общий 4,6 мкмоль/л
- Общий белок 63 г/л
- АЛТ 96 ЕД/л
- АСТ 46,8 ЕД/л
- АЧТВ 24 сек.
- Протромбин 111%
- Фибриноген 4,1 г/л
- Глюкоза 4,33 ммоль/л

- Желчные кислоты 11,7 мкмоль/л
- Выполнено УЗИ печени и желчного пузыря – данных за ЖКБ не получено

На основании наличия зуда у беременной женщины, незначительного повышения концентрации желчных кислот, повышения трансаминаз – установлен диагноз внутripеченочного холестаза беременных. Назначен препарат УДХК в дозе 250 мг 3 раза в день.

Через 5 дней применения пациентка отметила улучшение самочувствия – приступы ночного зуда оставались, но стали менее выраженными.

Рекомендовано продолжить прием препарата в той же дозе до родов, обильное питье, использование увлажняющих кожу косметических средств с ментолом.

Обращает на себя внимание, что в данном наблюдении клиника внутripеченочного холестаза была невыраженной, пациентка пришла на очередной визит к акушеру-гинекологу, а не в срочном порядке. В дифференциальный диагноз в данном случае включался также острый гепатоз беременных и HELLP-синдром. Назначение лекарственной терапии, несмотря на невыраженные жалобы и в целом небольшие изменения в анализах крови, оправдано, так как при внутripеченочном холестазе повышается риск преждевременных родов. Использование препаратов УДХК является безопасным при беременности и разрешено во II и III триместрах. Расчетная начальная доза препарата – 10-20 мг/кг в сутки, при неэффективности возможно повышение дозы до 25 мг/кг. В случае выраженного прогрессирования клинических симптомов возможно обсуждение досрочного родоразрешения.

## HELLP-синдром

### Дефиниция

HELLP-синдром (Hemolysis — гемолиз, свободный гемоглобин в сыворотке и моче, Elevated

Liver enzymes — повышение уровня АСТ, АЛТ, Low Platelets – тромбоцитопения) – это редкое и потенциально смертельное осложнение у беременных, которое характеризуется гемолизом, повышением уровня печеночных ферментов и тромбоцитопенией.

Выделяют полный HELLP-синдром и парциальные его формы: при отсутствии гемолитической анемии развившийся симптомокомплекс обозначают как ELLP-синдром, а при отсутствии или незначительной выраженности тромбоцитопении – HEL-синдром.

Для формулировки диагноза HELLP-синдром в клинической практике используется следующий код МКБ-10: O14.2 «HELLP-синдром» (подраздел O14 «Преэклампсия»).

### **Эпидемиология и факторы риска**

HELLP-синдром развивается у 0,1-1,0% всех беременных женщин. Среди женщин с тяжелой преэклампсией/эклампсией от 1 до 2% имеют микроангиопатический гемолиз и, таким образом, можно считать, что они имеют HELLP-синдром.

HELLP-синдром может возникнуть как во время беременности – в III триместре (27-37 недель гестации), так и после родов (наиболее часто в течение 48 часов).

Общепризнанными факторами риска HELLP-синдрома считаются наследственная отягощенность (преэклампсия или HELLP-синдром у матери), возраст беременной старше 25 лет и европеоидная раса. Есть исследования, которые доказывают наследование синдрома как по аутосомно-рецессивному, так и по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью. Ряд различных материнских генетических комбинаций ассоциированы с повышенным риском развития HELLP-синдрома. Описана генетическая предрасположенность на основании изучения семейного анамнеза и возможное повторное развитие HELLP-синдрома при следующей беременности. 178 генов связывают с развитием преэклампсии и HELLP-синдрома, но при этом генетические варианты предрасположенности к HELLP-синдрому не имеют клинического значения.

В отличие от преэклампсии, первая беременность не является фактором риска HELLP-синдрома, половина или большая часть случаев HELLP-синдрома наблюдается у повторнобеременных женщин.

### **Этиология и патогенез**

Патогенез HELLP-синдрома изучен недостаточно. На основании того, что 15-20% пациенток с HELLP-синдромом не имеют предшествующего повышения АД или протеинурии, часть исследователей считает его отдельной от преэклампсии нозологией.

Большая часть случаев HELLP-синдрома может быть связана с тромботической микроангиопатией, вызванной нарушением регуляции комплемента, которую можно лечить без досрочного родоразрешения.

Salmon J.E. и соавт. предложили использовать при HELLP-синдроме экулизумаб – целевой ингибитор белка C5 комплемента. Они основывались на гипотезе, что тяжелая преэклампсия/HELLP-синдром является системным воспалительным расстройством, а каскад комплемента является ключевым медиатором, и наблюдении, что женщины с мутациями в комплементарных регуляторных белках, по-видимому, подвержены повышенному риску тяжелой преэклампсии. Они описали заметное клиническое улучшение, характеризующееся полной нормализацией лабораторных показателей в течение 16 дней с регрессией HELLP-синдрома при использовании экулизумаба.

По-видимому, менее чем у 2% пациентов с HELLP-синдромом основная этиология связана с дефицитом длинной цепи 3-гидроксиацил-CoA-дегидрогеназы (LCHAD) у плода. В одной серии случаев у всех шести беременностей с фетальным дефицитом LCHAD развилось тяжелое заболевание печени у матери (HELLP-синдром или острая жировая дистрофия печени). Эти осложнения, вероятно, не были случайны и вряд ли были связаны с материнской гетерозиготностью по LCHAD, поскольку 3 другие беременности без фетального дефицита LCHAD у этих женщин протекали без осложнений. В другой серии случаев, когда у 19 плодов был дефицит LCHAD, у 15 матерей

(79%) также развилась острая жировая дистрофия печени или HELLP-синдром во время беременности. Хотя эти данные дают представление о патогенезе HELLP-синдрома, оценка генетических вариантов, связанных с дефицитом LCHAD, не играет роли в клиническом ведении женщин с HELLP-синдромом.

Главные патофизиологические процессы при HELLP-синдроме – это микроангиопатия и активация внутрисосудистой коагуляции. Гистология печени может показать микрососудистое отложение фибрина, нейтрофильный инфильтрат, жировую инфильтрацию, лобулярный некроз и перипортальное кровоизлияние. Микрососудистая дисфункция возможна и в почках, что может привести к ишемическому инсульту почки и острой почечной недостаточности.

### **Клиническая картина**

Симптомы HELLP-синдрома обычно появляются между 28 и 36 неделями беременности, но также возможно начало HELLP-синдрома в конце второго триместра или после родов (табл. 6). В большой серии, включающей более 440 беременностей, в 70% случаев HELLP-синдром развился во время беременности, примерно 80% из них – до <37 недель и менее 3% – между 17 и 20 неделями. В 30% случаев послеродового развития HELLP-синдрома большинство диагностированы в течение 48 часов после родов, редко в течение 7 дней; 80% женщин имели признаки преэклампсии. Почему в некоторых случаях HELLP и преэклампсия развиваются в послеродовом периоде, неизвестно, так как обычно родоразрешение и удаление плаценты завершает течение HELLP-синдрома у абсолютного большинства пациенток.

Проявления HELLP-синдрома развиваются стремительно. Боль в животе или колики являются наиболее распространенным симптомом и присутствуют у большинства пациенток. Боль может быть локализована в мезогастрии, правом верхнем квадранте живота или в эпигастрии. При пальпации отмечается напряженность передней стенки живота в этих отделах. Тошнота, рвота и общее недомогание у этих па-  
30



циенток могут быть ошибочно приняты за неспецифическое вирусное заболевание или вирусный гепатит, особенно при повышении уровней аспарат- или аминотрансфераз и лактатдегидрогеназы в сыворотке. Головная боль, потемнение в глазах, желтуха и асцит как симптомы встречаются реже.

Артериальная гипертензия (АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст.) и протеинурия встречаются приблизительно в 85% случаев, но важно отметить, что у некоторых женщин с тяжелым HELLP-синдромом один или оба признака могут отсутствовать.

У матери HELLP-синдром может осложниться ДВС-синдромом (диссеминированным внутрисосудистым свертыванием), отслойкой плаценты, острым повреждением почек, отеком легких, субкапсулярной или внутривисцеральной гематомой печени и отслоением сетчатки глаз.

Нетипичными являются проявления тромбоцитопении – кровотечение из слизистых, гематурия, петехиальные кровоизлияния и экхимозы.

Таблица 6.

#### Клинические проявления и материнские осложнения при HELLP-синдроме

Симптомы	Процент пораженных
Абдоминальная боль (в правом верхнем квадранте, в эпигастрии)	65%
Тошнота и рвота	36%
Головная боль	31%
Кровотечение	9%
Желтуха	5%
Параметры лабораторных значений	Медиана (диапазон)
Уровень сывороточного АСТ (<40 Ед/л)	249 (70-633)
Сывороточный билирубин (<1 мг/дл)	1,5 (0,5-25)
Уровень тромбоцитов (>125x10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup> )	57 (7-99)
Материнские осложнения	Процент пораженных
ДВС-синдром	21%
Отслойка плаценты	16%
Острое повреждение почек	8%
Субкапсулярная печеночная гематома	1%
Смерть	1%

## Диагностика

Диагноз HELLP-синдрома основан на оценке клинических проявлений и особенностей заболевания в момент манифестации, так как не существует специфических диагностических тестов для выявления данного синдрома.

Всем беременным женщинам с характерными симптомами HELLP-синдрома (например, боли в правом верхнем квадранте / боль в средней части живота, тошнота, рвота, общее недомогание) и/или появившейся артериальной гипертензии во второй половине беременности или после родов необходимо провести лабораторные тесты, которые подтвердят или исключат диагноз HELLP-синдрома. Поскольку боль может предшествовать изменениям в лабораторных исследованиях, необходимо проведение повторных анализов в динамике через четыре-шесть часов.

Лабораторное обследование должно включать:

- общий анализ крови;
- периферический мазок крови;
- аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, билирубин;
- креатинин.

У пациентов с лабораторными признаками нарушений функций печени рекомендовано также исследование уровней гаптоглобина и лактатдегидрогеназы и исследования коагулограммы (фибриноген, время протромбина, время частичной активации тромбопластина).

Диагноз HELLP-синдрома основывается на наличии всех лабораторных признаков его названия: гемолиз с микроангиопатией (определение в мазке крови фрагментированных эритроцитов, т.е. шистоцитов), повышенные ферменты печени и низкий уровень тромбоцитов – у беременных или рожениц. Тромбоцитопения – обязательное условие для диагноза HELLP-синдрома.

Гемолиз у данных пациенток выражен несильно. Фрагментированные красные клетки крови (ши-

стоциты) видны на мазках, также отмечается повышенный уровень ЛДГ. Уровень сывороточных аминотрансфераз также повышен, иногда в минимальных количествах, иногда более чем на 1000 ед/л, сочетающийся с лабораторными признаками холестаза. Уровень сывороточного билирубина часто может быть немного увеличен, в сочетании с признаками гемолиза. Важно отметить, что ни уровень сывороточных аминотрансфераз, ни количество тромбоцитов не являются прогностическим фактором у женщин с HELLP-синдромом.

Считается, что беременные или роженицы, которые имеют некоторые типичные лабораторные отклонения, но не отвечают всем лабораторным критериям, описанным ниже, имеют частичный (парциальный) HELLP-синдром. Состояние этих пациенток может прогрессировать, и через какое-то время лабораторные изменения будут полностью соответствовать HELLP-синдрому.

Существует две основные классификации HELLP-синдрома, построенных на лабораторных показателях: Теннессийская и Миссисипийская трехклассовая классификация. Однако экспертного консенсуса относительно диагностических критериев в настоящее время нет.

### **Теннессийская классификация**

**Гемолиз**, подтвержденный как минимум тремя признаками:

1. наличием в мазке крови шистоцитов;
2. увеличением сывороточного билирубина  $\geq 1,2$  мг/дл (20,52 мкмоль/л);
3. низким уровнем сывороточного гаптоглобина ( $\leq 25$  мг/дл) или лактатдегидрогеназы (ЛДГ)  $\geq 2$  раз выше верхнего уровня нормы (по нормативным данным лаборатории).

**Тяжелая анемия**, не связанная с кровопотерей.

**Повышенные ферменты печени:** аспартат-аминотрансфераза (АсТ) или аланинаминотрансфераза (АлТ)  $\geq 2$  раз выше верхнего уровня нормы (по нормативным данным лаборатории).

**Низкое содержание тромбоцитов:** <100 000 клеток/мкл.

Критерий увеличения ферментов печени как двукратного превышения нормативных значений выбран для исключения проблем, связанных с использованием разного оборудования в разных лабораториях.

Важно отметить, что повышенный уровень ЛДГ является неспецифическим маркером, который может быть связан с тяжелым гемолизом, острым гепатоцеллюлярным повреждением или и тем, и другим. Общий билирубин увеличивается в результате увеличения непрямой (неконъюгированной) фракции при гемолизе. Уровень гаптоглобина является специфическим маркером гемолиза: 25 мг/дл обеспечивает лучший диагностический разрыв между гемолитическими и негемолитическими нарушениями. Тяжелую анемию при беременности определяют при уровне гемоглобина менее 80-100 г/л, в зависимости от триместра.

Неполный HELLP-синдром определяется наличием только 1 или 2 вышеуказанных критериев. Парциальные формы HELLP-синдрома: при отсутствии гемолитической анемии развившийся симптомокомплекс обозначают как ELLP-синдром, а при отсутствии или незначительной выраженности тромбоцитопении – HEL-синдром.

Американский колледж акушеров и гинекологов предлагает следующие диагностические критерии:

- ЛДГ  $\geq 600$  МЕ/л;
- АсТ и АлТ поднялись более чем в два раза по сравнению с верхней границей нормы;
- Количество тромбоцитов <100 000 клеток/мкл.

### **Миссисипийская трехклассовая классификация**

АСТ >70 Ед/л и ЛДГ >600 Ед/л

- Класс I: самый низкий уровень тромбоцитов <50x10<sup>9</sup>/л
- Класс II: самый низкий уровень тромбоцитов 50-100x10<sup>9</sup>/л

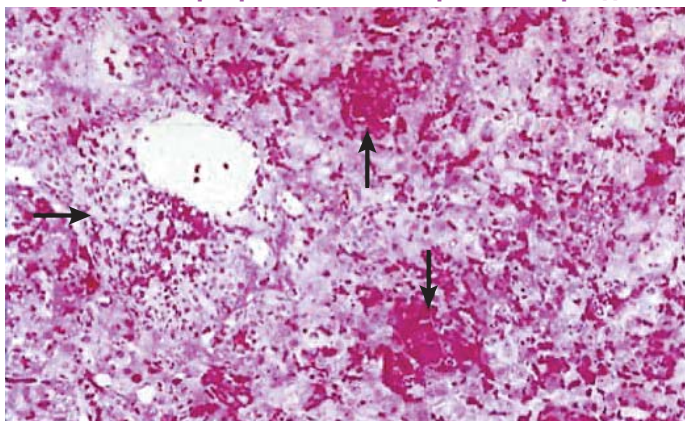
- Класс III: самый низкий уровень тромбоцитов  $100-150 \times 10^9/\text{л}$

Методы визуализации печени не обязательны для диагностики HELLP-синдрома.

Выполнение биопсии печени у таких пациенток не проводится. Образцы биопсии печени у пациенток с HELLP-синдромом демонстрируют перипортальные кровоизлияния, интрасинусоидальные отложения фибрина и неравномерные участки некроза печени с легким реактивным гепатитом (рис. 4). Печеночный стеатоз гистологически проявляется незначительно и не имеет вид обширного периферического микровезикулярного скопления жира, как у пациенток с ОЖГБ. Существует небольшая или минимальная связь между тяжестью изменений при биопсии печени и лабораторными отклонениями у пациенток с HELLP-синдромом.

*Рисунок 4.*

**Гистопатология HELLP-синдрома. Портальная триада слева на картинке (горизонтальная стрелка указывает на междольковый желчный канал в портальной триаде), окруженная участками кровоизлияний (вертикальные стрелки) и отложениями фибрина (слева от портальной триады)**



Таким образом, незначительная тромбоцитопения и небольшое повышение уровня сывороточных аминотрансфераз необязательно свидетельствуют о повреждении печени.

## **Дифференциальный диагноз HELLP-синдрома**

В самом общем варианте дифференциальный диагноз HELLP-синдрома выглядит следующим образом:

- 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;
- синдром Бадда–Киари.

Наиболее важно проводить дифференциальную диагностику HELLP-синдрома с четырьмя заболеваниями:

- острой жировой дистрофии печени во время беременности;
- тромботической тромбоцитопенической пурпурой;
- связанный с беременностью гемолитико-уремический синдром;
- системной красной волчанкой.

А также важно понимать, что существует частичное совпадение симптомов HELLP-синдрома с тяжелой формой преэклампсии.

При HELLP-синдроме отмечаются ангиопатия и дисфункция печени, а цифры артериальной гипертензии не сильно коррелируют с уровнем ангиопатии и дисфункции печени. Напротив, большинство

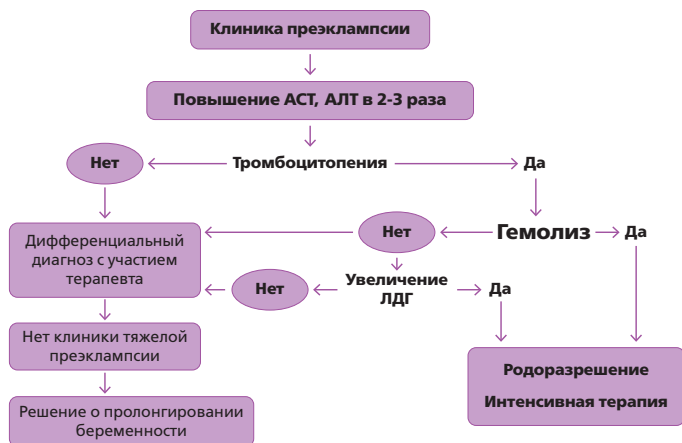
случаев тяжелой преэклампсии имеют тяжелую артериальную гипертензию; тромбоцитопения и дисфункция печени присутствуют, но не так выражены, как при HELLP-синдроме. Однако клинические и гистологические особенности настолько схожи, что установить правильный диагноз может быть невозможно, кроме того, HELLP-синдром может протекать параллельно с этими заболеваниями.

## Лечение

Первоначальные этапы лечения заключаются в оценке состояния матери, стабилизации нестабильных женщин и оценке состояния плода (рис. 5). Из-за вероятности серьезных осложнений со стороны матери, которые могут развиваться молниеносно, женщин с подозрением на HELLP-синдром следует госпитализировать в центр третьего уровня – перинатальный центр.

Рисунок 5.

### Алгоритм диагностики и лечебной тактики при HELLP-синдроме



Женщины с тяжелой артериальной гипертензией должны своевременно получить антигипертензивную терапию в соответствии с принципами антигипертензивной терапии при преэклампсии.

Сильная боль в правом верхнем квадранте/эпигастрии у беременной может свидетельствовать об осложнении – начале печеночного кровотечения или быть проявлением отека печени, предвещающим разрыв печени. Боль может быть связана с гипотонией и тахикардией; боль в плече, спине или шее; одышка или боль при вдохе; тошнота/рвота; и/или вздутие живота, нетипичное для беременности. У пациенток с HELLP-синдромом и жалобами на сильную боль в животе в правом верхнем квадранте, а также на боль в плече, боль в шее или повторные эпизоды падения артериального давления, у 45% выявляют патологию печени, чаще всего субкапсулярную гематому и внутривенное кровоизлияние. Однако в общей группе пациентов с HELLP-синдромом частота возникновения субкапсулярной гематомы значительно ниже – от 0,9 до 1,6%.

При внутривенном кровотечении аминотрансферазы обычно повышены умеренно или значительно – до 4000-5000 МЕ/л. Поскольку корреляция между значениями лабораторных изменений и печеночной гистологией является слабой, беременным женщинам с выраженными симптомами жалоб следует срочно назначить соответствующее исследование с целью визуализации печеночного кровотечения, даже если ферменты печени повышены менее чем в 2 раза.

Ультразвуковое исследование печени на предмет подкапсулярного разрыва печени является доступным и простым исследованием. При необходимости возможно обсуждение назначения компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), если это необходимо. Визуализация с использованием КТ или МРТ более надежна, чем УЗИ, для выявления гематомы и разрыва печени, но не так легко доступна и требует больше времени, к тому же использование КТ связано с лучевой нагрузкой не только на мать, но и на плод.

Разрыв гематомы печени является опасным для жизни осложнением как для матери, так и для плода



и требует неотложной медицинской помощи. Лечение гематомы заключается в покое и переливании плазмы и компонентов крови по мере необходимости. Оперативное родоразрешение возможно и показано после гемодинамической стабилизации пациентки, коррекции коагулопатии и анемии. При оперативном лечении прогрессирующей гематомы или ее разрыва необходимо участие гепатобилиарного хирурга, который проведет остановку кровотечения, перевязку печеночной артерии и/или резекцию пораженных участков печени и дренирование брюшной полости. Также возможно обсуждение чрескожной эмболизации печеночных артерий при условии гемодинамической стабильности пациентки.

Повторную ультразвуковую оценку печени проводят через 48 часов после родов, затем через одну неделю и через шесть недель после родов. Для полного разрешения гематомы печени могут потребоваться месяцы.

Главным в лечении HELLP-синдрома является родоразрешение после стабилизации состояния пациентки.

Эксперты сходятся во мнении, что показано быстрое родоразрешение для любой ситуации:

- беременность  $\geq 34$  недель или ниже предела жизнеспособности (для РФ менее 23 недель гестации);
- гибель плода;
- отслойка плаценты.

Согласно Клиническим рекомендациям «Неотложная помощь при преэклампсии и ее осложнениях (эклампсия, HELLP-синдром)» (Куликов А.В., Шифман Е.М., Беломестнов С.Р., Левит А.Л.), у беременной женщины с клиникой преэклампсии любой степени тяжести ухудшение состояния определяет показания к экстренному родоразрешению. При наличии кровотечения из родовых путей, подозрении на отслойку плаценты показано экстренное родоразрешение (в течение минут).

Срочное (часы) родоразрешение показано в случаях снижения количества тромбоцитов до менее

100x10<sup>9</sup>/л и дальнейшее его снижение – прогрессирующее ухудшение функции печени и/или почек, постоянная головная боль и зрительные проявления, постоянная эпигастральная боль, тошнота или рвота, эклампсия, артериальная гипертензия, не поддающаяся коррекции.

Во всех случаях, за исключением экстренных показаний, требуется предродовая (предоперационная) подготовка в течение 2-6-24 часов на основе базовой терапии преэклампсии. Любое ухудшение состояния (появление головной боли, тошнота, рвота, носовое кровотечение, нестабильная артериальная гипертензия, появление эритроцитов в анализе мочи, тромбоцитопения, повышение АЛТ и т.д.) на фоне проводимой терапии является показанием для немедленного родоразрешения.

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

Только своевременное родоразрешение может предотвратить прогрессирование HELLP-синдрома, но его развитие возможно и в ближайшем послеродовом периоде. Как правило, манифестация клинической картины (гемолиз, печеночная недостаточность, тромбоцитопения) происходит уже в первые часы после родоразрешения и необходима готовность к резкому ухудшению состояния пациенток непосредственно после родоразрешения. Течение послеродового периода у данного контингента женщин зачастую более тяжелое, с наличием олигурии и медленным восстановлением биохимических параметров.

Применение кортикостероидов не предотвращает развитие и прогрессирование HELLP-синдрома, но может повлиять на степень тромбоцитопении и подготовку легких плода. Препараты назначают при количестве тромбоцитов менее 50<sup>9</sup>/л: бетаметазон: 12 мг через 24 ч, дексаметазон: 6 мг через 12 ч, или большой дозы дексаметазона – 10 мг через 12 ч.

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. В зависимости от клинической картины возможно несколько вариантов подобного лечения.

При сохраненном диурезе (более 0,5 мл/кг/ч).

При выраженном метаболическом ацидозе при рН менее 7,2 начинают введение 4% гидрокарбоната натрия 100-200 мл для предотвращения образования солянокислого гематина в просвете канальцев почек.

Внутривенное введение сбалансированных кристаллоидов из расчета 60-80 мл/кг массы тела со скоростью введения до 1000 мл/ч. Параллельно проводят стимуляцию диуреза салуретиками – фуросемид 20-40 мг дробно внутривенно для поддержания темпа диуреза до 150-200 мл/ч. Индикатором эффективности проводимой терапии является снижение уровня свободного гемоглобина в крови и моче. На фоне объемной инфузионной терапии может ухудшаться течение преэклампсии, но эта тактика позволит избежать формирования острого канальцевого некроза и острой почечной недостаточности.

При олиго- или анурии необходимо отменить магния сульфат и ограничить объем вводимой жидкости (только для коррекции видимых потерь) вплоть до полной отмены и начинать проведение почечной заместительной терапии (гемофильтрация, гемодиализ) при подтверждении почечной недостаточности, а именно:

- темп диуреза менее 0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч после начала инфузионной терапии, стабилизации АД и стимуляции диуреза 100 мг фуросемида;
- нарастание уровня креатинина сыворотки в 1,5 раза, либо: снижение клубочковой фильтрации >25%, либо: развитие почечной дисфункции и недостаточности стадии «I» или «F» по классификации RIFLE или 2-3 стадии по классификации AKIN.

Коагулопатия при HELLP-синдроме складывается из двух основных механизмов: тромбоцитопении и нарушения продукции факторов свертывания в печени, что в итоге приводит к развитию коагулопатического кровотечения, а с другой стороны – ДВС-синдрома с микротромбообразованием и прогрессированием некрозов в печени, почках и т.д. Это определяет использование всего комплекса гемостатической терапии у пациенток с HELLP-синдромом. При количестве тромбоцитов менее 50 000 в мкл перед родоразрешением показана трансфузия тромбоцитарной массы из расчета 1 доза на 10 кг м.т. или тромбоконцентрата 1-2 дозы.

Дефицит плазменных факторов вследствие печеночной недостаточности (МНО более 1,5, удлинение АЧТВ в 1,5 и более раза от нормы, фибриноген менее 1,0 г/л, гипокоагуляция на ТЭГ) восполняется свежзамороженной плазмой 15-30 мл/кг, концентратом протромбинового комплекса. При развитии коагулопатического кровотечения показано применение фактора VIIa.

Снижение уровня фибриногена менее 1,0 г/л является показанием для применения криопреципитата (1 доза на 10 кг м.т.). Безопасный уровень фибриногена, которого следует достигать – более 2,0 г/л.

Отдельно стоит отметить, что нет никаких доказательств того, что какая-либо терапия предотвращает рецидивирующий HELLP-синдром. Если рассматривать HELLP-синдром как форму тяжелой преэклампсии, то оправдано назначение низких доз аспирина в будущих беременностях для снижения риска преэклампсии.

## **Прогноз**

Несмотря на в целом благополучный исход большинства случаев HELLP-синдрома, у матерей возможны серьезные осложнения. В серии из 437 женщин с HELLP-синдромом в учреждении 3-го уровня наблюдались следующие осложнения:

- кровотечение – 55%, потребовавшее переливание компонентов крови или плазмы; 2% – лапаротомия при обширном внутрибрюшном кровотечении
- синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) – 21%
- отслойка плаценты – 16%
- острая почечная недостаточность – 8%
- отек легких – 6%
- подкапсулярная гематома печени (или разрыв печени) – 1%
- отслоение сетчатки – 1%
- смерть – 1%

Многие из этих осложнений являются взаимозависимыми (например, отслойка плаценты является распространенной акушерской этиологией ДВС-синдрома, которая, в свою очередь, может вызвать острое повреждение почек, приводящее нередко к отеку легких).

Дополнительные возможные осложнения включают респираторный дистресс-синдром взрослых, сепсис, инсульт, кровоизлияние в мозг и отек, а также инфаркт печени (у пациентов с антифосфолипидным синдромом). У женщин с тромбоцитопенией часто встречаются инфекционные осложнения, связанные с кровотечением и гематомами.

Риск серьезных осложнений для матери коррелирует с выраженностью и тяжестью материнских симптомов и лабораторных отклонений. В отчете о четырех пациентах с уровнями аспаратаминотрансферазы >2000 МЕ/л и уровнями лактатдегидрогеназы >3000 МЕ/л у всех был нарушенный психический статус, желтуха, интенсивный гемолиз и крайняя гипертензия; у одного была полиорганная недостаточность; двое умерли.

HELLP-синдром с или без острого повреждения почек не влияет на функцию почек в отсроченном периоде.

В метаанализе 2015 года от 512 женщин с HELLP-синдромом, которые снова забеременели, у 7%

вновь развился HELLP-синдром при последующей беременности. Кроме того, у 18% процентов развилась преэклампсия и у 18% – гестационная гипертензия.

### **Клинический пример**

Беременная Маргарита, 30 лет. Беременность 1-я, срок 32 недели. Поступила в экстренном порядке в стационар, направлена из женской консультации в связи с повышением АД до 165/100 мм рт. ст. на приеме.

Жалобы на слабость, сонливость, вялость, повышение АД периодически до 160 мм рт. ст. Шевеления плода ощущает хорошо. При осмотре обращает на себя внимание пастозность голеней и кистей рук. Живот увеличен в размерах за счет беременной матки, шевеления плода активные, ощущает хорошо.

В анализах крови: Нв – 100 г/л, эритроциты –  $3,0 \times 10^{12}$ , лейкоциты –  $8 \times 10^9$ , тромбоциты –  $110 \times 10^9$ .

Биохимический анализ крови: общий белок – 61,5 г/л, мочевины – 2,9 ммоль/л, креатинин – 69 мкмоль/л, билирубин – 5 мкмоль/л, в том числе прямой – 3 мкмоль/л, АсТ – 45 ЕД/л, АлТ – 55 ЕД/л.

Коагулограмма: АЧТВ – 34,7 сек., тромбиновое время продленное – 22 сек., МНО – 0,86, ПТИ – 126%, фибриноген А – 3,6 г/л.

В анализах мочи в ЖК – протеинурия в разовой порции мочи до 0,5 г.

Фетометрия соответствует сроку беременности.

Диагноз: беременность 32 недели, головное предлежание. Преэклампсия. Анемия беременных средней степени тяжести.

Пациентка госпитализирована в отделение интенсивной терапии, начата гипотензивная терапия (метилдопа 250 мг 4-5 раз в сутки), инфузионная терапия, назначены кортикостероиды для профилактики дистресса плода – дексаметазон 12 мг, низкомолекулярные гепарины.

Несмотря на проводимую терапию, стабилизацию АД, состояние пациентки ухудшалось. Через 6 часов у пациентки появились жалобы на постоянные слабые боли в правом подреберье, постоянную тошноту, однократно рвоту.

При осмотре: температура – 36,2°C, частота дыхательных движений – 17 в мин., ЧСС – 68 в мин., АД – 145/85-90 мм рт. ст., при пальпации – болезненность по краю реберной дуги в области печени, живот болезненный в эпигастрии, правой подвздошной области, правом подреберье, увеличен за счет беременной матки. Диурез в норме. Отеки на стоп, пастозность кистей рук. Положительный симптом Пастернацкого справа. Стул самостоятельный.

Шевеления плода активные. Сердцебиение плода четкое ритмичное, до 140 ударов в мин.

Проведено УЗИ органов брюшной полости – печень обычной эхогенности, размеры не увеличены. УЗИ почек – почки обычных размеров и структуры, лоханка справа несколько расширена до 20 мм.

Общий анализ крови: Нв – 105 г/л, эритроциты –  $3,2 \times 10^{12}$ , лейкоциты –  $12 \times 10^9$ , тромбоциты –  $90 \times 10^9$ /л.

Состояние пациентки расценено как тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена преэклампсией с вероятным развитием осложнения в виде HELLP-синдрома.

Учитывая срок беременности – 32-34 недели, проведенную профилактику дистресса-синдрома плода, ухудшение клинико-лабораторных показателей за время наблюдения в ОПИТ (появление новых жалоб – болей в правом подреберье, тошноты и рвоты, анемии, снижение тромбоцитов в динамике), подозрении на HELLP-синдром решено провести досрочное родоразрешение в интересах беременной путем кесарева сечения, извлечен живой недоношенный мальчик 1500 грамм, переведен в отделение реанимации новорожденных.

Состояние роженицы требовало наблюдения в ОРИТ. Через 12 часов после родов выполнено повторное обследование.

Общий анализ крови: Нв – 93 г/л, эритроциты –  $2,6 \times 10^{12}$ , лейкоциты  $15 \times 10^9$ , тромбоциты –  $70 \times 10^9$ /л.

Общий белок – 50,1 г/л, мочевины – 8,0 ммоль/л, креатинин 94 – мкмоль/л, АЛТ – 792 ед/л, АСТ – 1166 ед/л, билирубин общий – 15,5 мкмоль/л, билирубин прямой – 3,0 мкмоль/л.

АЧТВ – 29,4 сек., тромбиновое время – 23,7 сек., протромбиновый индекс – 112%, протромбиновое время – 11,1 сек., МНО – 0,93, фибриноген А – 2,2 г/л, Д-димер – 6086 нг/мл, антитромбин III – 97%, РФМК – 19 мг/100 мл.

В общем анализе мочи белок – 3,0 г/л.

Пациентка находилась в отделении ОРИТ 7 суток, получала симптоматическую терапию, далее переведена в послеродовое отделение. Выписана на 15-е сутки после родов в удовлетворительном состоянии.

В данном клиническом примере обращает на себя внимание стремительность ухудшения состояния беременной, развитие HELLP-синдрома происходит в течение часов, а не суток, а также невозможность получения развернутого биохимического анализа в срочном порядке, поэтому внимательное наблюдение и клинические данные позволили своевременно принять решение о родоразрешении.

## Острая жировая дистрофия печени у беременных

### Дефиниция

Острая жировая дистрофия печени у беременных (ОЖДБ) – это вариант микровезикулярной жировой болезни печени, специфичной для беременности, проявляющейся на последних сроках беременности, иногда протекая по типу фульминантной печеночной недостаточности с быстро нарастающей коагулопатией и энцефалопатией у женщин без заболеваний



печени в анамнезе. Это редкое и потенциально смертельное поражение печени во время беременности, этиология и патогенез которого до конца не изучен.

Для формулировки диагноза ОЖДБ в клинической практике используется следующий код МКБ-10: O26.6 «Острая жировая дистрофия печени беременных».

## **Эпидемиология и факторы риска**

Клинически манифестный ОЖДБ диагностируется примерно в 1 из 6700 случаев в третьем триместре беременности, однако существует и субклиническое течение заболевания, распространенность которого оценить затруднительно. Недавнее проспективное исследование, включившее в себя 1 миллион беременных женщин, проведенное с помощью Британской системы акушерского наблюдения и стандартных диагностических критериев (критерии Суонси), задокументировало лишь 57 случаев ОЖДБ. Заболевание чаще наблюдается у первородящих, при беременности плодом мужского пола (соотношение 2,7:1) и при многоплодной беременности. Примечателен тот факт, что преэклампсия как сопутствующий диагноз встречается от 21 до 64% случаев и также ассоциирована с первородящими, близнецовой беременностью и плодом мужского пола.

Известно, что выживаемость пациенток с ОЖДБ при своевременной диагностике, родах и интенсивной терапии составляет примерно 100%. При этом перинатальная смертность составляет менее 7%. Некоторые авторы отмечают, что запоздалая диагностика заболевания и неправильное ведение пациентки могут привести к гибели матери и плода.

## **Этиология и патогенез**

С современных позиций ОЖДБ представляет собой митохондриальную цитопатию. Аномалия митохондриального  $\beta$ -окисления как причина части случаев ОЖДБ подтверждена. Длинноцепочечная 3-гидроксиацил-коэнзим А-дегидрогеназа (LCHAD) является важнейшей частью митохондриального трифункционального белка. Дефект  $\beta$ -окисления

и дефицит LCHAD за счет мутации одного или обоих аллелей  $\alpha$ -субъединицы трифункционального белка обнаруживаются приблизительно у 20% новорожденных от матерей с ОЖДБ. Вследствие этого генетического дефекта плод накапливает жирные кислоты, токсические метаболиты которых трансплацентарно переходят в кровоток матери. Их отложение в печени беременной фенотипически проявляется как жировой гепатоз. Риск развития ОЖДБ или HELLP-синдрома при беременности плодом, имеющим дефицит LCHAD, составляет 79%. По другим данным, при беременности плодом с дефектом окисления жирных кислот риск поражения печени у матери возрастает в 20 раз. ОЖДБ и HELLP-синдром имеют многофакторную природу и реализуются у предрасположенных к ним женщин, когда концентрация подлежащих экскреции продуктов  $\beta$ -окисления жирных кислот достигает аномально высокого уровня.

Тем не менее не во всех исследованиях была найдена связь между ОЖДБ и дефектами  $\beta$ -окисления, что свидетельствует о том, что в генезе данного заболевания могут быть задействованы другие механизмы.

Острая жировая дистрофия печени у беременных не является абсолютно специфической нозологией, а представляет собой одну из форм жировой дистрофии печени, в этиологии которой могут быть следующие факторы:

1. Токсические факторы:

- Алкоголь
- Лекарства (кортикостероиды, метотрексат, 5-фторурацил, вальпроевая кислота, амиодарон, нифедипин, тетрациклин, эстрогены, витамин А)
- Токсические вещества ( $\text{CCl}_4$  и хлорированные углеводороды, фосфор, кокаин, амантин)

2. Пищевые факторы:

- Ожирение
- Нарушение питания (избыточное питание, дефицит белка, kwashiorkor, диета с неадекватной пропорцией холина аминокислот и метионина)

- Заболевания поджелудочной железы
- Полное парэнтеральное питание (TPN)
- Еюно-илеальный анастомоз

3. Эндокринные факторы и нарушения обмена веществ:

- Сахарный диабет
- Первичная и вторичная гиперлипидемия
- **Острая жировая дистрофия беременных**
- Ранние стадии болезни Wilson и гемохроматоза
- Абеталипопротеинемия, гликогенозы, галактоземия, генетические дефекты митохондриального окисления жирных кислот

4. Другие редкие причины:

- Хроническая воспалительная болезнь кишечника
- Экссудативная энтеропатия
- Синдром Рея (Reyes)

### Клиническая картина

ОЖДБ проявляется на поздних сроках беременности, обычно на 34-37 неделях гестации. Тем не менее описаны случаи, когда заболевание проявлялось на ранних сроках, на 19-й и 20-й неделях беременности. Редко, когда ОЖДБ манифестирует после родов.

Начальные симптомы на раннем «дожелтушном» этапе неспецифичны: обычно включают в себя слабость, астению, периодические тошноту и рвоту, зачастую ассоциированы с болью в животе – в эпигастрии или правом подреберье (табл. 7). Зуд может быть одним из первых симптомов, в сочетании с холестазом беременных, но наблюдается достаточно редко. Пациентки с ОЖДП зачастую имеют осложнения, связанные с беременностью, такие как преждевременные роды, вагинальное кровотечение и повышенную подвижность плода.

Течение ОЖДП довольно разнообразно. Встречаются случаи гипогликемии и гипераммонемии, причем у пациенток из группы риска появляются признаки изменения функций центральной нервной системы.

### Характеристика основных вариантов поражения печени во время беременности

Болезнь	Триместр	Частота	Основные симптомы	Лабораторные результаты
Презеклампсия и эклампсия	2-й или 3-й	5% - 10%	Тошнота, рвота, боль в эпигастрии, отеки, артериальная гипертензия, заторможенность, желтуха (на последних стадиях)	АЛТ <500 ЕД/л, протеинурия, ДВС-синдром (7%)
HELLP- синдром	3-й	0,1% (4% - 12% у женщин с презеклампсией)	Признаки презеклампсии (гипертония, головная боль, нарушения зрения), боль в эпигастрии, тошнота, рвота, гематурия, желтуха (на последних стадиях)	Гемолиз, АЛТ <500 ЕД/л, тромбоциты <100×10 <sup>9</sup> /л, увеличение ЛДГ, ДВС-синдром (20%-40%)
Острая жировая дистрофия печени у беременных	3-й (может произойти во время 2-го),	0,01%	Недомогание, боль в верхних отделах живота, тошнота, рвота, желтуха (очень часто), энцефалопатия (на последних стадиях)	АЛТ <500 ЕД/л, гипербилирубинемия, гипогликемия, увеличенный уровень аммиака; лейкоцитоз, ДВС-синдром (> 75%) – тромбоцитопения, продленное ПТ, гипофибриногенемия
Внутрипеченочный холестаз беременных	2-й или 3-й	0,1% - 0,2%	Интенсивный зуд; желтуха; (от 20% до 60%, спустя 1-4 недели после зуда); стеаторея	АЛТ < 500 ЕД/л, выраженное повышение ЩФ и ГТПП, увеличенный уровень желчных кислот, билирубин < 103 мкмоль/л
Вирусный гепатит	Любой	Как в общей популяции	Тошнота, рвота, желтуха, лихорадка	АЛТ >500 ЕД/л, резкое увеличение билирубина > 100 мкмоль/л, положительные серологические тесты
Токсический гепатит	Любой	Неизвестна	Тошнота, рвота, желтуха	Различные

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, ЩФ – щелочная трансфераза, ГТПП – гамма-глутамилтрансфераза, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, LСНАD – long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание, ПТ – протромбиновое время

Симптомы преэклампсии (артериальная гипертензия и протеинурия) встречается в 50% случаев. Все эти особенности значительно затрудняют своевременную диагностику, и пациентки с подобными клиническими проявлениями требуют тщательного дообследования. При подозрении или диагностике ОЖДП пациентка должна быть направлена в учреждение III уровня (перинатальный центр) с возможностью экстренной консультации хирурга, инфекциониста и терапевта.

Заболевание может прогрессировать вплоть до печеночной недостаточности, развития асцита и ассоциированных жизнеугрожающих осложнений. Вагинальное кровотечение или кровотечение после кесарева сечения также часто встречаются у пациенток с ОЖДП. Иногда наблюдается преходящий несахарный диабет.

### **Диагностика**

Диагностика ОЖДП базируется на совокупности типичных клинических проявлений заболевания и характерных лабораторных маркеров. Визуализирующие методы диагностики не являются основополагающими для верификации диагноза, однако играют роль в выявлении осложнений ОЖДП, таких как гематомы, разрыв или инфаркт печени.

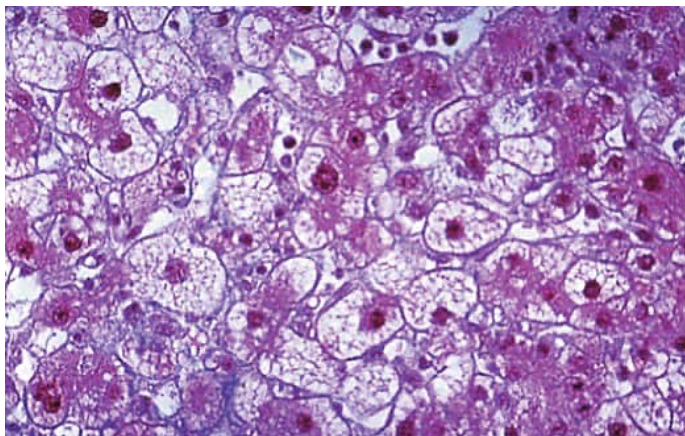
При лабораторном исследовании у женщин с ОЖДП обычно выявляют удлинение протромбинового времени и повышенный уровень фибриногена, также лейкоцитоз. Уровень сывороточных аминотрансфераз умеренно повышен, но иногда может быть в пределах нормы или значительно повышен. Почечная недостаточность проявляется увеличением уровня сывороточного креатинина, остаточного азота и мочевой кислоты.

Некоторые авторы отмечают, что истинная верификация диагноза ОЖДП возможна лишь при гистологическом исследовании ткани печени, позволяющем выявить баллонную дегенерацию гепатоцитов с микро- и макровезикулярными жировыми каплями (рис. 6). Вместе с тем к биопсии печени прибегают

редко из-за необходимости предварительной стабилизации состояния беременной и родоразрешения.

*Рисунок 6.*

**Гистопатология ОЖДП. Баллонная дегенерация гепатоцитов с микро- и макровезикулярными жировыми каплями. Ядра гепатоцитов плотные, располагаются центрально. Нарушение лобулярной структуры**



Морфологической особенностью этой патологии является отсутствие некроза гепатоцитов и воспалительной инфильтрации стромы, что позволяет дифференцировать ОЖДП от других заболеваний печени и прежде всего – от острого вирусного гепатита.

Согласно современной международной практике, диагноз ОЖДП ставится на основании критериев Суонси (табл. 8), позволяющих быстро диагностировать данное заболевание без гистологического исследования и сопутствующих биопсии опасностей.

Дифференциальная диагностика ОЖДП при наличии болей в животе должна проводиться с острой хирургической патологией органов брюшной полости (острый холецистит, острый панкреатит, перфорация полого органа, кишечная непроходимость). Необходима консультация хирурга и УЗИ органов брюшной полости с возможностью расширения диагностической программы (эндоскопия, КТ, МРТ, лапароскопия).

## Таблица 8.

### Диагностические критерии острой жировой болезни печени беременных (критерии Суонси)

Шесть и более из перечисленных ниже признаков, в отсутствии других заболеваний, объясняющих эти находки:

1. Боль в животе
2. Асцит или «яркая печень» при УЗИ печени
3. Коагулопатия (протромбиновое время  $> 14$  секунд или активированное парциальное тромбопластиновое время  $> 34$  секунд)
4. Повышенный уровень аммиака ( $> 47$  мкмоль/л)
5. Повышенный уровень АСТ или АЛТ ( $> 42$  ЕД)
6. Повышенный уровень билирубина ( $> 14$  мкмоль/л или  $0,8$  мг/дл)
7. Повышенный уровень уратов ( $> 340$  мкмоль/л или  $5,7$  мг/дл)
8. Энцефалопатия
9. Гипогликемия ( $< 4$  ммоль/л или  $72$  мг/дл)
10. Лейкоцитоз ( $> 11 \times 10^6$ /л или  $> 0,011$ /л)
11. Микровезикулярный стеатоз при биопсии печени
12. Полидипсия/полиурия
13. Почечная недостаточность (уровень креатинина  $> 150$  мкмоль/л или  $1,7$  мг/дл)
14. Рвота

Клинико-лабораторное обследование у пациентов с подозрением на ОЖДП должно включать:

- УЗИ печени и желчевыводящих путей
- МРТ или КТ печени
- биопсия печени (при отсутствии коагулопатии и угрозы кровотечения)

Дополнительное лабораторное исследование:

- билирубин и его фракции
- параметры системы гемостаза (МНО, АЧТВ, фибриноген, тромбоциты, 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, ГГТП
- исследование на носительство вирусов гепатита

Дифференциальную диагностику ОЖДП также необходимо проводить с поражением печени при микроангиопатиях (табл. 9). При развитии развернутой картины острой печеночной недостаточности дифференциальная диагностика крайне сложна, и для постановки диагноза необходимо учитывать минимальные клинико-лабораторные особенности, известные накануне развития декомпенсации.

Таблица 9.

**Дифференциальная диагностика микроангиопатий, связанных с беременностью**

Клинические проявления	Преэклампсия	HELLP	ГУС	ТПП	СКВ	АФС	ОЖГП
Микроангиопатическая 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; ТПП – тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; СКВ – системная красная волчанка; АФС – антифосфолипидный синдром; ОЖГП – острый жировой гепатоз печени беременных.

## Лечение

В настоящее время нет методов эффективной профилактики и лечения ОЖГП во время беременности, поскольку механизмы, приводящие к микровезикулярной жировой инфильтрации печени, до конца неизвестны. При подозрении или диагностике ОЖДП необходимо срочное (часы) родоразрешение как единственный этиопатогенетический метод лечения. Метод



родоразрешения не влияет на течение ОЖДП и определяется акушерской ситуацией. При наличии коагулопатии и геморрагического синдрома оптимальным является оперативное родоразрешение с возможным расширением объема операции и коррекцией коагулопатии.

Пациентки с ОЖДП должны находиться в отделении интенсивной терапии, желательно с квалифицированным акушер-гинекологом, имеющим достаточный опыт взаимодействия с другими специалистами. Ранняя диагностика и срочное родоразрешение способствуют снижению материнской и младенческой заболеваемости и смертности.

При подготовке к родоразрешению особое внимание уделяют коагулопатии (тромбоцитопения менее  $50 \times 10^9$ , дефицит факторов свертывания крови МНО, АПТВ более 1,5 выше нормы, фибриноген менее 1,0 г/л), поскольку именно эти нарушения при инвазивных процедурах (родоразрешение) быстро приводят к массивной кровопотере и развитию геморрагического шока. Предложены оптимальные параметры гемостаза, которые необходимо получить до начала инвазивных процедур. Препараты для их достижения представлены в таблице 10. Несмотря на то, что у пациенток с ОЖДП нередко присутствует ДВС и снижение уровня антитромбина III, лечение гепарином или антитромбином III не рекомендуется.

Таблица 10.

**Оптимальные параметры гемостаза перед родоразрешением (или в процессе родов или операции) и препараты для коррекции**

Целевой показатель	Стартовый метод коррекции
Фибриноген более 2,0 г/л.	Криопреципитат 1 доза на 10 кг м.т. СЗП 10-15 мл/кг
Тромбоциты более $50 \times 10^9$	Тромбомасса 1 доза на 10 кг м.т. Тромбоконцентрат 1-2 дозы
МНО менее 1,5 АПТВ – норма	СЗП 10-15 мл/кг, концентрат протромбинового комплекса
Тромбозластограмма – нормо- или гиперкоагуляция	Интегральный результат может быть получен: СЗП 10-15 мл/кг, криопреципитат, концентрат протромбинового комплекса, фактор VII, тромбоциты

Лекарственная терапия ОЖДП во время беременности (витамины, кортикостероиды, гепатопротекторы и т.д.) неэффективна.

Интенсивная терапия носит симптоматический характер и направлена на коррекцию развивающихся осложнений острой печеночной недостаточности. Данная патология может определять показания для использования методов протезирования функции печени и срочной ортотопической трансплантации печени как единственного метода, позволяющего сохранить жизнь.

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 часов. Можно ожидать прогрессирования клиники поражения печени непосредственно после родоразрешения. Для оценки тяжести острой печеночной недостаточности и критериев используются следующие шкалы (табл. 11, 12).

Таблица 11.

**Шкалы оценки тяжести острой печеночной недостаточности и трансплантации печени**

Шкалы	Этиология	Критерии
<i>Kings' College критерии</i>	<i>Ацетоминофен</i>	Артериальный pH < 7,25 (независимо от стадии печеночной энцефалопатии) ИЛИ два из трех из следующих критериев клинического ухудшения: – МНО > 6,5; – креатинин > 300 мкмоль/л; – печеночная энцефалопатия 3-4 стадии
	<i>Другие случаи</i>	МНО > 6,5 (независимо от стадии печеночной энцефалопатии) ИЛИ три из пяти из следующих критериев (независимо от стадии печеночной энцефалопатии): – возраст < 10 или > 40 лет; – этиология: неясная, лекарственная токсичность

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– время от желтухи до энцефалопатии &gt; 7 дней</li> <li>– МНО &gt; 3,5</li> <li>– Билирубин &gt; 300 мкмоль/л</li> </ul>
<i>Clichy</i> критерии	Печеночная энцефалопатия 3-4 стадии – фактор V <20%-й при возрасте <30 лет) или – фактор V <30% (возраст > 30 лет)
Шкала MELD (model of end-stage liver disease)	$10 \times (0,957 \times \text{креатинин} + 0,378 \times \text{билирубин} + 1,12 \times \text{МНО} + 0,643)$
Шкала СК- 18/модифицированная MELD	$10 \times (0,957 \times \text{креатинин} + 0,378 \times \text{цитокератин-18/M65} + 1,12 \times \text{МНО} + 0,643)$
Шкала BiLE (bilirubin-lactate-etiology score)	Билирубин (мкмоль/л)/100 + лактат (ммоль/л) + 4 (для криптогенной ОПечН, синдрома Budd-Chiari, или токсичность фенпрокумона) – 2 (для токсичности ацетаминофена) $\pm 0$ (для других этиологий ОПечН)

Таблица 12.

### Стадии печеночной энцефалопатии (Parsons-Smith)

Стадия	Психический статус	По шкале Глазго	Результат выживания, %
0	Норма	15	70-90
I	Легкая несобранность, апатия, возбуждение, беспокойство, эйфория, утомляемость, нарушение сна	15	70
II	Сонливость, летаргия, дезориентация, неадекватное поведение	11-15	60
III	Сопор, выраженная дезориентация, нечеткая речь	8-11	40
IV	Кома	<8	20

Пациентки должны находиться в отделении анестезиологии и реанимации многопрофильного стационара с возможностью проведения комплексной интенсивной терапии и протезирования функции ряда органов (дыхание, почки, печень). Жировая инфильтрация печени полностью регрессирует в течение 5-6 недель после родоразрешения.

## Литература

1. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Башмакова Н.В. и др. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации. М., 2016.
2. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.В. и др. Острая жировая дистрофия печени у беременных: интенсивная терапия и акушерская тактика. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2017.
3. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Гостева И.Ю. и др. Организация гастроэнтерологической помощи беременным на примере холестаза. М., 2018.
4. Баева Т.А., Андреев Д.Н., Миронова Е.М., Дичева Д.Т. Асцит: дифференциальная диагностика и лечение. Справочник поликлинического врача. 2016; 2: 28-30.
5. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. М., 2005.
6. Гуленченко Ю.С., Парцвания-Виноградова Е.В., Дичева Д.Т. и др. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты в рамках терапии внутрипеченочного холестаза беременных. Фарматека. 2016; 15: 54-57.
7. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2015; 2: 41-57.
8. Куликов А.В., Шифман Е.М., Беломестнов С.Р., Левит А.Л. Неотложная помощь при преэклампсии и ее осложнениях. Эклампсия, HELLP-синдром. Анестезиология и реаниматология. 2013; 5: 75-81.
9. Лоранская И.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта. М., 2013.
10. Маев И., Дичева Д., Андреев Д., Пенкина Т. Урсодезоксихолевая кислота в терапии алкогольной болезни печени. Врач. 2012; 10: 52-55.
11. Маев И.В., Андреев Д.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция. Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2012; 2: 36-39.
12. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. и др. Внутрипеченочный холестаз беременных: пособие для врачей. М., 2017.
13. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Бектемирова Л.Г. Синдром желтухи в клинической практике. М., 2017.
14. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Казначеева Т.В. Внутрипеченочный холестаз беременных: современное состояние проблемы. Клин. мед. 2015; 6: 25-30.
15. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени. М., 2017.

16. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Клиническая гепатология: алгоритмы диагностики и лечения. М., 2019.
17. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. и др. Вариант течения холангиокарциномы: обзор литературы и собственное клиническое наблюдение. Современная онкология. 2012; 3: 69-76.
18. Маев И.В., Праздников Э.Н., Бакирова Ю.В. и др. Гепатопротекторный потенциал адеметионина: физиологическая роль и возможности клинического применения. Медицинский вестник МВД. 2013; 6: 67-72.
19. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: 4ТЕ Арт, 2011.
20. Руководство по внутренней медицине. Под ред. Г.П. Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. М., 2015.
21. Ткачева О.Н., Бевз А.Ю., Ушкалова Е.А. и др. Первое Всероссийское фармакоэпидемиологическое исследование «Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных»: основные результаты. Акушерство и гинекология. 2011; 4: 112-7.
22. Ушкалова Е., Чухарева Н., Карцева В. Гепатопротекторы в лечении внутрипеченочного холестаза беременных. Врач. 2016; 1: 20-24.
23. Хлынов И.Б., Акименко Р.И., Гурикова И.А., Лосева М.Э., Марченко О.Г. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. Лечащий врач. 2019; 4: 80-83.
24. Ходжаева З.С., Клименченко Н.И., Артымук Н.В. и др. Внутрипеченочный холестаз при беременности. Клинические рекомендации. М., 2019.
25. Abedin P., Weaver J.B., Egginton E. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: prevalence and ethnic distribution. Ethn Health. 1999; 4(1-2): 35-7.
26. Abildgaard U., Heimdal K. Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): a review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 166:117.
27. Abramovici D., Friedman S.A., Mercer B.M. et al. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 221.
28. Abu-Hayyeh S., Papacleovoulou G., Lövgren-Sandblom A. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy levels of sulfated progesterone metabolites inhibit farnesoid X receptor resulting in a cholestatic phenotype. Hepatology. 2013; 57(2): 716-26.
29. Alghamdi S., Fleckenstein J. Liver Disease in Pregnancy and Transplant. Curr Gastroenterol Rep. 2019; 21(9): 43.
30. Allen A.M., Kim W.R., Larson J.J. et al. The Epidemiology of Liver Diseases Unique to Pregnancy in a US Community: A Population-Based Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016; 14(2): 287-94.e1-2.
31. Amaral J.D., Viana R.J., Ramalho R.M., et al. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. Journal of Lipid Research. 2009; 50 (9): 1721-34.
32. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of

- the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1122.
33. Araujo A.C., Leao M.D., Nobrega M.H. et al. Characteristics and treatment of hepatic rupture caused by HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 129.
  34. Atabey S., Duvan C.I., Eren U., Turhan N.O. Intrahepatic cholestasis and eclampsia: a case report. *Hypertens Pregnancy* 2007; 26: 363.
  35. Audibert F., Friedman S.A., Frangieh A.Y., Sibai B.M. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 460.
  36. Bacq Y., Gendrot C., Perrotin F. et al. ABCB4 gene mutations and single-nucleotide polymorphisms in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Med Genet* 2009; 46: 711.
  37. Bacq Y., le Besco M., Lecuyer A.I. et al. Ursodeoxycholic acid therapy in intrahepatic cholestasis of pregnancy: Results in real-world conditions and factors predictive of response to treatment. *Dig Liver Dis*. 2016. pii: S1590-8658(16)30772-1.
  38. Bacq Y., Sapey T., Bréchet M.C. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997; 26: 358.
  39. Bacq Y., Sentilhes L., Reyes H.B. et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1492.
  40. Barton J.R., Riely C.A., Adamec T.A. et al. 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; 167: 1538.
  41. Barton J.R., Sibai B.M. Hepatic imaging in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1820.
  42. Belay T., Woldegiorgis H., Gress T. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy with concomitant hepatitis C virus infection, Joan C. Edwards SOM, Marshall University. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27: 372-4.
  43. Benedetto C., Marozio L., Tancredi A. et al. Biochemistry of HELLP syndrome. *Adv Clin Chem* 2011; 53: 85.
  44. Berg B., Helm G., Petersohn L. et al. Cholestasis of pregnancy. Clinical and laboratory studies. *Acta Obstet Gynecol* 1996; 175: 957-60.
  45. Borum M.L. Hepatobiliary diseases in women. *Med Clin North Am*. 1998; 82(1): 51-75.
  46. Brites D., Rodrigues C.M., Oliveira N. et al. Correction of maternal serum bile acid profile during ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1998; 28: 91.
  47. Brouwers L., Koster M.P., Page-Christiaens G.C. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 100.e1-7.
  48. Burwick R.M., Burwick N.R., Feinberg B.B. Eculizumab fails to inhibit generation of C5a in vivo. *Blood* 2014; 124: 3502.
  49. Burwick R.M., Feinberg B.B. Eculizumab for the treatment of pre-eclampsia/HELLP syndrome. *Placenta* 2013; 34: 201.

50. Catanzarite V.A., Steinberg S.M., Mosley C.A. et al. Severe pre-eclampsia with fulminant and extreme elevation of aspartate aminotransferase and lactate dehydrogenase levels: high risk for maternal death. *Am J Perinatol* 1995; 12: 310.
51. Ditisheim A., Sibai B.M. Diagnosis and Management of HELLP Syndrome Complicated by Liver Hematoma. *Clin Obstet Gynecol* 2017; 60: 190.
52. Dixon P.H., Wadsworth A., Chambers J. et al. A comprehensive analysis of common genetic variation around six candidate loci for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 76-84.
53. Dötsch J., Hohmann M., Köhl P.G. Neonatal morbidity and mortality associated with maternal haemolysis elevated liver enzymes and low platelets syndrome. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 389.
54. Drakeley A.J., Le Roux P.A., Anthony J., Penny J. Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 253.
55. Erhard J., Lange R., Niebel W. et al. Acute liver necrosis in the HELLP syndrome: successful outcome after orthotopic liver transplantation. A case report. *Transpl Int* 1993; 6: 179.
56. Fitzpatrick K.E., Hinshaw K., Kurinczuk J.J., Knight M. Risk factors, management, and outcomes of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome and elevated liver enzymes, low platelets syndrome. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 618.
57. Floreani A., Carderi I., Paternoster D. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1649.
58. Floreani A., Gervasi M.T. New Insights on Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2016; 20(1): 177-89.
59. Fonseca J.E., Méndez F., Cataño C., Arias F. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1591.
60. Frezza M., Pozzato G., Chiesa L. et al. Reversal of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women after high dose S-adenosyl-L-methionine administration. *Hepatology* 1984; 4: 274.
61. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol* 2020; 135: e237.
62. Gilboa Y., Bardin R., Feldberg D., Bachar G.N. Postpartum hepatic rupture and retroperitoneal hematoma associated with HELLP syndrome. *Isr Med Assoc J* 2006; 8: 219.
63. Glantz A., Marschall H.U., Lammert F., Mattsson L.A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005; 42: 1399.
64. Glantz A., Marschall H.U., Mattson L.A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships observed bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40: 467-74.
65. Gonzalez M.C., Reyes H., Arrese M. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J Hepatol* 1989; 9: 84.

66. Gortner L., Pohlandt F., Bartmann P. et al. Short-term outcome in infants with birth weights less than 1750 g born to mothers with HELLP syndrome. *J Perinat Med* 1992; 20: 25.
67. Grand'Maison S., Sauvé N., Weber F. et al. Hepatic rupture in hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets syndrome. *Obstet Gynecol* 2012; 119: 617.
68. Guzel A.I., Kuyumcuoglu U., Celik Y. Are maternal and fetal parameters related to perinatal mortality in HELLP syndrome? *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 1227.
69. Haddad B., Barton J.R., Livingston J.C. et al. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 444.
70. Haram K., Svendsen E., Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2009; 9: 8.
71. Harms K., Rath W., Herting E., Kuhn W. Maternal hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count, and neonatal outcome. *Am J Perinatol* 1995; 12: 1.
72. Hay J.E. Liver disease in pregnancy. *Hepatology*. 2008; 47(3): 1067-76.
73. Heinonen S., Kirkinen P. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 189-93.
74. Henderson C.E., Shah R.R., Gottimukkala S. et al. Primum non nocere: how active management became modus operandi for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 124: 189-96.
75. Hinoshita E., Taguchi K., Inokuchi A. et al. Decreased expression of an ATPbinding cassette transporter, MRP2, in human livers with hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2001; 35: 765-73.
76. Hu Y., Ding Y.-L., Yu L. The impact of intrahepatic cholestasis of pregnancy with hepatitis B virus infection on perinatal outcomes. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 381-5.
77. Hunter S.K., Martin M., Benda J.A., Zlatnik F.J. Liver transplant after massive spontaneous hepatic rupture in pregnancy complicated by preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 819.
78. Hupuczi P., Nagy B., Sziller I. et al. Characteristic laboratory changes in pregnancies complicated by HELLP syndrome. *Hypertens Pregnancy* 2007; 26: 389.
79. Ibdah J.A., Bennett M.J., Rinaldo P. et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med* 1999; 340: 1723.
80. Isler C.M., Barrilleaux P.S., Magann E.F. et al. A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1332.
81. Jacquemin E., Cresteil D., Manouvrier S. et al. Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet* 1999; 353: 210.
82. Jacquemyn Y., Jochems L., Duiker E. et al. Long-term renal function after HELLP syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 57: 117.



83. Jebbink J., Wolters A., Fernando F. et al. Molecular genetics of pre-eclampsia and HELLP syndrome - a review. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 1960.
84. Jin J., Pan S., Huang L. et al. Risk factors for adverse fetal outcomes among women with early-versus late-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 128(3): 236-40.
85. Joshi D., James A., Quaglia A. et al. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010; 375: 594-605.
86. Joutsiniemi T., Timonen S., Leino R. et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289: 541-547.
87. Kändler C., Kevekordes B., Zenker M. et al. Prognosis of children born to mothers with HELLP-syndrome. *J Perinat Med* 1998; 26: 486.
88. Katz L., de Amorim M.M., Figueiroa J.N., Pinto e Silva J.L. Postpartum dexamethasone for women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 283.e1.
89. Kauppila A., Korpela H., Mäkilä U.M., Yrjänheikki E. Low serum selenium concentration and glutathione peroxidase activity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987; 294(6565): 150-2.
90. Kenyon A.P., Piercy C.N., Girling J. et al. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *BJOG* 2002; 109: 282.
91. Knapen M.F., van Altena A.M., Peters W.H. et al. Liver function following pregnancy complicated by the HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 1208.
92. Knox T.A., Olans L.B. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med*. 1996 Aug 22; 335(8): 569-76.
93. Kong X., Kong Y., Zhang F. et al. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis (a prisma-compliant study). *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(40): e4949.
94. Kremer A.E., Bolier R., Dixon P.H. et al. Autotaxin activity has a high accuracy to diagnose intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2015; 62: 897-904.
95. Kretowicz E., McIntyre H.D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy, worsening after dexamethasone. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994; 34: 211.
96. Laatikainen T., Ikonen E. Fetal prognosis in obstetric hepatitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn* 1975; 64: 155-64.
97. Lee R.H., Goodwin T.M., Greenspoon J., Incerpi M. The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles population. *J Perinatol* 2006; 26: 527.
98. Liu Y., Qiao F., Liu H. et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2006; 26: 350-352.
99. Locatelli A., Roncaglia N., Arreghini A. et al. Hepatitis C virus infection is associated with a higher incidence of cholestasis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 498-500.

100. Lukivskaya O., Zavodnik L., Knas M., Buko V. Antioxidant mechanism of hepatoprotection by ursodeoxycholic acid in experimental alcoholic steatohepatitis. *Advances in Medical Sciences*. 2006; 51: 54-59
101. Ma K., Berger D., Reau N. Liver Diseases During Pregnancy. *Clin Liver Dis*. 2019; 23(2): 345-361.
102. Marschall H.U., Wikström Shemer E., Ludvigsson J.F., Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology*. 2013; 58(4): 1385-91.
103. Martin JN Jr, Blake PG, Lowry SL, et al. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: how rapid is postpartum recovery? *Obstet Gynecol* 1990; 76: 737.
104. Martin J.N. Jr., Blake P.G., Perry K.G. Jr. et al. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1500.
105. Martin J.N. Jr., Rinehart B.K., May W.L. et al. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1373.
106. Martin J.N. Jr., Rose C.H., Briery C.M. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 914.
107. Martin J.N. Jr., Thigpen B.D., Rose C.H. et al. Maternal benefit of high-dose intravenous corticosteroid therapy for HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 830.
108. Mas N., Tasci I., Comert B., Ocal R., Mas M.R. Ursodeoxycholic acid treatment improves hepatocyte ultrastructure in rat liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2008 21; 14(7): 1108-11.
109. Matchaba P., Moodley J. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD002076.
110. Meng L.J., Reyes H., Axelson M. et al. Progesterone metabolites and bile acids in serum of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: effect of ursodeoxycholic acid therapy. *Hepatology* 1997; 26: 1573.
111. Meng L.J., Reyes H., Palma J. et al. Effects of ursodeoxycholic acid on conjugated bile acids and progesterone metabolites in serum and urine of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 1997; 27: 1029.
112. Merchant S.H., Mathew P., Vanderjagt T.J. et al. Recombinant factor VIIa in management of spontaneous subcapsular liver hematoma associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 1055.
113. Mikolasevic I., Filipec-Kanizaj T., Jakopic I. et al. Liver Disease During Pregnancy: A Challenging Clinical Issue. *Med Sci Monit*. 2018; 24: 4080-4090.
114. Müllenbach R., Linton K.J., Wiltshire S. et al. ABCB4 gene sequence variation in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Med Genet* 2003; 40: e70.
115. Murray D., O'Riordan M., Geary M. et al. The HELLP syndrome: maternal and perinatal outcome. *Ir Med J* 2001; 94: 16.

116. Neiger R., Contag S.A., Coustan D.R. The resolution of preeclampsia-related thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 692.
117. Nunes J.O., Turner M.A., Fulcher A.S. Abdominal imaging features of HELLP syndrome: a 10-year retrospective review. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 1205.
118. O'Brien J.M., Barton J.R. Controversies with the diagnosis and management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48: 460.
119. O'Brien J.M., Shumate S.A., Satchwell S.L. et al. Maternal benefit of corticosteroid therapy in patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome: impact on the rate of regional anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 475.
120. Ovidia C., Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Recent advances. *Clin Dermatol.* 2016; 34(3): 327-34.
121. Oztekin D., Aydal I., Oztekin O. et al. Predicting fetal asphyxia in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280: 975-9.
122. Palma J., Reyes H., Ribalta J. et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol* 1997; 27: 1022.
123. Pan C., Perumalswami P.V. Pregnancy-related liver diseases. *Clin Liver Dis.* 2011; 15(1): 199-208.
124. Paternoster D.M., Fabris F., Palu` G. et al. Intra-hepatic cholestasis of pregnancy in hepatitis C virus infection. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 99-103.
125. Pazner R., Dulitzky M., Carp H. et al. Hepatic infarctions during pregnancy are associated with the antiphospholipid syndrome and in addition with complete or incomplete HELLP syndrome. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1758.
126. Pusch T., Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2: 26.
127. Qi H.B., Shao Y., Wu W.X. et al. Grading of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2004; 39: 14-7.
128. Reid R., Ivery K.J., Rencoret R.H. et al. Fetal complications of obstetric cholestasis. *Br Med J* 1976; 1: 870-2.
129. Reis H., Baez M.E., Gonzalez M.C. et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals in Chile. *J Hepatol* 2000; 32: 542-9.
130. Reubinoff B.E., Schenker J.G. HELLP syndrome-a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count-complicating preeclampsia-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1991; 36: 95.
131. Reyes H., Gonzalez M.C., Ribalta J. et al. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med* 1978; 88: 487.
132. Reyes H., Simon F.R. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease. *Semin Liver Dis* 1993; 13: 289.
133. Reyes H. Review: intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol.* 1997 Mar; 12(3): 211-6.
134. Ribalta J., Reyes H., Gonzalez M.C. et al. S-adenosyl-L-methionine in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with negative results. *Hepatology* 1991; 13: 1084.

135. Rinehart B.K., Terrone D.A., Magann E.F. et al. Preeclampsia-associated hepatic hemorrhage and rupture: mode of management related to maternal and perinatal outcome. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54: 196.
136. Rolfes D.B., Ishak K.G. Liver disease in pregnancy. *Histopathology* 1986; 10: 555.
137. Roncaglia N., Locatelli A., Arreghini A. et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-l-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *BJOG* 2004; 111: 17.
138. Rook M., Vargas J., Caughey A. et al. Fetal outcomes in pregnancies complicated by intrahepatic cholestasis of pregnancy in Northern California cohort. *PLoS One* 2012; 7: 1-6.
139. Ropponen A., Sund R., Riikonen S. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology* 2006; 43: 723-8.
140. Salmon J.E., Heuser C., Triebwasser M. et al. Mutations in complement regulatory proteins predispose to preeclampsia: a genetic analysis of the PROMISSE cohort. *PLoS Med* 2011; 8: e1001013.
141. Salmon J.E., Heuser C., Triebwasser M. et al. Mutations in complement regulatory proteins predispose to preeclampsia: a genetic analysis of the PROMISSE cohort. *PLoS Med* 2011; 8: e1001013.
142. Sandhu B.S., Sanyal A.J. Pregnancy and liver disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2003; 32(1): 407-36.
143. Savander M., Ropponen A., Avela K. et al.. Genetic evidence of heterogeneity in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut.* 2003; 52(7): 1025-9.
144. Sibai B., Ramadan M., Usta I. et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP Syndrome). *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1993; 169(4): 1000-1006.
145. Sibai B.M., Ramadan M.K., Usta I. et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000.
146. Sibai B.M., Spinnato J.A., Watson D.L. et al. Pregnancy outcome in 303 cases with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 319.
147. Sibai B.M., Taslimi M.M., el-Nazer A. et al. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 501.
148. Sibai B.M. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 981.
149. Sibai B.M. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 311.
150. Singhal N., Amin H.J., Pollard J.K. et al. Maternal haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome: perinatal and neurodevelopmental neonatal outcomes for infants weighing less than 1250 g. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 121.

151. Sookoian S., Castaño G., Burgueño A. et al. Association of the multidrug-resistance-associated protein gene (ABCC2) variants with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2008; 48: 125.
152. Stevenson J.T., Graham D.J. Hepatic hemorrhage and the HELLP syndrome: a surgeon's perspective. *Am Surg* 1995; 61: 756.
153. Stone J.H. HELLP syndrome: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *JAMA* 1998; 280: 559.
154. Tran T.T., Ahn J., Reau N.S. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111(2): 176-94.
155. Van Mil S.W., Milona A., Dixon P.H. et al. Functional variants of the central bile acid sensor FXR identified in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2007; 133: 507.
156. van Oostwaard M.F., Langenveld J., Schuit E. et al. Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy: an individual patient data metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 624.e1.
157. van Pampus M.G., Wolf H., Westenberg S.M. et al. Maternal and perinatal outcome after expectant management of the HELLP syndrome compared with pre-eclampsia without HELLP syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 76: 31.
158. Vanjak D., Moreau R., Roche-Sicot J. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and acute fatty liver of pregnancy. An unusual but favorable association? *Gastroenterology* 1991; 100: 1123.
159. Visser W., Wallenburg H.C. Temporising management of severe pre-eclampsia with and without the HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 111.
160. Wasmuth H.E., Glantz A., Keppeler H. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the severe form is associated with common variants of the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 gene. *Gut* 2007; 56: 265.
161. Westbrook R.H., Dusheiko G., Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64(4): 933-45.
162. Wijarnpreecha K., Thongprayoon C., Sanguankeo A. et al. Hepatitis C infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2016 Aug 16.
163. Wikström Shemer E., Marschall H.U., Ludvigsson J.F., Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG* 2013; 120: 717.
164. Wikström Shemer E.A., Stephansson O., Thuresson M. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study. *J Hepatol.* 2015; 63(2): 456-61.
165. Wilcken B., Leung K.C., Hammond J. et al. Pregnancy and fetal long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Lancet* 1993; 341: 407.
166. Williamson C., Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014; 124(1): 120-33.
167. Wilson R.H., Marshall B.M. Postpartum rupture of a subcapsular hematoma of the liver. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 394.

168. Woudstra D.M., Chandra S., Hofmeyr G.J., Dowswell T. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD008148.
169. Yang Z., Yamada J., Zhao Y. et al. Prospective screening for pediatric mitochondrial trifunctional protein defects in pregnancies complicated by liver disease. *JAMA* 2002; 288: 2163.
170. Yang Z., Zhao Y., Bennett M.J. et al. Fetal genotypes and pregnancy outcomes in 35 families with mitochondrial trifunctional protein mutations. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 715.
171. Ye W., Shu H., Yu Y. et al. Acute kidney injury in patients with HELLP syndrome. *Int Urol Nephrol* 2019; 51: 1199.
172. Zapata R., Sandoval L., Palma J. et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. *Liver Int* 2005; 25: 548.
173. Zarrinpar A., Farmer D.G., Ghobrial R.M. et al. Liver transplantation for HELLP syndrome. *Am Surg* 2007; 73: 1013.
174. Zhang Y., Lu L., Victor D.W. et al. Ursodeoxycholic Acid and S-adenosylmethionine for the Treatment of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis. *Hepat Mon.* 2016; 16(8): e38558.

*Научное издание*

И.В. Маев, Т.В. Казначеева, Р.М. Умярова,  
Д.Н. Андреев, Д.Т. Дичева, Ю.Б. Кунькина

**ЗАБОЛЕВАНИЯ  
ПЕЧЕНИ  
У БЕРЕМЕННЫХ**

*Пособие для врачей*

Сдано в набор 03.07.2020

Подписано в печать 14.07.2020

Формат 60x90<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага мелованная, 115 г

Гарнитура FreeSet. Печать офсетная

Тираж 7000 экз. Заказ ДФ338

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

