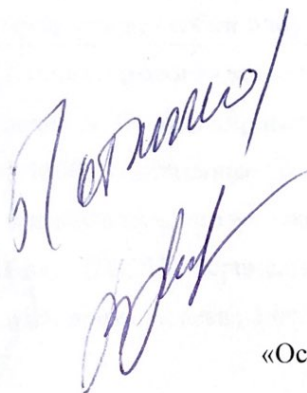


Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета

Заведующий кафедрой:  
ДМН, Профессор Цхай Виталий Борисович



РЕФЕРАТ

«Острая жировая дистрофия печени у беременных»

Выполнила:  
Клинический ординатор кафедры перинатологии,  
акушерства и гинекологии лечебного факультета  
Захарова Юлия Николаевна

Проверил:  
Ассистент кафедры  
Коновалов Вячеслав Николаевич

Красноярск, 2022 г.

## **Оглавление**

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Введение.....              | 3  |
| Этиология.....             | 4  |
| Патогенез.....             | 6  |
| Клиника и диагностика..... | 7  |
| Акушерская тактика.....    | 10 |
| Профилактика.....          | 13 |
| Литература .....           | 14 |

## **Введение**

**Острая жировая дистрофия печени** (синдром Шихана, острый жировой гепатоз беременных, острая жёлтая атрофия печени) — редкое и потенциально смертельное поражение печени во время беременности, при котором в печёночных клетках происходит накопление жира, что может быть реакцией печени на различные токсические воздействия. Иногда этот процесс связан с некоторыми заболеваниями и патологическими состояниями организма.

Острая жировая дистрофия печени у беременных не является абсолютно специфической, а представляет собой одну из форм жировой дистрофии печени.

Данная патология встречается редко, чем и обусловлены проблемы ее диагностики и лечения. Острая жировая дистрофия печени у беременных встречается с частотой 1:7000—1:16000, в настоящее время смертность - до 23% случаев. ОЖДП развивается преимущественно в сроке 32-36 недель.

Связь ОЖДП с беременностью не вызывает сомнений и единственным фактором, реально влияющим на летальность, является своевременное родоразрешение.

## Этиология

Этиология ОЖДП до конца неизвестна, не выяснена и связь с географическими или этническими особенностями. Потенциальные факторы риска для ОЖДП включают:

- дефицит длинной цепи 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы (LCHAD) плода;
- предыдущий эпизод ОЖДП;
- многоплодная беременность;
- преэклампсия или гемолиз, повышение уровня печеночных ферментов и синдром тромбоцитопении;
- мужской пол плода;
- низкий индекс массы тела (ИМТ < 20 кг/м<sup>2</sup>)

В этиологии также играют роль следующие факторы:

### 1. Токсические факторы:

- Алкоголь
- Медикаменты (кортикостероиды, метотрексат, 5-фторурацил, вальпроевая кислота, амиодарон, нифедипин, тетрациклин, эстрогены, витамин А)
- Токсические вещества (хлорированные углеводороды, фосфор, кокаин, амантин)

### 2. Пищевые факторы:

- Ожирение
- Нарушение питания (избыточное питание, дефицит белка, дистрофия на фоне алиментарного дефицита белка, диета с неадекватной пропорцией холина аминокислот и метионина)
- Заболевания поджелудочной железы
- Полное парентеральное питание (ТРМ)
- Еюно-илеальный анастомоз

### 3. Эндокринные факторы и нарушения обмена веществ:

- Сахарный диабет
- Первичная и вторичная гиперлипидемия
- Острая жировая дистрофия беременных
- Ранние стадии гемохроматоза и болезни Вильсона-Коновалова (врождённое нарушение метаболизма меди, приводящее к тяжелейшим наследственным болезням центральной нервной системы и внутренних органов)
- Абетапопротеинемия, гликогенозы, галактоземия, генетические дефекты митохондриального окисления жирных кислот

#### 4. Другие редкие причины:

- Хроническая воспалительная болезнь кишечника
- Экссудативная энтеропатия
- Синдром Рея (острая печёночная недостаточность и энцефалопатия - редкое, но очень опасное, часто угрожающее жизни острое состояние, возникающее на фоне лечения лихорадки вирусного происхождения препаратами, содержащими ацетилсалициловую кислоту и характеризующееся быстро прогрессирующей энцефалопатией (отёк головного мозга) и развитием жировой инфильтрации печени).

## Патогенез

Патогенез ОЖДП в настоящее время до конца не изучен, но установлена одна из основных причин этой патологии – генетический митохондриальный дефект  $\beta$ -окисления жирных кислот. Приблизительно 20% наблюдений ОЖДП связаны с недостаточностью длинной цепи LCHAD у плода. Дефицит длинной цепи фермента LCHAD у плода возникает вследствие мутации G1528C и E474Q. Обнаружена сильная корреляция между рецессивно унаследованным дефектом в LCHAD у младенца и возникновением ОЖДП у матери. Мутация в LCHAD приводит к накоплению жирных кислот: 3-гидроксимиристиновой, 3-гидроксипальмитиновой и 3-гидроксидикарбоновой в плаценте, которые затем попадают в материнский кровоток, что приводит к развитию острой печеночной недостаточности, наблюдаемой у пациенток с ОЖДП. Избыточное количество жирных кислот в кровотоке индуцирует оксидативный стресс, митохондриальную дисфункцию и гепатоцитарный апоптоз.

Кроме того, наблюдается повреждение плаценты, поджелудочной железы, головного мозга и апоптоз эпителиальных клеток сетчатки. Хотя дефект фетальной LCHAD имеет наиболее широко распространенную ассоциацию с возникновением ОЖДП, следует отметить, что не только он может приводить к подобным последствиям. В патогенезе ОЖДП могут играть роль также дефекты средней цепи ацил-CoA-дегидрогеназы (MCAD) и очень длинной цепи ацилCoA-дегидрогеназы (VLCAD). В норме содержание жира в печени составляет не более 5%, а при ОЖДП увеличивается до 13–19%.

Таким образом, накопление жира в гепатоцитах может быть обусловлено избыточным поступлением свободных жирных кислот (СЖК), снижением скорости  $\beta$ -окисления в митохондриях печеночных клеток, избыточным образованием и всасыванием СЖК в кишечнике, снижением синтеза липопротеинов разной плотности в печени и функциональной печеночной недостаточностью, обусловленной заболеванием печени.

## Клиника и диагностика

Клинические проявления ОЖДП на раннем «дожелтушном» этапе неспецифичны:

- слабость
- астения
- кожный зуд
- боль в эпигастрии или правом подреберье
- периодические тошнота и рвота.
- симптомы преэклампсии (артериальная гипертензия и протеинурия) - встречаются в 50% случаев.

Все эти особенности значительно затрудняют своевременную диагностику, и пациентки с подобными клиническими проявлениями требуют дополнительного исследования функции печени.

При подозрении или диагностике ОЖДП пациентка должна быть госпитализирована в многопрофильный стационар с возможностью экстренной консультации хирурга, инфекциониста и терапевта, либо обеспечена своевременная консультация указанных специалистов.

При наличии полной клинической картины острой печеночной недостаточности, и при наборе симптомов по критериям «Swansea» более 6, имеется высокая вероятность ОЖДП:

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

14. Микровезикулярный стеатоз при биопсии печени и гистологическом исследовании (биопсия печени возможна на ранних стадиях, при развитии тяжелой формы, особенно с коагулопатией, её следует избегать).

Критерии «Swansea» имеют чувствительность 100% (95% ДИ: 77-100) и специфичность 57% (95% ДИ: 20-88), с положительной или отрицательной прогностической ценностью соответственно 85 и 100%.

На практике чаще всего стеатоз гистологически оценивают с использованием классификации, которая была первоначально предложена для классификации неалкогольной жировой дистрофии печени (NAFLD), по 4 классам:

- класс 0 – менее 5%,
- класс 1 – 5–33%,
- класс 2 – 33–66%,
- класс 4 – более 66% пораженных гепатоцитов.

Макроскопически печень при ОЖДП имеет охряную (ярко-желтую) окраску, при микроскопии – гепатоциты набухшие, с каплями жира различного размера в цитоплазме вокруг центрально расположенных ядер, что придает цитоплазме пенистый вид. Печеночная архитектура не нарушена. Морфологической особенностью ОЖДП является отсутствие некроза печеночных клеток и воспалительной инфильтрации стромы, что позволяет дифференцировать данное осложнение от вирусных гепатитов. Однако, биопсия печени, которая является максимально достоверным методом подтверждения диагноза, используется в ограниченном объеме в силу инвазивности манипуляции и опасности кровотечения из-за тяжелых нарушений коагуляции. Последние исследования показывают, что количественная оценка содержания жиров в печени с помощью МРТ может стать более безопасным и эффективным методом ранней диагностики ОЖДП без проведения биопсии печени. Выявляемость ОЖДП при проведении УЗИ и КТ составляет 79,7 и 85,3% соответственно.

Во время физиологически протекающей беременности функциональная нагрузка на печень значительно возрастает и отражается в изменении ряда лабораторных тестов, что, тем не менее, является вариантом нормы.

Изменения биохимических параметров при физиологической беременности:

| Биохимический показатель крови     | Изменение               |
|------------------------------------|-------------------------|
| Альбумин                           | Снижение (в 1.6 раза)   |
| Гаптоглобин, Протеин S             | Снижение на 20% и более |
| Триглицериды,                      | Увеличение (в 3 раза)   |
| Холестерин                         | Увеличение (в 1.6 раза) |
| Фибриноген, ах-, аг-, Р-глобулины, | Увеличение (в 1.5 раза) |
| Церулоплазмин, Трансферрин         |                         |

|                           |                         |
|---------------------------|-------------------------|
| Желчные кислоты           | Увеличение (в 3 раза)   |
| ЩФ                        | Увеличение (в 2-4 раза) |
| Билирубин, ГГТП, АЛТ, АСТ | Норма                   |

Оценка функции печени во время беременности должна строиться в первую очередь на оценке уровня билирубина, гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), АСТ, АЛТ.

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

ОЖДП можно отличить от HELLP-синдрома или преэклампсии по наличию гипогликемии, повышенному уровню МНО, нарушению синтетической функции печени, наличию энцефалопатии и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома). Гипертензия присутствует практически у 100% пациенток с преэклампсией, у 85% – с HELLP и до 50% – с ОЖДП. Однако диагноз ОЖДП не исключает наличие других заболеваний печени, и наоборот.

## Акушерская тактика

Интервал от появления первых признаков ОЖДП до родоразрешения не должен превышать одну неделю, поэтому ранняя диагностика имеет решающее значение.

Лечение беременных и родильниц с ОЖДП должно проводиться в условиях отделения интенсивной терапии многопрофильных стационаров. Необходимо проводить мониторинг показателей крови, коррекцию гипогликемии, искусственную вентиляцию в случае острого респираторного дистресс-синдрома, диализ и плазмаферез по необходимости.

К неблагоприятным факторам следует отнести клиническую ситуацию, когда отрицательная динамика симптомов острой печеночной недостаточности нарастает в сроки менее 24 ч.

Единственный эффективный метод лечения ОЖДП - родоразрешение. Индукция родов является допустимым вариантом, если вагинальные роды могут произойти в течение 24 ч и ОЖДП не прогрессирует в течение этого периода времени. При незрелой шейке матки возможно использовать методы преиндукции для ее созревания. Если успешное вагинальное родоразрешение в течение 24 ч маловероятно и существует опасность быстро прогрессирующей декомпенсации состояния матери и/или плода, целесообразно проведение кесарева сечения, а не индукция. Однако требуется предоперационная стабилизация состояния беременной, с особым вниманием к коррекции коагулопатии.

Отмечено, что перинатальные результаты лучше при оперативном родоразрешении путем операции кесарева сечения по сравнению с вагинальными родами. Перинатальные исходы зависят также от срока беременности: чем меньше гестационный срок, тем они хуже.

Показаниями для родоразрешения являются любые минимальные признаки развития ОЖДБ, поскольку при развернутой картине острой печеночной недостаточности исход может быть неблагоприятным.

Структура осложнений определяет крайне сложную задачу формирования программы интенсивной терапии, во многом зависящую от преобладающего синдрома (-ов). Пациентки должны находиться в отделении анестезиологии и реанимации многопрофильного стационара с возможностью проведения комплексной интенсивной терапии и протезирования функции ряда органов.

При подготовке к родоразрешению особое внимание следует обратить на наличие коагулопатии (тромбоцитопения менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ , дефицит факторов свертывания крови (МНО, АПТВ более 1.5 выше нормы, фибриноген менее 1.0 г/л) поскольку именно эти нарушения при инвазивных процедурах (родоразрешение) быстро приводят к массивной кровопотере и развитию геморрагического шока.

Следует отметить, что лекарственная терапия ОЖДП во время беременности (витамины, кортикостероиды, гепатопротекторы и т.д.) и применение плазмафереза неэффективны. На стадии декомпенсации ОЖДП проявляет себя как гиперострая печеночная недостаточность с быстрым формированием полиорганной недостаточности. К неблагоприятным факторам следует отнести клиническую ситуацию, когда отрицательная динамика симптомов острой печеночной недостаточности нарастает в сроки менее 24 ч. Можно ожидать прогрессирования клиники поражения печени непосредственно после родоразрешения. Жировая инфильтрация печени полностью регрессирует в течение 5-6 недель после родоразрешения.

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). Клинико-лабораторное обследование у пациенток с подозрением на ОЖДП должно включать:

- УЗИ печени и желчевыводящих путей.
- МРТ или КТ печени.
- Биопсия печени (при наличии возможности и отсутствии коагулопатии и угрозы кровотечения).

Дополнительное лабораторное исследование:

- билирубин и его фракции;
- параметры системы гемостаза (МНО, АЛТВ, фибриноген, тромбоциты, при наличии возможностей - тромбоэластограмма);
- общий белок и его фракции - альбумин;
- сахар крови;
- амилаза;
- аммиак в плазме;
- электролиты плазмы (калий, натрий, хлор, кальций);
- свободный гемоглобин плазмы и мочи;
- АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ;
- исследование на носительство вирусов гепатита.

Все методы визуализации не имеют специфических признаков и могут служить лишь для дифференциальной диагностики ОЖДП и других патологических состояний.

Необходима дифференциальная диагностика с поражением печени при микроангиопатиях. При развитии развернутой картины острой печеночной недостаточности для постановки диагноза необходимо учитывать клинико-лабораторные данные, которые были фиксированы накануне развития симптомов, свидетельствующих о декомпенсации. Особенно важна дифференциальная диагностика ОЖДП с поражением печени при преэклампсии и с HELLP-синдромом вследствие высокой частоты встречаемости

## **Профилактика**

В настоящее время нет методов эффективной профилактики ОЖДП во время беременности.

Необходим лабораторный контроль функции печени в динамике при наличии диспептических симптомов (тошнота, рвота, тяжесть в эпигастральной области, в правом подреберье и др.) и/или слабости, сонливости во 2 и 3 триместрах беременности.

Для профилактики развития ОЖДП во время следующей беременности всем женщинам с ОЖДП и их детям по возможности рекомендуется пройти генетическое тестирование длинноцепочной 3-гидроксиацил-CoA дегидрогеназы.

## Литература

- Острая жировая дистрофия печени у беременных: интенсивная терапия и акушерская тактика. Клинические рекомендации (протокол лечения). Москва 2017 г.
- Острая жировая дистрофия печени у беременных: клинико-диагностические контраверсии, осложнения и прогноз. А.Н.Стрижаков, И.В.Игнатко, Е.В.Тимохина, Т.Г.Дюжева, Н.В.Афанасьева, Е.О.Голубенко, И.А.Дудина, И.А.Мацнева/ Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2019.
- Серов В.Н., Сухих Г.Т., Баранов И.И., Пырегов А.В., Тютюнник В.Л., Шмаков Р.Г. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей/ Руководство для врачей. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
- Акушерство: национальное руководство /под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.