

ОСТРЫЙ ЖИРОВОЙ ГЕПАТОЗ БЕРЕМЕННЫХ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Спириденко Г.Ю., Петров Ю.А., Чернавский В.В., Палиева Н.В.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: Galina.Spiridenko2015@yandex.ru

Представлен литературный обзор источников, изучающих клинические аспекты, направленные на исследование острого жирового гепатоза беременных. Данное заболевание обусловлено гепатоцеллюлярной дисфункцией с накоплением в цитоплазме липидных включений и/или печеночной недостаточностью при отсутствии некроза гепатоцитов и воспалительной инфильтрации стромы. Острый жировой гепатоз в клинической практике встречается нечасто, распространенность составляет 1:9000 – 1:15000 беременных, поэтому врачи узких специальностей, к которым в первую очередь обращаются такие больные, должны своевременно провести дифференциальную диагностику и неотложный перевод женщины в акушерский стационар третьего уровня. Несмотря на проводимую терапию, до настоящего времени сохраняется высокая летальность: погибают до 35% беременных женщин, в 30% случаев наблюдается мертворождение. Провоцируют развитие заболевания многократная беременность, преэклампсия, тромбоцитопенический синдром, индекс массы тела менее 20 кг/м², мужской пол ребенка. К ранним клиническим проявлениям первой стадии, развивающейся с 32–34-й недели беременности, относятся тошнота, астенический синдром, изжога. Сложность терапии заключается в отсутствии эффективных методов медикаментозной терапии и пролонгирования беременности, что также открывает горизонты для дальнейшего поиска методов лечения и возможностей профилактики острого жирового гепатоза беременных.

Ключевые слова: беременность, острый жировой гепатоз беременных, митохондриальный аппарат, бета-окисление жирных кислот, срочное родоразрешение.

ACUTE FATTY HEPATOSIS OF PREGNANT WOMEN: CLINICAL MANIFESTATIONS, EARLY DIAGNOSIS AND TREATMENT

Spiridenko G.Yu., Petrov Yu.A., Chernyavsky V.V., Palieva N.V.

FGBOU VO «Rostov State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, email: Galina.Spiridenko2015@yandex.ru

A literary review of sources studying clinical aspects aimed at the study of acute fatty hepatosis of pregnant women is presented. This disease is caused by hepatocellular dysfunction with accumulation of lipid inclusions in the cytoplasm and/or liver failure in the absence of hepatocyte necrosis and inflammatory stroma infiltration. Acute fatty hepatosis in clinical practice is rare, the prevalence is 1:9000 – 1:15,000 pregnant women, therefore, doctors of narrow specialties, to whom such patients primarily turn, should timely conduct differential diagnosis with an urgent transfer of a woman to an obstetric hospital of the third level. Despite the ongoing therapy, a high mortality rate remains to date: up to 35% of pregnant women die, stillbirth is observed in 30%. Multiple pregnancies, preeclampsia, thrombocytopenic syndrome, body mass index less than 20 kg /m², male sex of the child provoke the development of the disease. The early clinical manifestations of the first stage, developing from 32-34 weeks of pregnancy, include nausea, asthenic syndrome, heartburn. The complexity of therapy lies in the lack of effective methods of drug therapy and prolongation of pregnancy, which also opens up horizons for further search for treatment methods and opportunities for the prevention of acute fatty hepatosis of pregnant women.

Keywords: pregnancy, acute fatty hepatosis of pregnant women, mitochondrial apparatus, beta-oxidation of fatty acids, urgent delivery.

Во время физиологической беременности наблюдается высокая нагрузка на гепатоциты женщины. При наличии генетических дефектов митохондриального аппарата печеночных клеток с 32-й недели гестации возможно развитие острой печеночной недостаточности, обусловленной острым жировым гепатозом беременных (ОЖГБ), являющимся одним из самых тяжелых осложнений периода гестации [1]. Вышеизложенное подчеркивает

актуальность данной проблемы и подтверждает необходимость детального изучения патогенеза, клиники, диагностики и лечения этого состояния.

Цель работы: анализ современных источников литературы, подробно изучающих течение и причины возникновения острого жирового гепатоза беременных, а также способов своевременной диагностики и лечения.

Острый жировой гепатоз беременных – неотложное акушерское заболевание, обусловленное гепатоцеллюлярной дисфункцией и/или печеночной недостаточностью и характеризующееся отсутствием некроза печеночных клеток и воспалительной инфильтрации стромы, что позволяет провести дифференциальную диагностику с острыми вирусными гепатитами [2].

ОЖГБ имеет низкую распространенность (1:9000 – 1:15000 беременных), что осложняет раннюю диагностику и терапию и приводит к высокой материнской и перинатальной смертности. Летальность среди первобеременных женщин составляет, по данным разных авторов, около 25–35%, среди повторнобеременных – около 60–70%, перинатальная смертность достигает 20–30%. Эти цифры обязывают врачей различных специальностей проявлять особую настороженность, поскольку своевременная неотложная помощь, перевод больной в отделение реанимации и интенсивной терапии и родоразрешение спасают жизнь не только матери, но и плода. Однако даже при выполнении вышеперечисленных мероприятий материнская смертность достигает 9–30% [3, 4].

Для глубокого понимания механизмов развития клинических проявлений заболевания и лабораторно-инструментальных изменений необходимо подробнее рассмотреть этиопатогенез данного состояния. Было установлено, что провоцирующими факторами для ОЖГБ являются врожденная недостаточность фермента длинноцепочечной L-3-гидроксиацил-коэнзим А-дегидрогеназы у матери и плода, первая беременность, анамнестические данные, свидетельствующие о предшествующем эпизоде острого жирового гепатоза, многократная беременность, многоплодная беременность, преэклампсия, тромбоцитопенический синдром, индекс массы тела менее 20 кг/м², мужской пол ребенка [5]. Влияние факта беременности на развитие данной патологии не вызывает сомнений: большое количество родов в анамнезе, дебют заболевания после родов, пренатальная гибель плода, наличие предшествующих абортс увеличивают вероятность летального исхода матери в 2 раза и более [3]. Этиология заболевания изучена не в полном объеме. В настоящее время ведется активный поиск механизмов развития ОЖГБ. На данный момент установлено, что основным звеном в развитии заболевания выступает системная митохондриальная цитопатия – дефект фермента длинноцепочечной L-3-гидроксиацил-коэнзим А-дегидрогеназы (LCHAD).

Она проявляется вовлечением в патологический процесс не только гепатоцитов, но и кардиомиоцитов, миоцитов, нейронов, панкреатоцитов, нефроцитов [6].

Катаболизм длинноцепочечных жирных кислот происходит в митохондриях. В бета-окислении жирных кислот участвуют 2 белка – ацил-коА дегидрогеназа жирных кислот (VLCAD) и метионин-синтетаза (MTR), состоящая из ферментов длинноцепочечной 2,3-еноил-коэнзим А-гидратазы (LHYD), длинноцепочечной 1,3-гидроксиацил-коэнзим А-дегидрогеназы (LCHAD), длинноцепочечной 3-кетоацил-коэнзим А-тиолазы (LKAD) [7]. Генетическое исследование женщин с ОЖГБ установило, что в 40% случаев наблюдается изолированный дефицит активности LCHAD, обусловленный мутацией G1528C в экзоне 15 гена HADHA. При этом происходит смена аминокислоты 474 с глутаминовой кислоты на глутамин, что приводит к потере энзимной активности одной цепи фермента. В редких случаях у женщин отмечается дефект всех трех ферментов MTR, обусловленный мутациями генов HADHA и HADHB, которые приводят к замене в аминокислоте 246 аспарагиновой кислоты на изолейцин [8, 9]. Также установлен высокий риск развития ОЖГБ у матери, плод которой является рецессивным носителем дефекта LCHAD. В результате генетических мутаций происходят нарушение бета-окисления жирных кислот в митохондриях гепатоцитов, резкое снижение кетогенеза, активация омега-окисления жирных кислот с образованием дикарбоновых кислот, что, в свою очередь, приводит к поступлению большого количества 3-гидроксимиристиновой, 3-гидроксипальмитиновой и 3-гидроксидикарбоновой кислот в кровотоки матери с накоплением их в плаценте. Высокая концентрация жирных кислот в кровеносном русле приводит к развитию оксидативного стресса, гепатоцитарного апоптоза и усилению митохондриальной дисфункции, а также к ингибированию ферментов глюконеогенеза [8]. Это вызывает развитие острой печеночной недостаточности, метаболического ацидоза, гипераммониемии, гипогликемии. Для дезактивации токсических производных жирных кислот необходимо их связывание с эндогенным карнитином с образованием ацилкарнитинов, что приводит ко вторичной карнитиновой недостаточности. При этом микроскопически в печени обнаруживаются набухание гепатоцитов, цитоплазматические липидные включения в виде крупных и мелких капель, обусловленные увеличенным поступлением свободных жирных кислот и замедленным окислением их в митохондриях, отсутствие изменения архитектоники, некроза и инфильтративных изменений печеночной паренхимы [10]. В последние годы также изучается влияние инсулинорезистентности на формирование данной патологии. Появились публикации, отмечающие связь концентрации неэстерифицированных жирных кислот с активностью эндоканнабиноидной системы, участвующей в формировании метаболического синдрома [11].

Диагностика ОЖГБ осложняется этапностью развития заболевания. Дебют патологического процесса не вызывает настороженности у женщин. Первые проявления наблюдаются на сроке 32–34 недели беременности. Возникает в 85% случаев тошнота, в 50% – астенический синдром, в 60% – изжога, сопровождающаяся болью на всем протяжении пищевода, в 70% – умеренный кожный зуд [12]. Затем в 90% случаев присоединяются лихорадка, рвота, снижение аппетита, боли в правой подреберной области. Изжога значительно усиливается, боль по ходу пищевода возникает не только при прохождении твердой пищи, но и при проглатывании воды, не купируется медикаментозными препаратами [13]. Это обусловлено начальными этапами развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, вызывающего эрозирование слизистой оболочки пищевода. В 50% случаев присоединяются симптомы преэклампсии. Так, проявляется преджелтушная стадия ОЖГБ. В этот период в стационар госпитализируют 69% женщин. Однако наличие масок других заболеваний гепатобилиарной зоны затрудняет своевременную диагностику и способствует госпитализации женщин в инфекционное или хирургическое отделение [14].

Через 7–15 дней возникают выраженная, быстро нарастающая иктеричность кожных покровов и слизистых оболочек, рвота «кофейной гущей», вызывающая купирование изжоги, что является важным диагностическим признаком, позволяющим заподозрить ОЖГБ. При этом необходима срочная госпитализация женщины в медицинские учреждения 3-го уровня – перинатальные центры [15]. В 50% случаев отмечаются развитие асцита, эрозирование и изъязвление слизистых оболочек верхних отделов желудочно-кишечного тракта. У 36% больных отмечается уменьшение границ печени на 1,1–1,6 см, отсутствует гепатолиенальный синдром, у 73% возникают олигурия, периферические отеки, у 55% – потеря массы тела. Развиваются острая печеночная недостаточность и ДВС-синдром, кома, метаболический ацидоз, повышается риск пренатальной смертности. Возникает желтушная стадия ОЖГБ, при которой процент госпитализаций достигает 28% [16].

Затем развивается тяжелая фульминантная печеночная недостаточность. Она характеризуется присоединением почечной недостаточности и печеночной энцефалопатии. В этой стадии больные поступают в стационар в 3% случаев [15].

Диагностика острого жирового гепатоза беременных включает в себя следующие аспекты:

1) лабораторные методы исследования:

– общий анализ крови – наблюдаются лейкоцитоз до $30 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез, лимфопения, тромбоцитопения, при возникновении кровотечения происходят снижение уровня гемоглобина и эритроцитов, увеличение СОЭ;

– биохимический анализ крови – наблюдаются гипопроteinемия до 60 г/л, гипоальбуминемия, гипогликемия, гипербилирубинемия не более 100 мкмоль/л за счет прямого билирубина, незначительное повышение активности аланинаминотрансферазы в 4–11 раз, щелочной фосфатазы, увеличение уровня мочевины, креатинина, гипераммонемия, метаболический ацидоз [17];

– коагулограмма – наблюдаются уменьшение протромбинового индекса, протромбинового времени, гипофибриногенемия менее 2 г/л, снижение антитромбина-3;

– в настоящее время разрабатывается современный метод ранней диагностики данного заболевания. Он основан на выявлении недостаточности фермента длинноцепочечной L-3-гидроксиацил-коэнзим А-дегидрогеназы при помощи определения концентрации в крови тетрадеcanoилкарнитина и тетрадеканоилкарнитина, свободного карнитина при помощи масс-спектрометрии. Также возможны проведение молекулярно-генетического консультирования и молекулярное исследование дефекта LCHAD [18];

– иммунологическая диагностика острых вирусных гепатитов – иммуноферментный анализ сыворотки крови – проводится для своевременной дифференциальной диагностики с острыми вирусными гепатитами;

– почасовое наблюдение за изменениями показателей крови, в первую очередь, коагулограммой;

2) инструментальные методы исследования:

– ультразвуковое исследование органов брюшной полости – наблюдается диффузное повышение эхогенности печеночной паренхимы, однако отсутствие ультразвуковых изменений не исключает диагноза ОЖГБ. Так, А.Н. Дмитриев отмечает отсутствие отклонений размеров печени пациентки с диагнозом «острый жировой гепатоз беременных» от нормальных значений при однородности ее структуры и нормальной эхогенности [12];

– фиброгастроскопия – проводится при выраженной длительной изжоге или рвоте «кофейной гущей» – выявляются эрозивные изменения на слизистой оболочке пищевода;

– прижизненная чрескожная пункционная биопсия печени с последующим гистологическим исследованием биоптата – выявляются инфильтрация гепатоцитов липидными включениями, отсутствие некротических и инфильтративных изменений. Однако степень тяжести больной и высокий риск ДВС-синдрома ограничивают возможности проведения данного исследования. Показано проведение биопсии только в преджелтушном периоде заболевания при нормальных значениях коагулограммы [19];

3) консультации узких специалистов: инфекциониста-гепатолога, терапевта, невропатолога, нефролога, хирурга, анестезиолога-реаниматолога.

При наличии у больной клинических признаков развития острой печеночной недостаточности необходимо заподозрить острый жировой гепатоз беременных. Подтверждением является наличие 5 и более критериев по шкале «Swansea».

1. Тошнота и рвота
2. Абдоминальные боли
3. Полидипсия и полиурия
4. Энцефалопатия
5. Увеличение уровня трансаминаз в 4–11 раз
6. Увеличение содержания билирубина
7. Гипогликемия менее 4,0 ммоль/л
8. Увеличение уровня уратов более 340 мкмоль/л
9. Увеличение уровня креатинина более 150 мкмоль/л
10. Увеличение уровня NH_3 более 47 мкмоль/л
11. Лейкоцитоз более $11 \times 10^9/\text{л}$
12. Коагулопатия – ПТВ более 14 с, АПТВ более 34 с
13. Асцит / гиперэхогенная структура печени при УЗИ
14. Микровезикулярный стеатоз при биопсии печени и гистологическом исследовании [20].

При диагностировании данного состояния необходима неотложная помощь больной. Эффективных методов медикаментозной терапии, устраняющих тяжелые последствия острой печеночной недостаточности, до настоящего времени не разработано [19]. Лекарственная терапия, включающая в себя применение глюкокортикостероидов, гепатопротекторов, витаминов, и плазмаферез не являются эффективными. После лабораторно-инструментального подтверждения диагноза показано срочное родоразрешение после кратковременной корректирующей гомеостаз и гемостаз терапии и частичной коррекции жизнеугрожающих состояний, обусловленных острой почечной недостаточностью. Оптимальный срок от возникновения первых симптомов острого жирового гепатоза до родоразрешения должен составлять не более 7 дней. Не установлено влияние метода родоразрешения на дальнейшее течение острого жирового гепатоза, поэтому он определяется с учетом состояния плода и беременной [20]. Критическими значениями коагулограммы, требующими срочной коррекции, являются концентрация тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$, международное нормализованное отношение более 1,35, активированное частичное тромбопластиновое время более 1,5 выше нормы, фибриноген менее 1 г/л, поскольку при проведении инвазивных процедур в процессе родоразрешения значительно повышается риск массивной кровопотери с последующим геморрагическим шоком [21]. Выбор метода

анестезии также обусловлен коагулопатией. Абсолютно противопоказано применение нейроаксиальных методов анестезии. Необходимо проведение общей анестезии с применением кетамина, фентанила, севофлюрана [19, 22]. При развитии полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде показана продленная искусственная вентиляция легких. При возникновении сердечно-сосудистой недостаточности необходимо проведение инфузий кристаллоидов и вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления в значении больше 75 мм рт. ст. Прогрессирование острой печеночной недостаточности в послеоперационном периоде в течение первых суток является показанием для проведения трансплантации печени [23].

Симптомы ОЖГБ при родоразрешении без осложнений купируются в течение 5–6 недель. Однако развитие полиорганной недостаточности в стадии декомпенсации, а также наличие отрицательной динамики симптомов печеночной недостаточности в течение первых суток после родоразрешения являются неблагоприятными прогностическими признаками.

К мерам неспецифической профилактики впервые возникшего острого жирового гепатоза беременных можно отнести регулярный контроль лабораторных показателей биохимического анализа крови при возникновении первых признаков диспепсического синдрома. При наличии информации о ранее перенесенном во время предыдущих беременностей остром жировом гепатозе рекомендовано генетическое исследование матери и детей на наличие дефекта фермента длинноцепочечной L-3-гидроксиацил-коэнзим А-дегидрогеназы [24].

Заключение

Острый жировой гепатоз является редким и жизнеугрожающим состоянием, что обуславливает необходимость более глубокого изучения механизмов патогенеза, дающих возможность поиска новых диагностических решений. Установление связи возникновения данного состояния с фактом беременности значительно снизило как материнскую, так и младенческую смертность. Своевременная диагностика и срочное родоразрешение больной в 70% случаев устраняют прогрессирование острой печеночной недостаточности и позволяют сократить необходимость в проведении трансплантации печени.

Список литературы

1. Куликов А.В., Шифман Е.М., Спирин А.В. Печеночная патология в акушерстве // Российский медицинский журнал. 2014. № 2. С. 37-44.
2. Кузьмин В.Н., Серобян А.Г. Острый жировой гепатоз беременных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008. № 7 (1). С. 83-87.

3. Надеев А.П., Жукова В.А., Травин М.А., Мозолева С.П. Патология печени и материнская смертность // Архив патологии. 2018. № 2. С. 43-47.
4. Надеев А.П., Жукова В.А., Агеева Т.А. Острый жировой гепатоз беременных как причина материнской смерти: наблюдение из практики // Вестник судебной медицины. 2016. № 5 (3). С. 54-57.
5. Ниязметов Р.Э., Ризопулу А.П. Роль иммунологических механизмов в развитии острого жирового гепатоза беременных // Цитокины и воспаление. 2003. № 2 (1). С. 45-49.
6. Пидгирный Я.М. Острая печеночная дисфункция и беременность // Медицина неотложных состояний. 2018. № 3 (90). С. 7-13.
7. Храмова Е.Б., Хорошева Е.Ю., Перфилова О.В. Недостаточность 3-гидрокси-ацил-КоА-дегидрогеназы длинноцепочечных жирных кислот: клинический случай // Проблемы эндокринологии. 2018. № 64 (3). С. 160-162.
8. Печатникова Н.Л., Полякова Н.А., Какаулина В.С., Потехин О.Е., Семенова Л.П., Байдакова Г.В. Недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы: важность ранней диагностики // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2017. № 96 (4). С. 121-127.
9. Ниязметов Р.Э. Провоспалительные цитокины и иммунофенотип лимфоцитов у беременных при остром жировом гепатозе // Медицинская иммунология. 2004. № 6 (1-2). С. 137-142.
10. Исаченкова И.П., Титаренко Б.Ф. Патоморфологические особенности поражения печени при гестозе // Вестник судебной медицины. 2013. № 2 (2). С. 45-48.
11. Красильникова Е.И., Быстрова А.А. Синдром инсулинорезистентности и печень // Эффективная фармакотерапия. 2011. № 6. С. 24-28.
12. Кузнецов А.С., Юминова А.В., Дмитриев А.Н. Острый жировой гепатоз беременных. Случай из клинической практики // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. 2018. № 1. С. 379-383.
13. Петров Ю.А. Здоровье семьи – здоровье нации. 2-е изд. М.: Медицинская книга, 2020. 320 с.
14. Патратий М.В., Олексюк С.И., Белоус Д.Г. Клинический случай острого жирового гепатоза у беременной // Медицина неотложных состояний. 2014. № 5 (60). С. 113-116.
15. Князев С.А. Успеть до точки невозврата // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2015. № 4 (27). С. 147-154.
16. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Дюжева Т.Г., Афанасьева Н.В., Голубенко Е.О. Острая жировая дистрофия печени у беременных: клинико-диагностические

контраверсии, осложнения и прогноз // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019. № 3. С. 133-139.

17. Зайцев И.А. Изменение функциональных печеночных тестов при беременности // Актуальная инфектология. 2017. № 5 (4). С. 160-165.

18. Торчинов А.М., Кахраманова В.А., Жигулина Т.А., Кузнецов В.П. Динамические изменения функции печени физиологически протекающей беременности и гестозе // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006. № 5 (6). С. 49-53.

19. Кулбаева С.Н., Акбердиева Г.У., Алдешев А.А., Джунусова Р.К. Клинический случай диагностики и лечения острого жирового гепатоза у беременной // Клиническая медицина Казахстана. 2017. № 45 (3). С. 109-111.

20. Sarkar M., Brady C.W., Fleckenstein J., Forde K.A., Khungar V., Molleston J.P. Reproductive Health and Liver Disease: Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2021. №73 (1). P. 318-365.

21. Varuni K., Sivansuthan S. Acute fatty liver of pregnancy: A case report of successfully managed an uncommon catastrophic disease. Jaffna Medical Journal. 2018. № 30 (1). P. 39-41.

22. Грицан Г.В., Грицан А.И., Еремеев Д.П., Янковский Р.В. Анализ результатов диагностики и интенсивной терапии HELLP-синдрома и острого жирового гепатоза у беременных // Сибирское медицинское обозрение. 2013. № 2 (80). С. 66-71.

23. Анисимов О.Г., Галимова И.Р., Евстратов А.А., Хайруллина. Успешный опыт лечения острого жирового гепатоза беременных с исходом в почечно-печеночную кому в условиях перинатального центра // Практическая медицина. 2012. № 8-1 (64). С. 75-77.

24. Ибадильдин А.С., Шарунов Г.И., Буираев К.М. Заболевания печени у беременных, принципы лечения // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2013. № 4 (2). С. 269.