

## Рецензия

на реферат по дисциплине «Акушерство и гинекология» клинического ординатора Дмитриевой Е.В. на тему: «Беременность и заболевания печени»

Актуальность заявленной темы реферата, очевидна, так как важность проблемы, затронутой в данном реферате, обусловлена широким распространением патологии гепатобилиарной системы у женщин.

В работе полностью раскрыто содержание материала, материал изложен грамотно, в определенной □ логической последовательности, продемонстрировано системное и глубокое □ знание программного материала, знание современной учебной и научной литературы, точно используется терминология.

В работе представлены четкие этиологические особенности, показания и противопоказания для дальнейшей тактики лечения различных заболеваний гепатобилиарной системы у беременных женщин, что соответствует современным клиническим рекомендациям. Использование представленного материала позволит практикующим врачам избежать ошибок и осложнений при проведении диагностики и лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей у беременных.

Четко соблюдены требования к оформлению реферата: титульный лист, оглавление со страницами, введение, основная часть, заключение, списки литературы, источников. В основной части работы автор последовательно и доходчиво излагает теоретический материал.

Оценивая представленную работу, можно отметить тот факт, что автор стремился максимально подробно разобраться и изложить изучаемый теоретический материал и справился с поставленной задачей. Реферат написан хорошим литературным языком, проиллюстрирован и оформлен.

В целом работа выполнена на хорошем уровне, полностью отвечает требованиям, предъявляемым к данному виду работ и заслуживает оценки «отлично».

*доц. Шапошеникова Е.В.*  
*Евгений?*

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-  
ЯСЕНЕЦКОГО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ**

Кафедра Акушерства и гинекологии ИПО

Реферат на тему:  
«Беременность и заболевания печени»

Выполнила: Дмитриева Е.В. ординатор 1 года  
кафедры акушерства и гинекологии ИПО

Красноярск 2019

## Оглавление

1. Введение.....	3 стр.
2. Анатомо-физиологическая характеристика печени.....	4 стр.
3. Заболевания печени, связанные с гестацией.....	8 стр.
4. Острый жировой гепатоз беременных (синдром Шихана).....	10 стр.
5. HELLP – синдром.....	15 стр.
6. Аутоиммунный гепатит.....	16 стр.
7. Первичные холестатические поражения печени.....	18 стр.
8. Болезнь Вильсона – Коновалова.....	19 стр.
9. Выводы.....	20 стр.
10. Список используемой литературы.....	21 стр.

## Введение

В последние десятилетия, как во всем мире, так и в нашей стране, становится все более актуальным сочетание беременности и заболеваний печени инфекционной и неинфекционной природы. Наиболее часто у женщин детородного возраста встречаются острые и хронические вирусные гепатиты (ОВГ, ХВГ), холестатический гепатоз беременных, реже - токсические и аутоиммунные гепатиты, первичные холестатические поражения печени (первичный билиарный цирроз и первичный склерозирующий холангит), гепатоцеребральная дистрофия, или болезнь Вильсона-Коновалова. Актуальность данной проблемы обусловлена широким распространением патологии гепатобилиарной системы у женщин; неуклонно растущей заболеваемостью вирусными гепатитами (ВГ); значительным «омоложением» ВГ, с интенсивным вовлечением в эпидемиологический процесс людей фертильного возраста; большой частотой развития хронических форм; наличием заболеваний с минимальными и стертыми клиническими проявлениями; трудностями специфической диагностики; увеличением антропогенных нагрузок, особенно в экологически неблагоприятных регионах.

Рост числа заболевших ВГ среди взрослых неизбежно переводит эту проблему в плоскость перинатальной патологии. Существует ряд положений, определяющих значимость проблемы вирусных поражений печени в перинатологии. Наиболее важные следующие:

1. Вирусные инфекции обуславливают не менее 40 % всех случаев желтухи у беременных.
2. ВГ у матери нередко является хроническим заболеванием – 10 % при гепатите В и 75-85 % при гепатите С, поэтому в отличие от многих классических внутриутробных инфекций риск заражения плода сохраняется и при последующих беременностях.
3. Если заболевание матери диагностировано в период беременности, можно с определенной степенью вероятности судить о риске заражения плода и предпринять действия, снижающие этот риск.
4. Выраженность вирусемии у матери и активность ее противоинфекционной защиты, а также сроки инфицирования во многом определяют вероятность заражения плода и прогноз развития инфекции у ребенка.
5. У перинатально инфицированных вирусами гепатита детей не описано врожденных уродств, что предположительно связано с отсутствием прямого тератогенного воздействия вирусов и заражением плода в поздние сроки беременности или интранатально.
6. У родившегося ребенка высока вероятность формирования первично-хронического вирусного гепатита, с высокой угрозой прогрессирующего течения, с формированием в дальнейшем цирроза печени и или гепатоцеллюлярной карциномы.

Таким образом, актуальность проблемы «Заболевания печени и беременность» не вызывает сомнений.

## Анатомо-физиологическая характеристика печени

Печень - непарный орган массой 1300 -1800 г, расположенный в правом подреберье, под диафрагмой. В печени различают 2 доли - правую и левую, 5 секторов и 8 наиболее постоянно встречающихся сегментов. 2/3 объема крови поступает в печень по воротной вене (vena portae), 1/3 объема крови - по печеночной артерии (a. hepatica communis). Воротная вена формируется чаще всего из двух стволов - селезеночной вены и верхней брыжеечной вены. Многочисленными анастомозами - их называют портокавальными - воротная вена связана с полыми венами. Отводящей сосудистой системой печени являются печеночные вены (venae hepaticae). Желчевыводящая система печени начинается с желчных капилляров, не имеющих собственной стенки (ее роль выполняют мембраны гепатоцитов). Сливаясь с собой, капилляры формируют желчные ходы - холангиолы, которые впадают в желчные протоки -холанги. Заканчиваются желчные протоки общим печеночным протоком. Печеночный проток сливается с пузырным, образуется общий желчный проток, который открывается в двенадцатиперстную кишку.

Структурная основная единица печени - долька, которая формируется из гепатоцитов. Гепатоциты составляют 60 % всей массы органа, 20 % паренхимы составляют эндотелиальные клетки, оставшиеся 20 % - интерстиций. Гепатоциты представляют собой неправильные шестигранники, имеющие два полюса - синусоидальный, обращенный к кровеносному сосуду и билирный, обращенный к желчному каналцу. В каждом гепатоците может происходить около тысячи различных реакций. Любые изменения гепатоцитов, касающиеся их размеров, деструкции клеточных органелл - сказываются на их функции. Чем больше поврежден гепатоцит, тем сильнее страдает функция.

**Гепатоцит** характеризуется сильно развитой системой эндоплазматического ретикулума (ЭР). Это образование состоит из двух видов оболочковидных систем: у одной на внешней поверхности находится множество зернышек - это шероховатый ЭР, у другой имеются гладкие оболочки - гладкий ЭР. Одна из главных функций шероховатых и гладких мембран - синтез белков "на экспорт" или синтез ферментных комплексов, которые участвуют в метаболизме поступающих в гепатоцит соединений. Важная функция ЭР - синтез фосфолипидов, триглицеридов и холестерина. С гладкими ретикулумом связана прежде всего функция детоксикации нормальных метаболитов и чужеродных соединений.

**Ретикулоэндотелиальные клетки** печени представлены тремя типами:

- а) Купферовские клетки расположены в синусоидах, чаще всего в углах из нескольких гепатоцитов. Их существенная функция - фагоцитоз эритроцитов, частиц эмульгированного жира, красителей, коллоидных частиц, холестерина.
- б) Эндотелиальные клетки ограничивают стенки синусоидов, образуя прерывистые пленки так, что между клетками остаются полости или отверстия размерами от 0,1 до 1,0 мк. В определенных условиях могут подключаться к процессам фагоцитоза, превращаясь в настоящие купферовские клетки.
- в) Накапливающие жир клетки обнаружены в промежутках между гепатоцитами и в пространствах Диссе (4,5 на 100 гепатоцитов). Их отличительная особенность -

наличие капелек жира в цитоплазме. Предполагают участие этих клеток в образовании ретикулярных волокон в пространстве Диссе. Печень играет важную роль в поддержании физиологической концентрации углеводов, липидов, белков и аминокислот.

#### Углеводы.

Поддержание концентрации углеводов происходит за счет способности гепатоцитов регулировать поступление в общий кровоток глюкозы, всасывающийся из пищеварительного тракта.

Элиминированная гепатоцитами глюкоза расходуется на:

- а) синтез гликогена (не более 10-15 %);
- б) окислительный распад (более 60 %);
- в) синтез жирных кислот (до 30 %).

При несбалансированном питании эти соотношения изменяются. В печени протекают реакции глюконеогенеза (лактат и аланин - поступают из мышц, глицерол - из жировой ткани, глюкогенные аминокислоты - с пищей). Избыточное поступление глюкозы с пищей увеличивает в гепатоците интенсивность всех путей её превращения, поэтому между глюкозой и триглицеридами в процессе окисления может возникать конкуренция.

#### Липиды.

Печень, как орган, ответственный за продукцию компонентов желчи, участвует в переваривании и всасывании липидов. Здесь синтезируются желчные кислоты - эмульгаторы жира и активаторы панкреатической липазы в тонком кишечнике. При их отсутствии переваривание липидов практически не происходит. Затруднено и всасывание жирных кислот, для которых желчные кислоты служат солюбилизаторами. Печень выделяет в сутки 500 - 700 г желчи, содержащей до 90% воды. Концентрирование желчи происходит во время её перемещения в желчный пузырь и непосредственно в пузыре с образованием пузырной желчи. В составе желчи в кишечник выделяются некоторые вещества, в частности красители, образующие комплексы с белком.

#### Белки и аминокислоты.

Аминокислоты, поступающие из пищеварительного тракта, печень использует для синтеза белков плазмы и специфических белков печёночных клеток.

В печени синтезируется фибриноген и альбумины крови, составляющие 60-65% всех белков плазмы, а также большую часть глобулинов. Наряду с фибриногеном в гепатоцитах синтезируются специфические белки свертывания крови: факторы II, V, VII, X.

Печень занимает центральное место в обмене аминокислот. Здесь интенсивно протекают процессы трансаминирования, дезаминирования и непрямого дезаминирования при участии систем «кетоглутаровая - глутаминовая кислота».

Лишь малая часть аминокислот проходит через печень транзитом, большая часть задерживается в гепатоцитах, включаясь в биосинтез белков или катаболизм.

Здесь же в полном объеме обезвреживается высвобождающийся при дезаминировании аммиак (синтез мочевины). Способность печени обезвреживать аммиак имеет десятикратную степень надежности.

Таким образом, трудно назвать другой орган, обладающий подобным разнообразием функций. Печень участвует в белковом, липидном, углеводном, минеральном, пигментном обмене, является основным депо жирорастворимых витаминов, здесь синтезируется гепарин, инактивируются токсические продукты метаболизма, а также многие стероидные гормоны (тироксин, эстрогены, инсулин, альдостерон, антидиуретический гормон).

Большое значение для понимания механизмов возникновения желтухи имеет пигментный обмен. Желтуха - это синдром, обусловленный накоплением в крови избыточного количества билирубина и проявляющийся окрашиванием в желтый цвет кожи, склер, слизистых. Желтуха выявляется при уровне билирубина в плазме 34,2 мкм/л (общий билирубин в норме - 8,5-20,5 мкм/л).

Эритроциты, оставив за плечами 4 месяца жизни и 200 км пройденного пути, погибают. За сутки распадается около 1 % эритроцитов. Из гема разрушенного гемоглобина в ретикулоэндотелиальной системе, т.е. в печени, селезенке, костном мозге, образуется около 80 % билирубина. Оставшиеся 20 %, так называемый шунтовой билирубин, образуется из гемсодержащих эритроцитов и некоторых протеинов (миоглобин, цитохромы и др.). За сутки образуется от 100 до 300 мг билирубина. Этот билирубин циркулирует в крови в связи с альбумином, он нерастворим в воде и не может пройти через почечный фильтр. Это свободный, или непрямой билирубин, так как он дает положительную реакцию Ван ден Берга на билирубин только при добавлении алкоголя, или других реактивов. На синусоидальном полюсе гепатоцита свободный билирубин отделяется от альбумина и движется через мембрану гепатоцита с помощью специального транспортного фермента - лигандина. В гепатоците свободный билирубин связывается с глюкоуроновой кислотой, образуется связанный, или прямой билирубин, так как он дает прямую реакцию Ван ден Берга. Прямой билирубин транспортируется к билиарному полюсу гепатоцита и с желчью выделяется в кишечник. Кишечные бактерии восстанавливают пигмент с образованием уробилиногена. Из тонкого кишечника часть уробилиногена через воротную вену попадает в печень, где полностью расщепляется. Незначительное количество уробилиногена (0-4 мг/сут) может попадать в общий круг кровообращения и будет определяться в моче. Основное количество уробилиногена, претерпевая дальнейшие превращения, поступает в толстый кишечник и выделяется с калом в виде стеркобилина. Если печень поражена, то поступивший через воротную вену уробилиноген не расщепляется, а попадает в общий кровоток и выделяется почками с мочой в виде уробилина.

Гипербилирубинемия рассматривают как печеночную, или паренхиматозную, если более 50 % общего билирубина составляет прямой билирубин. Гипербилирубинемия рассматривают как надпеченочную, или гемолитическую, если более 80 % общего билирубина представлено непрямым билирубином.

При ВГ желтуха имеет печеночный характер и развивается вследствие нарушения различных звеньев метаболизма:

- нарушение захвата свободного билирубина вследствие низкого уровня ферментов лигандинов (может быть при голодании и использовании рентгенконтрастных веществ);

- нарушение конъюгации билирубина с глюкуроновой кислотой;
- нарушение секреции билирубина в желчь;
- нарушение транспортировки билирубина по желчным капиллярам с возвратом билирубина в кровь.

Беременность увеличивает нагрузку на большинство органов женщины и печень в данном случае не является исключением. Несмотря на увеличение сердечного выброса на 40-59 %, минутный объем крови, проходящий через печень, остается равным 1,5 л. Однако соотношение сердечного выброса, расходуемого на перфузию печени, при беременности снижается с 35 до 25 %.

Уровень белка в сыворотке крови во время беременности снижается, к родам он может достигать 60 г/л. Изменяется и величина отношения альбумина к глобулинам. Эти изменения происходят за счет снижения уровня альбумина и увеличения содержания альфа- и бета-глобулинов. Снижается и уровень гама-глобулинов.

Функциональный стресс, которому подвергается печень при нормальной беременности, обычно не вызывает особых морфологических изменений. Гистологически выявлено увеличение содержания гликогена и жировое отложение в клетках печени.

В период беременности мобилизуются все функциональные резервы печени, активизируются все обменные процессы, в которых участвует этот орган, более напряженной становится антитоксическая функция печени. Функциональные нагрузки, которым подвергается печень, особенно увеличиваются во вторую половину беременности. В поздние сроки беременности уменьшение экскурсии диафрагмы приводит к ослаблению одного из важнейших компонентов механизма опорожнения желчного пузыря. Складываются условия, способствующие застою желчи и повышению ее вязкости, снижению тонуса желчевыводящей системы на фоне повышенной проницаемости желчных капилляров. Перечисленные факторы обуславливают развитие холестаза.

Печень играет центральную роль в процессах метаболизма и инактивации гормонов, секретируемых надпочечниками, яичниками и со второй половины беременности - плацентой. Печень превращает жирорастворимые гормональные соединения в водорастворимые, которые элиминируются из организма. При этом эстрадиол и его производные превращаются в эстрон и эстриол, прогестерон переходит в прегнандиол. Печень поддерживает физиологическое равновесие между половыми гормонами, что обеспечивает возможность возникновения, развития, сохранения и завершения беременности. Нарушение инактивации гормонов в печени приводит к избыточной концентрации эстрогенов в крови.

Во вторую половину беременности наблюдается гиперкортицизм. Вероятно, это связано как с повышенным образованием глюкокортикоидов в организме беременных, так и со снижением их метаболизма. Следует учитывать, что при беременности имеются дополнительные источники кортикостероидов, которыми является плацента и, вероятно, плод.

Таким образом, многосторонняя перестройка, происходящая в организме при беременности, может обуславливать и определять более тяжелое течение некоторых заболеваний.



Болезни печени у беременных можно подразделить на две группы:

- непосредственно связанные с гестацией;
- сопутствующие гестации.

К первой группе относятся следующие заболевания: синдром Шихана, или острая желтая атрофия печени, Hellp-синдром и внутрипеченочная холестатическая желтуха беременных.

Вторая группа более многочисленна и включает заболевания, непосредственно с беременностью несвязанные. Это хронические болезни, имеющиеся у женщин до беременности, и болезни, возникающие на фоне беременности. К таким заболеваниям относятся ОВГ и ХВГ, первичные холестатические поражения печени, доброкачественные гипербилирубинемии.

### **Заболевания печени, связанные с гестацией**

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) — вторая по частоте причина желтухи у беременных после ВГ. Этиологически он связан только с беременностью. Это заболевание встречается у 0,1—2 % беременных. Патогенез ВХБ точно не установлен. Предполагают, что избыток эндогенных половых гормонов, свойственный периоду беременности, оказывает стимулирующее влияние на процессы желчеобразования и ингибирующее влияние — на желчевыделение.

Снижение выделения желчи способствует обратной диффузии билирубина в кровь. Это предположение подтверждается тем, что данный патологический синдром развивается у 80 % женщин во второй половине беременности и подъем содержания эстрогенов коррелирует у них с развитием кожного зуда. Отмечена определенная взаимосвязь между ВХБ и желтухой, вызываемой, гормональными контрацептивами. Определенная роль в развитии ВХБ отводится генетическим дефектам метаболизма половых гормонов, проявляющимся только во время беременности.

ВХБ развивается, как правило в III триместре беременности, реже - во II триместре. Возможно рецидивирующее течение при последующих беременностях. Характерно нарастание клинической симптоматики к родам и исчезновение проявлений болезни сразу после родов. Основное клиническое проявление ВХБ - это значительно выраженный кожный зуд, который возникает иногда за несколько недель до появления желтухи. Желтуха, как правило, неинтенсивная, сопровождается потемнением мочи и обесцвечиванием кала. Увеличения печени и селезенки обычно не наблюдается. Общее состояние больных не страдает.

При лабораторно-биохимических исследованиях наряду с повышением уровня билирубина в сыворотке крови (в основном за счет его прямой фракции) и выраженной уробилиногенурии выявляется значительное - в 10 -100 раз - увеличение содержания желчных кислот. Повышение концентрации чаще происходит за счет холевой кислоты и реже хенодзоксихолевой. При ВХБ помимо увеличения содержания желчных кислот возрастает активность и экскреторных ферментов, свидетельствующих о холестазах (щелочная фосфатаза, ГГТП, 5-нуклеотидаза). Активность трансаминаз остается в пределах нормы, часто снижаются показатели свертываемости крови - II, VI, IX факторы, протромбин. Осадочные пробы и протеинограмма почти не изменяются.

Гистологические исследования печени при ВХБ показывают сохранение структуры портальных полей, признаки воспаления и некроза отсутствуют. Единственный патологический признак — очаговый холестаза с желчными тромбами в расширенных капиллярах. Учитывая рецидивирующий характер заболевания, диагностировать ВХБ при повторной беременности значительно легче, чем при первой беременности. Определенную диагностическую ценность может иметь катamnестические указания на наличие кожного зуда в период беременности у матери и сестер пациентки.

Дифференциальную диагностику ВХБ следует проводить с острыми и хроническими вирусными гепатитами, лекарственными гепатитами, обтурационной желтухой при холелитиазе, первичным билиарным циррозом печени.

В диагностически трудных случаях показана биопсия печени. Эта манипуляция в период беременности не является более рискованной, чем вне нее. Однако следует помнить о том, что у беременных при внутрпеченочном холестазе нередко изменяется свертывающая система крови, поэтому имеется большой риск развития кровотечения. Признаки холестаза, обусловленные влиянием беременности, исчезают через 1-3 недели после родов. Считается, что все проявления болезни исчезают в течение 1-3 месяцев после родов.

Акушерская ситуация, как и у всех больных с патологией печени, характеризуется повышенной частотой преждевременных родов и большой перинатальной смертностью - до 11 %-13 %, отмечена также высокая частота тяжелых послеродовых кровотечений. Проводится симптоматическое лечение, основная задача которого — подавление кожного зуда. С этой целью рекомендуется применять препараты, связывающие избыток желчных кислот в крови. Назначается холестирамин на 1 - 2 недели. В связи с тем, что этот препарат прерывает не только кишечнo-печеночную циркуляцию желчных кислот, но и тормозит всасывание жирорастворимых витаминов А, D, E, K, то их следует вводить парентерально и контролировать показатели свертываемости крови. Некоторые исследователи с целью связывания желчных кислот назначают антациды из группы невсасывающихся (маалокс, альмагель, фосфалюгель) в обычной терапевтической дозе на 2-3 недели.

Патогенетически для лечения холестаза обосновано применение препаратов урсодезоксихолиевой кислоты (УДХК) в виде коммерческих препаратов Урсофальк (Германия) и Урсосан (Чехия). УДХК составляет основную часть пула желчных кислот черного медведя, что прямо отражено в названии (*ursus* - медведь). Гидрофильная УДХК конкурентно заменяет эндогенные гидрофобные желчные кислоты в общем пуле желчных кислот, происходит увеличение пассажа желчи и выведение токсических веществ. Гепатопротекторный эффект УДХК обусловлен блокадой рецепторов желчных кислот на мембранах гепатоцитов и стабилизацией мембран за счет включения УДХК.

У беременных применение урсофалька менее изучено. Имеющихся наблюдений применения препарата на протяжении 1 триместра беременности пока недостаточно, чтобы делать выводы о полной его безопасности. Имеются экспериментальные данные о возможной эмбриотоксичности урсофалька при применении в дозах, в 100 раз превышающих терапевтическую дозу. При холестатических формах поражения печени, прежде всего ВХБ, сопровождающихся нарастанием признаков холестаза во

время беременности, препараты УДХК все же можно применять, но во II-III триместрах беременности.

Показаны слепые тюбажи с ксилитом, сорбитом, желчегонные из группы холецистокинетиков. Антигистаминные средства обычно неэффективны, поэтому назначать их нецелесообразно.

Таким образом, ВХБ у большинства женщин протекает доброкачественно, прерывание беременности не показано. Необходим тщательный врачебный контроль, с динамическим контролем функций печени и состоянием плода. Роды у таких женщин рекомендуется проводить в лечебных учреждениях, где будет обеспечено оптимальное лечение преждевременно родившегося ребенка. В критических ситуациях при появлении опасности для плода показано досрочное родоразрешение.

### **Острый жировой гепатоз беременных (синдром Шихана)**

Острый жировой гепатоз беременных (ОЖГБ) — тяжелейшее осложнение 2-й половины беременности. Первое упоминание об острой жировой дистрофии печени у женщины, умершей в послеродовом периоде, относится к 1857 г. ОЖГБ как нозологическая форма был впервые описан в 1940 г. Н. Sheehan, который назвал это заболевание острой желтой акушерской атрофией печени и дал его подробное описание. Летальность при ОЖГБ, согласно первым сообщениям, составляла 90 — 100 %. Своевременная диагностика этого заболевания и правильно выбранная тактика лечения (безотлагательное родоразрешение) позволяют значительно снизить показатели материнской летальности, хотя даже при этих обстоятельствах она остается очень высокой и составляет, по данным разных исследователей, от 8 до 33 %, в среднем 25 %. ОЖГБ относится к редко встречающейся патологии беременности: 1 случай на 13 328 родов. Следовательно, в большинстве родильных домов с числом родов 3000—5000 в год врачи теоретически имеют возможность наблюдать эту патологию беременных 1 раз в 3 — 4 года. Однако следует подчеркнуть, что появление желтухи и диспептического синдрома нередко является основанием для госпитализации таких пациенток в инфекционный стационар с подозрением на вирусный гепатит (ВГ). Таким образом, часть беременных женщин с ОЖГБ в первую очередь попадают в поле зрения инфекционистов и акушеров родильных отделений, но иногда и терапевтов, особенно гастроэнтерологов, однако знания подавляющего большинства акушеров-гинекологов, врачей-терапевтов общего профиля об этом заболевании являются крайне недостаточными. Необходимо отметить, что и инфекционисты стационаров также нечасто встречаются с данной патологией, учитывая редкость ее возникновения.

Очень показательны статистические данные инфекционной клинической больницы № 1, (ИКБ № 1) г. Москвы, куда беременные с ОЖГБ поступают почти ежегодно. В период с 1970 по 2000 г. включительно диагноз ОЖГБ был установлен у 57 женщин. В 1972, 1976, 1982, 1995 г. не поступила ни одна беременная с ОЖГБ, в 2000 г. их было 7. По возрасту, больные ОЖГБ распределялись следующим образом: до 20 лет—3 женщины, от 21 до 30 лет—48, старше 30 лет—6 женщин. У наблюдаемых пациенток ОЖГБ развивался только в III триместре беременности: в сроки от 28 до 30 нед —у 28,

от 31 до 35 нед — у 27; в 36 — 38 нед — у 2 женщин; первородящих было 43, повторно родящих — 14 женщин. Из 57 пациенток с ОЖГБ погибли 10 (17,5%), из 60 новорожденных (было 3 двойни) погибли 16 (26,6%), из них 10 — антенатально.

Желтуха у беременных в лечебных учреждениях любого уровня и квалификации нередко расценивается как проявление ВГ и вызывает "рефлекс перевода", что неизбежно затягивает процесс диагностики и принятия ответственного решения. В половине случаев ОЖГБ (29 из 57 пациенток, 50,8 %) поводом для госпитализации в ИКБ № 1 явилось подозрение на ВГ. При этом 18 пациенток были направлены на госпитализацию врачами женских консультаций или поликлиник по месту жительства, а 11 женщин переведены в ИКБ Ц из родильных домов.

В тех случаях, когда у больных выражены тошнота и рвота, а желтухи еще нет, нередко на догоспитальном этапе высказывается предположение о наличии у беременной пищевой токсикоинфекции. Так, почти треть всех женщин с ОЖГБ (16 из 57 пациенток, 28 %) были направлены в ИКБ № 1 с диагнозом "пищевая токсикоинфекция".

Сложности диагностики ОЖГБ на догоспитальном этапе демонстрирует и тот факт, что 12 (21 %) из 57 женщин были госпитализированы в ИКБЛ № 1 с самыми разнообразными диагнозами: холецистопанкреатит, грипп, ОРВИ, реконвалесцент краснухи + гестоз, пищевая токсикоинфекция + аппендицит (?), трехдневная малярия и др.

ОЖГБ относят к желтухам, обусловленным собственной патологией беременности. В отечественной литературе для обозначения этого заболевания используют несколько терминов: острая жировая инфильтрация печени беременных, ОЖДП беременных.

По международной классификации болезней 10-го пересмотра эта патология отнесена в рубрику К-72 "Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках", куда она включена следующими терминами: "Желтая атрофия или дистрофия печени жировая, острый жировой гепатоз, синдром Шихана".

ОЖГБ развивается, как правило, у молодых первородящих. Этиология заболевания до сих пор неясна. Его развитие связывают с тромбозом сосудов печени, побочным действием тетрациклина и левомицетина, определенное значение имеют нарушения иммунного гомеостаза в системе мать — плод. Редкость данного осложнения у беременных при тяжелых формах токсикоза, сопутствующих бактериальных инфекциях и пониженном питании матери, свидетельствует о том, что возможно болезнь связана с генетическими дефектами ферментных систем печени. При биопсии определяют массивное диффузное ожирение печени без некроза гепатоцитов и воспалительной инфильтрации.

ОЖГБ проявляется тяжелой печеночно-клеточной недостаточностью, геморрагическим синдромом, обусловленным диссеминированным внутрисосудистым свертыванием крови, и поражением почек. В клиническом течении заболевания выделяют три стадии. Первая стадия — преджелтушная, как правило, начинается на 32—34-й неделе беременности. Больные жалуются на тошноту, слабость, кожный зуд, изжогу. Вначале изжога возникает эпизодически, затем приобретает перемежающийся характер и, наконец, становится мучительной, сопровождается ощущением жжения по ходу пищевода при прохождении твердой и жидкой пищи и не поддается лечению.

Вторая стадия (спустя 1-2 недели от начала болезни) - желтушная. При этом беременные чаще всего направляются к инфекционисту с подозрением на вирусный гепатит. К этому времени нарастает слабость, усиливается изжога, появляются тошнота, рвота (чаще кровавая), усиливается жжение за грудиной. Кровавая рвота, как и боли по ходу пищевода и в желудке, связаны с появлением множественных эрозий и язв в верхних отделах пищеварительного тракта. Эти клинические признаки сочетаются с быстрым уменьшением печени.

Через 1—2 недели после возникновения желтухи наступает третья стадия, которая характеризуется тяжелой печеночной недостаточностью. Почти все авторы обращают внимание, что печеночная недостаточность, обусловленная острым ожирением печени, отличается от таковой при вирусных гепатитах. Печеночная недостаточность в большинстве случаев сочетается с почечной недостаточностью и не сопровождается энцефалопатией. Беременные с ОЖГБ, осложненным недостаточностью печени, остаются в сознании вплоть до терминальной стадии болезни. С другой стороны, существуют наблюдения синдрома Шихана с развитием печеночной комы.

После внутриутробной гибели плода развивается ДВС-синдром. Он проявляется носовыми, маточными, желудочно-кишечными кровотечениями, с нарушением свертывающей системы крови.

При лабораторном исследовании крови определяются анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз со сдвигом влево, гипопротейнемия, некорректируемая гипогликемия, гипербилирубинемия, гипофибриногенемия, снижение ПТИ, гипокоагуляция с торможением фибринолиза, дефицит прокоагулянтов с высокой антикоагуляционной активностью. Уровень трасаминаз повышается незначительно, в 2-3 раза.

Продолжительность заболевания колеблется в пределах от нескольких дней до 7-8 недель

Согласно современным представлениям, ОЖГБ относят к митохондриальным цитопатиям, при которых жировое перерождение печени является проявлением системной патологии митохондрий, поражающей также почки, мышцы, нервную систему, поджелудочную железу, сердце. В митохондриях происходят все реакции преобразования и накопления энергии, кроме расщепления углеводов. Реакции окислительного фосфорилирования сопровождаются расщеплением жирных кислот (ЖК) и синтезом АТФ. Этот процесс требует участия специфических ферментов (3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы ЖК). Вероятно, что недостаточность этих ферментов, обусловленная генетически, лежит в основе развития ОЖГБ и других заболеваний, также относящихся к группе митохондриальных цитопатий (синдром Рейе, реакции на некоторые лекарства и др.). Об этом свидетельствуют генетические исследования, проведенные среди женщин с ОЖГБ, их мужей и новорожденных, в результате которых было показано, что развитие этого осложнения в течение беременности может быть связано с встречающейся у данной категории женщин гетерозиготностью по генному дефекту, вызванному появлением мутантного гена, ответственного за возникновение 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназной недостаточности. В эксперименте было установлено, что такой тип недостаточности ведет в конечном итоге к нарушению окисления ЖК в митохондриях. Не исключена возможность развития ОЖГБ в 3 триместре беременности в результате влияния на

организм матери, гетерозиготной по дефекту метаболизма ЖК, плода, имеющего этот дефект. Кроме того, беременность сама по себе может ухудшать функцию митохондрий. Так, у мышей на поздних сроках беременности отмечалась недостаточность окисления ЖК со средней длиной цепи, а также угнетение цикла Кребса.

Клинические проявления ОЖГБ разнообразны. Встречаются случаи со скудной клинической симптоматикой, с желтухой и без нее, а также варианты клинического течения, при которых заболевание протекает бурно, неумолимо прогрессирует, приводя к развитию острой печеночно-почечной недостаточности, диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) и гибели беременной женщины и ее ребенка.

Наиболее типичным является вариант течения заболевания, при котором первые его признаки появляются чаще всего между 30-й и 38-й неделями беременности. Однако заболевание может развиваться и раньше.

Как правило, при этом заболевании имеется преджелтушный период, когда на фоне вялотекущего гестоза появляются такие признаки, как слабость, вялость, тошнота, рвота, ощущение дискомфорта или боль в животе, чаще в эпигастральной области. В это же время возникает изжога, вначале кратковременная, перемежающаяся, затем все более продолжительная, достигающая необычайной степени интенсивности. Изжога сопровождается болью по ходу пищевода, усиливается не только при прохождении плотного пищевого комка, но и при глотании жидкости.

Патоморфологической основой этого симптома, поданным вскрытия, является эрозирование или изъязвление слизистой оболочки пищевода при развитии ДВС-синдрома. Следующая стадия развития ОЖГБ — появление желтухи, когда риск тяжелых осложнений для матери и плода резко возрастает. Желтуха обычно интенсивная, но может быть умеренно выраженной. Изжога, достигнув максимального развития, нередко завершается рвотой "кофейной гущей", после чего может наступить временное облегчение. Появление рвоты с примесью гематита является важным признаком, на основании которого возможно заподозрить данную патологию беременности. Течение заболевания может сопровождаться развитием эзофагита. Примерно у половины больных появляется асцит, возможно, в результате возникновения портальной гипертензии. ОЖГБ характеризуется прогрессирующей печеночной недостаточностью, при этом энцефалопатия не приводит к сколько-нибудь длительному выключению сознания, сопор сменяется полным восстановлением сознания. В большинстве случаев заболевание сопровождается лейкоцитозом (описаны случаи гиперлейкоцитоза), тромбоцитопенией, при развитии кровотечения снижается уровень гемоглобина и эритроцитов. Характерными являются гипопропротеинемия и снижение протромбинового индекса — ПТИ (как результат резкого снижения белково-синтетической функции печени), при этом уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), как правило, невысокий и в подавляющем большинстве случаев не превышает 3-10 норм. Для митохондриальных цитопатий, в том числе для ОЖГБ, свойственно развитие гипогликемии (в связи с нарушением цикла Кребса), гипераммонемии (иногда высокие концентрации мочевой кислоты обнаруживаются на очень ранней стадии болезни, до появления первых клинических признаков) и метаболического

ацидоза. При ОЖГБ практически всегда страдают почки, осложняя течение болезни почечной недостаточностью той или иной степенью тяжести.

При гистологическом исследовании обращает на себя внимание яркий желтый цвет печени, обусловленный жировым перерождением гепатоцитов. Гепатоциты набухшие, с мелкими и крупными каплями жира и центрально-расположенными ядрами. Печеночная архитектоника не нарушена. Поражение других органов выражается в жировой инфильтрации почек, поджелудочной железы и сердца.

Характерными являются также признаки резкого нарушения внутрисосудистого свертывания в виде выраженного геморрагического синдрома (кровотечения во всех органах, гемоторакс, гемоперитонеум, малокровие внутренних органов, острые язвы пищевода, желудка и др.).

Прогноз и исходы при ОЖГБ очень серьезные как для матери, так и для ребенка. Смерть обычно бывает вызвана ДВС-синдромом, профузным кровотечением и печеночно-почечной недостаточностью. Успех лечения определяется, прежде всего, своевременным распознаванием этого заболевания и ранним родоразрешением, а также совершенствованием методов интенсивной терапии (именно эти мероприятия привели в последние десятилетия к увеличению показателей выживаемости).

В инфекционный стационар больные ОЖГБ поступают, как правило, с подозрением на ВГ, поэтому дифференциальный диагноз в первую очередь проводится с острыми ВГ (ОВГ) различной этиологии. При ОВГ течение болезни также характеризуется развитием преджелтушного периода со сходными астеновегетативными и диспептическими явлениями, однако следует отметить, что клинические проявления все-таки имеют ряд особенностей. Так, изжога и боль при глотании по ходу пищевода несвойственны ВГ. При тяжелом течении желтушной стадии ВГ характерным является развитие своеобразной энцефалопатии, которая при прогрессировании болезни приводит к развитию комы и утрате сознания. ОВГ редко сочетается с гестозом, для него несвойственно развитие острой почечной недостаточности. Изменения биохимических показателей при ОВГ характеризуются значительным повышением уровня (АЛТ, который может достигать 30 — 100 норм и более, часто измененной является тимоловая проба, при этом в крови содержатся маркеры, позволяющие определить этиологию ВГ (HbsAg, анти-HBcIgM, анти-HDV-IgM и IgG, анти-HCV, анти-HAVIgM, анти-HEV и др.). ОВГ несвойственны лейкоцитоз, тромбоцитопения и гипопроотеинемия. Исключение ОВГ является первостепенной задачей, поскольку терапевтическая тактика при ведении беременных женщин, больных ОВГ и ОЖГБ, является диаметрально противоположной и направленной на сохранение беременности в разгаре ОВГ и на немедленное родоразрешение при ОЖГБ.

Обычно не приходится сожалеть ни об одном случае, когда родоразрешение было произведено на ранней стадии ДВС-синдрома. Последний развивается при многих тяжелых патологических процессах, особенно легко у беременных, но его нельзя считать патогномичным только для ОЖГБ. Однако в сочетании с другими симптомами начальной стадии нарушения свертываемости крови позволяют заподозрить ОЖГБ с достаточной степенью вероятности. Многие случаи ОЖГБ развивались вначале, как вялотекущий гестоз, который часто бывает у беременных в 3 триместре, но только при ОЖГБ этот процесс приобретает совершенно другое

качество. Маскируясь под ВГ, пищевую токсикоинфекцию и другие заболевания, ОЖГБ оставляет слишком мало времени для дифференциальной диагностики. В силу объективных причин лабораторные исследования зачастую "не успевают" к моменту необходимости принятия решения о выборе акушерской тактики. К тому же клиническая медицина не располагает тестами, которые могли бы подтвердить развитие ОЖГБ, скорее они отвергают другие заболевания, с которыми его приходится дифференцировать. Быстрый и точный ответ на все вопросы могла бы дать пункционная биопсия печени, которую многие исследователи рекомендуют проводить с целью установления диагноза, однако угроза развития кровотечения при развивающемся ДВС-синдроме ограничивает использование пункционной биопсии, к тому же далеко не во всех акушерских и инфекционных клиниках эта методика является рутинной.

### **HELLP - синдром**

Термин HELLP-синдром впервые предложил в 1985 г. Weinstein L., связывая данное состояние с тяжелой формой преэклампсии и эклампсии. При этом под тяжелой преэклампсией подразумевали состояние, когда уровень артериальной гипертензии составляет 160/110 мм.рт.ст., в сочетании с протеинурией (5 г/сутки) и олигурией.

Этим термином в настоящее время обозначают тяжелое осложнение беременности, возникающее в III триместре и характеризующееся определенным симптомокомплексом: гемолизом (H-hemolysis), повышением уровня ферментов печени (el — elevated liver enzymes), тромбоцитопенией (Ip — low platelet count). Поскольку HELLP-синдром рассматривается как осложнение или вариант гестоза, то следует подчеркнуть, что по данным клинко-физиологических исследований, основу тяжелого гестоза составляет генерализованный артериолоспазм, сочетающийся с гемоконцентрацией и гиповолемией, развитием гипокинетического режима кровообращения, повреждением эндотелия и развитием дыхательной недостаточности вплоть до отека легких.

HELLP-синдром развивается у 4-12 % женщин с тяжелой преэклампсией.

Ранними клиническими симптомами HELLP-синдрома могут быть тошнота и рвота (86 %), боли в эпигастральной области (86 %) и правом подреберье, выраженные отеки (67 %). Для HELLP-синдрома характерна триада: гемолиз, рост печеночных ферментов и тромбоцитопения у беременных. Часто лабораторные изменения при HELLP-синдроме появляются задолго до описанных жалоб и клинических проявлений. Нередко лабораторные показатели оценивают лишь в плане потенциального риска возникновения ДВС-синдрома.

Существует классификация J.N. Martin, разделяющая пациенток с HELLP-синдромом при гестозе на два класса: 1-й класс - число тромбоцитов >50 000/мм.куб. и 2-й класс - число тромбоцитов >50 000, но <100 000. Важным является определение активности лактатдегидрогеназы, отражающей повреждение гепатоцитов и тяжесть гемолиза. Отношение аланин- и аспартатаминотрансферазы при HELLP-синдроме обычно около 0,55. Гестоз, уже сам по себе, является синдромом полиорганной функциональной недостаточности, развивающейся в результате беременности, а присоединение HELLP-



синдрома очевидно указывает на крайнюю степень развития дезадаптации систем организма матери в попытке обеспечить потребности плода.

Заболевание достигает пика своего развития в течение 24-48 часов после родов. Быстрота выздоровления пациенток зависит от того, в какой стадии течения болезни производится прерывание беременности.

Аминотрансферазы могут увеличиваться в 10 и более раз. Билирубин резко возрастает. Выражена тромбоцитопения. Наблюдается внутрисосудистый гемолиз, следствием которого является гемолитическая анемия. Снижается содержание антитромбина III. Одновременно увеличиваются протромбиновое время и частичное тромбопластиновое время, уровень фибриногена становится ниже необходимого во время беременности. Увеличивается содержание азотистых веществ в крови, сахар крови низкий. Морфологическое исследование печени свидетельствует, что в основе патологического процесса лежит синдром ДВС, а не жировая инфильтрация гепатоцитов, как при жировом гепатозе. Наиболее точный дифференциальный диагноз возможен с помощью компьютерной томографии печени.

Лечение Hellp-синдрома предусматривает назначение плазмафереза, переливание плазмы, обогащенной тромбоцитами или концентрата тромбоцитов при уровне тромбоцитов ниже  $40 \times 10^9/л$ .

Требуется экстренное родоразрешение через естественные родовые пути при подготовленной шейке матки и отсутствии противопоказаний к самостоятельным родам. При неподготовленности родовых путей производится кесарево сечение. Продолжается интенсивная терапия, включающая глюкокортикоидные препараты (не менее 1 г преднизолона в сутки), введение иммуноглобулинов, гепатопротекторные средства.

При последующих беременностях Hellp-синдром, как и жировой гепатоз, обычно не повторяется.

### **Аутоиммунный гепатит**

Аутоиммунный гепатит (АИГ) - это неразрешающийся, преимущественно перипортальный гепатит, с наличием гипергаммаглобулинемии и тканевых аутоантител, который в большинстве случаев поддается иммуносупрессивной терапии. Беременность у больных АИГ встречается нередко, так как эта форма поражения печени наблюдается преимущественно у женщин молодого возраста. Высокая активность печеночного процесса сопровождается, как правило, аменореей, однако лечение ГКС изолированно или в сочетании с азатиоприном приводит к ремиссии заболевания. Ремиссия поддерживается низкими, или средними дозами иммуносупрессивных препаратов, на этом фоне у части женщин восстанавливается репродуктивная функция. Беременность в этой группе женщин не представляет большого риска для здоровья женщины, если тщательно выполняются условия корригирующей терапии. ГКС применяют у беременных, страдающих аутоиммунными заболеваниями, а также перенесших трансплантацию органов, уже на протяжении нескольких десятилетий. Накопленный значительный опыт свидетельствует о безопасности применения низких и средних доз ГКС у беременных. Однако следует

помнить, что при использовании ГКС в 1 триместре беременности риск рождения детей с незаращением твердого неба в 3,4 раза выше, чем в популяции. Применение ГКС в период лактации считается безопасным.

Опыт использования азатиоприна во время беременности, а также экспериментальные данные полностью не исключают возможность тератогенного эффекта препарата и развития иммуносупрессии у новорожденных. Поэтому во время беременности у женщин с АИГ азатиоприн по возможности должен быть отменен.

### **Первичные холестатические поражения печени**

Первичные холестатические поражения печени у взрослых представлены двумя основными нозологическими формами — первичным билиарным циррозом (ПБЦ) и первичным склерозирующим холангитом (ПСХ). ПБЦ—хроническое холестатическое гранулематозное деструктивное воспалительное заболевание мельчайших (междольковых и септальных) желчных протоков, предположительно обусловленное аутоиммунными реакциями и способное прогрессировать до ЦП. Заболевание, основными проявлениями которого являются кожный зуд и холестатическая желтуха, наблюдается преимущественно у женщин в возрасте 40 — 60 лет, однако может развиваться в более раннем возрасте. У молодых женщин заболевание проявляется кожным зудом, что во время беременности может быть неправильно расценено как внутрипеченочный холестаза беременных.

ПСХ — хроническое прогрессирующее фиброзирующее воспаление вне- и внутрипеченочных желчных протоков неизвестной этиологии, приводящее к билиарному ЦП. Заболевание обычно развивается в молодом возрасте и часто (около 70 %) сочетается с неспецифическим язвенным колитом, реже — с болезнью Крона. Поражение печени длительно протекает бессимптомно. Основными клиническими проявлениями заболевания являются желтуха, кожный зуд, слабость, утомляемость.

В случае развернутого активного ЦП любой этиологии с синдромом портальной гипертензии беременность наблюдается крайне редко. Это обусловлено нарушением репродуктивной функции у таких женщин. Тем не менее, при ремиссии заболевания, беременность достижима. Если беременность наступает, то характерны высокая частота осложнений как в течение заболевания, так и в течение беременности и высокая перинатальная смертность. Обострение процесса в период беременности отмечается у 50 % больных, самопроизвольные аборт — у 8 %, преждевременные роды — у 2 %, мертворождение — 5 %. У женщин с ЦП могут возникнуть маточные кровотечения в послеродовом периоде или после аборта, что обусловлено нарушением факторов свертывания. Наиболее сложную проблему у таких больных представляет наличие варикозно расширенных вен пищевода, создающих высокий риск для жизни матери и плода. Частота развития кровотечений из вен пищевода у беременных с ЦП составляет 19-20 %. Беременность увеличивает риск кровотечения из вен пищевода, что связано с повышением портального давления, а также с частым развитием рефлюкс-эзофагита. Кровотечения возникают чаще во 2 или начале 3 триместра беременности, что связывают с происходящим именно в этот период максимальным

нарастанием объема циркулирующей крови. Кровотечения в 1 триместре беременности и в родах наблюдается крайне редко.

Тщательная оценка риска в связи с возможной беременностью у больных ЦП должна проводиться до ее наступления. Больные должны получить рекомендации по контрацепции. Следует помнить, что больным ХГ и ЦП противопоказаны гормональные контрацептивы.

При необходимости хирургическая коррекция портальной гипертензии должна осуществляться до наступления беременности. Беременным, имеющим высокий риск кровотечения из вен пищевода, прерывание беременности следует предлагать на ранних ее сроках, то есть до 12 недель. В более поздние сроки беременности риск ее прерывания не оправдай.

В случае наступления беременности и категорического отказа женщины от ее прерывания, необходимо тщательное врачебное наблюдение. Беременную следует трехкратно госпитализировать в отделение патологии беременности: до 12 недель, в середине второго триместра (22 недели) и при сроке 32 недели. В стационаре динамически оценивается фаза заболевания, степень его активности, стадия портальной гипертензии и состояние компенсации печеночно-клеточной недостаточности, выраженность гиперспленизма.

Считают, что роды через естественные родовые пути не увеличивают риска кровотечения. При затяжном 2 периоде родов рекомендуется наложение выходных акушерских щипцов.

При наличии варикозно расширенных вен пищевода и прямой кишки и других признаков декомпенсации ЦП самостоятельные роды исключаются. Рекомендуется операция кесарево сечение, в тяжелых случаях досрочная.

### **Болезнь Вильсона - Коновалова**

Гепатоцеребральная дистрофия (болезнь Вильсона—Коновалова) — хроническое прогрессирующее заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Болезнь обусловлена нарушением обмена меди и белка и характеризуется сочетанным поражением печени, центральной нервной системы почек и глаз.

Впервые заболевание описано английским невропатологом Вильсоном в 1912 году и названо им гепатолентикулярная дегенерация. Затем данный патологический синдром был изучен Н.В. Коноваловым и более детально описан в 1960 году под названием гепатоцеребральная дистрофия. Распространенность болезни составляет 1:500 — 1:200. Чаще встречается в районах, где высок процент браков между кровными родственниками, например, в СНГ в западных районах Украины и Белоруссии.

Патогенез заболевания связан с генетическим дефектом синтеза церулоплазмينا, что приводит к нарушению обмена меди. Медь — существенный компонент некоторых энзимов (цитохромоксидаза, тироксиназа) и белков без ферментной активности (цереброкупреин, эритрокупреин). Церулоплазмин — сывороточный белок  $\alpha_2$ -глобулиновой фракции. Синтезируется он в печени, концентрация его в крови вне беременности составляет 0,2 — 0,3 г/л. Каждая молекула церулоплазмينا связывает 8 атомов меди. Таким образом, 95 % сывороточной меди находится в связанном виде. В

результате нарушения синтеза церулоплазмينا медь оказывается лишь рыхло связанной с альбумином и аминокислотами, легко отщепляется от них, в большом количестве выделяется с мочой и откладывается в тканях, в основном в печени, частично в головном мозге, роговице глаз. Избыток свободной меди угнетает активность окислительных и некоторых других ферментов, что приводит к гибели клеток.

Заболевание начинается в детском и молодом возрасте, различают три стадии болезни: доклиническую, висцеральную, неврологическую. Развитию симптомов поражения нервной системы предшествуют висцеральные расстройства в виде нарушения деятельности печени, нередко наблюдается гепатолиенальный синдром. Поражение печени отмечается при всех формах гепатоцеребральной дистрофии. Степень поражения печени находится в прямой зависимости от длительности заболевания. В течение первых 3 лет развивается хронический активный гепатит с желтухой, высокой активностью аминотрансфераз, гиперглобулинемией. При давности болезни более 9 лет развивается ЦП с портальной гипертензией и печеночно-клеточной недостаточностью.

Патология нервной системы характеризуется нарушением психики и экстрапирамидными расстройствами в виде мышечной ригидности, гиперкинезов. Типичный симптом болезни - отложение зеленовато-бурого медьсодержащего пигмента по периферии роговой оболочки глаз (кольцо Кайзера — Флейшера).

Поражением печени и головного мозга не исчерпываются висцеральные проявления гепатоцеребральной дистрофии. Известны следующие внепеченочные проявления болезни Вильсона-Коновалова:

- эндокринные (аменорея, гинекомастия, замедленное половое созревание, спонтанные аборт, гипопаратиреоидизм, гиперкальциурия);
- психиатрические (психозы, нарушение поведения, аффективные состояния, депрессия, кататония, когнитивные нарушения);
- ренальные (проксимальная канальцевая дисфункция, или синдром Фанкони, дистальная канальцевая дисфункция, мочекаменная болезнь);
- гематологические (гемолитическая анемия, тромбоцитопения, лейкопения, коагулопатия);
- костные (остеопороз, остеоартропатия, остеомаляция, остеохондрит);
- глазные (кольцо Кайзера-Флейшера, катаракта);
- Кожные (гиперпигментация, голубоватый цвет ногтей лунок).

Основными диагностическими критериями служат клинические признаки поражения печени, нервной системы, обнаружение кольца Кайзера — Флейшера, снижение церулоплазмينا в сыворотке крови (менее 0,2 г/л), увеличение экскреции меди с мочой (более 100 мкг в сутки). В диагностически трудных случаях показана пункционная биопсия печени.

Сочетание болезни Вильсона — Коновалова и беременности является редкостью, так как у таких больных часто наблюдается нарушение менструальной функции и бесплодие. Если беременность наступает, то женщины, как правило, переносят ее. Это связано с тем, что плод забирает часть меди у матери, а также, возможно, с повышением уровня церулоплазмينا во время беременности. Поражение печени при

болезни Вильсона — Коновалова, в том числе на стадии ЦП в отсутствие выраженных признаков портальной гипертензии, не является показанием к прерыванию беременности. Основную проблему в ведении таких больных представляет необходимость продолжения элиминирующей медь терапии на протяжении беременности, так как полная ее отмена может привести к опасному для жизни женщины обострению заболевания. В то же время, риск отрицательных действий на плод (тератогенез, нарушения развития соединительной ткани) при применении D-пенициллина полностью не исключается. В период беременности рекомендуется снижать дозы D-пенициллина в 3 — 4 раза. В последние годы для поддержания ремиссии заболевания у беременных предлагают применять препараты цинка. Несмотря на пока небольшой опыт лечения, этими препаратами во время беременности предполагается безопасность их применения для плода.

### **Вывод**

Таким образом, заболевания печени вирусной и невирусной этиологии, нередко встречающиеся у женщин детородного возраста, ставят, как перед акушерами-гинекологами, так и перед инфекционистами - целый ряд проблем. Они связаны с возможным риском осложнений как в течение заболевания в связи с наступлением беременности, так и осложнений самой беременности. Необходимо оценивать имеющийся риск для ребенка в связи с возможностью перинатального инфицирования вирусами гепатита, а также применением во время беременности некоторых лекарственных препаратов. Беременность, предъявляющая значительные требования к организму, очень часто видоизменяет течение заболевания и может даже приводить к декомпенсации болезни.

Чрезвычайно важны своевременное выявление и лечение хронических заболеваний печени еще до наступления беременности. Тщательная оценка степени риска для матери и плода должна осуществляться в каждом конкретном случае. Это необходимо для выбора правильной тактики ведения и лечения больных при наступлении беременности.

## Список используемой литературы

1. Анохина В.А., Гумерова А.А. Вирусные гепатиты в структуре перина-тальнатальных инфекций. Русский медицинский журнал, 2002; 2: С. 32-34.
2. Браун Дж. Антенатальная охрана плода: Пер. с англ. - М: Медицина, 1982, 510 С.
3. Бурков С.Г., Положенкова Л.А. Болезни органов пищеварения и беременность /Руководство по гастроэнтерологии/ под ред. Ф.И. Комарова, А.Л. Гребенева. М.: Медицина, 1996; 720 С.
4. Горбаков В.В. Хронические вирусные гепатиты. Новый медицинский журнал, 1996; 5-6: С. 24-27.
5. Ивашкин В.Т. К новой классификации хронических гепатитов. Русский медицинский журнал, 1995; 3: С. 7-12.
6. Игнатова Т.М. Хронические заболевания печени у беременных. Терапевтический архив, 2002; 10: С. 55-59.
7. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Шехтман М.М., Сухих Г.Т. Вирусные хронические заболевания печени и беременность. Акушерство и гинекология, 1993; 2: С. 20-22.
8. Кочи М.Н., Гилберт Г.Л., Браун Дж. Б. Клиническая патология беременных и новорожденного. М., 1986, 448 С.
9. Логинов А.С. Хронические гепатиты и циррозы печени. - М.: Медицина, 1987, 269 С.
10. Майер К-П. Гепатит и последствия гепатита. М., 1999, 432 С.