



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Минздрав России)
ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА**

Рахмановский пер., 3, Москва, ГСП-4, 127994
тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58

02 НОЯ 2017

№

15-4/10/2-7675

На №

от

Руководителям органов
исполнительной власти
субъектов Российской Федерации
в сфере здравоохранения

Ректорам государственных
бюджетных образовательных
учреждений высшего
профессионального образования

Директорам федеральных
государственных учреждений науки

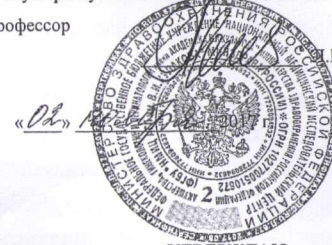
Министерство здравоохранения Российской Федерации направляет клинические рекомендации (протокол лечения) «Острая жировая дистрофия печени у беременных: интенсивная терапия и акушерская тактика», разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», для использования в работе руководителями органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации при подготовке нормативных правовых актов, руководителями акушерских стационаров при организации медицинской помощи, а также для использования в учебном процессе.

Приложение: на 32 л. в 1 экз.

Т.В. Яковлева

СОГЛАСОВАНО:

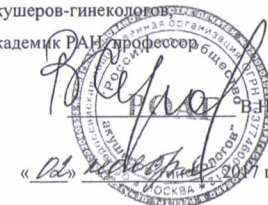
Главный внештатный специалист Министерства
здравоохранения Российской Федерации
по акушерству и гинекологии, академик РАН,
профессор



В. В. Адамян

УТВЕРЖДАЮ:

Президент Российского общества
акушеров-гинекологов,
академик РАН, профессор



В. И. Серов

УТВЕРЖДАЮ:

Президент Ассоциации акушерских анестезиологов-
реаниматологов,
профессор



Е. М. Шифман

Острая жировая дистрофия печени у беременных: интенсивная терапия и акушерская тактика

**Клинические рекомендации
(протокол лечения)**

Москва 2017

Коллектив авторов

Адамян Лейла Владимировна – заместитель директора ФГБУ «НЦАГи П им. В.И. Кулакова» Минздрава России, главный внештатный акушер-гинеколог Минздрава России, академик РАН, профессор

Артёмук Наталья Владимировна – заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна – заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор

Шифман Ефим Муневич – профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, эксперт по анестезиологии и реаниматологии Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, д.м.н., профессор

Филиппов Олег Семенович – заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России, д.м.н., профессор

Жилин Андрей Владимирович – руководитель Областного перинатального центра, заместитель главного врача по акушерству и гинекологии ОДКБ № 1 г. Екатеринбург, к.м.н.

Куликов Александр Вениаминович – профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор

Маршалов Дмитрий Васильевич – руководитель городского центра клинической гемостазиологии и трансфузиологии г. Саратов, к.м.н.

Проценко Денис Николаевич – главный врач ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный (внештатный) анестезиолог-реаниматолог Департамента здравоохранения города Москвы, к.м.н., доцент

Пырегов Алексей Викторович – руководитель отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н.

Рецензенты

Малышкина Анна Ивановна – директор ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, главный специалист по акушерству и гинекологии Минздрава России в Центральном Федеральном Округе РФ, д.м.н.

Панова Ирина Александровна – заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, неонатологии и анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, д.м.н.

Коллектив авторов

Адамян Лейла Владимировна — академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, член президиума Российского общества акушеров-гинекологов (г. Москва)

Артымук Наталья Владимировна — заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна — заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор

Шифман Ефим Муневич — профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, эксперт по анестезиологии и реаниматологии Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, д.м.н., профессор

Филиппов Олег Семенович — заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России, д.м.н., профессор

Жилин Андрей Владимирович — руководитель Областного перинатального центра, заместитель главного врача по акушерству и гинекологии ОДКБ № 1 г. Екатеринбург, к.м.н.

Куликов Александр Вениаминович — профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор

Маршалов Дмитрий Васильевич — руководитель городского центра клинической гемостазиологии и трансфузиологии г. Саратов, к.м.н.

Проценко Денис Николаевич — главный врач ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени

Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный (внештатный) анестезиолог-реаниматолог Департамента здравоохранения города Москвы, к.м.н., доцент

Пырегов Алексей Викторович — руководитель отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, д.м.н.

Рецензенты

Малышкина Анна Ивановна — директор ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, главный специалист по акушерству и гинекологии Минздрава России в Центральном Федеральном Округе РФ, д.м.н.

Панова Ирина Александровна — заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, неонатологии и анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, д.м.н.

Оглавление

Список сокращений	5
Методология	6
Введение.....	7
Термины и определения	8
Клиническая классификация	10
Диагноз/группа диагнозов в соответствии с Международной классификацией болезней десятого пересмотра (МКБ-10)	12
Стратификация риска	13
Виды, формы, условия оказания медицинской помощи пациенту с данным заболеванием или состоянием	13
Методы диагностики заболевания/состояния с указанием их диагностической ценности	14
Дифференциальная диагностика	16
Оценка факторов риска неблагоприятных исходов, определяющих тактику ведения больных.....	20
Методы лечения заболевания/состояния с оценкой их результативности	21
Анестезиологическое пособие	24
Меры по профилактике заболевания/состояния	25
Критерии (индикаторы) оценки качества медицинской помощи, оказанной пациентке с острой жировой дистрофией печени во время беременности ...	26
Список литературы	28

Список сокращений

LCHAD	long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспарататаминотрансфераза
АФС	антифосфолипидный синдром;
ВЧД	внутричерепное давление
ГГТП	гамма-глутамилтрансфераза
ГУС	гемолитико-уремический синдром;
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
КТ	компьютерная томография
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОЖДП	острая жировая дистрофия печени
ОПН	острая почечная недостаточность
ОРДС	острый респираторный дистресс-синдром
СЗП	свежезамороженная плазма
СКВ	системная красная волчанка
ТТП	тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
ЦПД	церебральное перфузионное давление
ЩФ	щелочная фосфатаза

Методология

Оценка уровня доказательств и их силы проводилась согласно Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system – система градации и оценки качества рекомендаций [1]:

Уровень доказательств по шкале GRADE	Определение	Исследования	Уровень рекомендаций
Высокий	Последующие исследования не изменят нашего доверия к полученным результатам	Рандомизированные исследования и/или их метаанализ	A
Средний	Последующие исследования, вероятно, изменят наше доверие к результатам	Хорошо проведенные, но имеющие высокий уровень альфа- и бета-ошибки рандомизированные исследования	B
Низкий	Последующие исследования в значительной степени изменят оценку полученных результатов	Обсервационные наблюдения, мнения экспертов	C
Очень низкий	Результаты исследования не носят доверительного характера	Случай-контроль	D

Введение

Острая печеночная недостаточность – редкое, но потенциально смертельное осложнение беременности. Основные причины острой печеночной недостаточности, связанные с беременностью – преэклампсия и HELLP-синдром, острая жировая дистрофия печени (ОЖДП) и холестатический гепатоз беременных [2-8] – приводят к весьма тяжелым осложнениям беременности и высоким репродуктивным потерям (материнская и перинатальная смертность достигает 20-30%). Медицинская помощь пациенткам с острой печеночной дисфункцией/недостаточностью должна оказываться в многопрофильных лечебных учреждениях высокого уровня и требует мультидисциплинарного подхода [9-15].

Острая жировая дистрофия печени [16, 17] – редкое и потенциально смертельное поражение печени во время беременности, этиология и патогенез которого до конца не изучены. Однако, связь ОЖДП с беременностью не вызывает сомнений и единственным фактором, реально влияющим на летальность, является своевременное родоразрешение. Потенциально смертельное поражение печени во время беременности – ОЖДП встречается с частотой 1:7000 – 1:16000 беременностей. Этиология ОЖДП до конца неизвестна, не выяснена и связь с географическими или этническими особенностями. ОЖГБ развивается преимущественно в сроке 32-36 недель. Несмотря на достижения современной медицины, сохраняется высокая летальность при ОЖДП – до 23% [18].

Жир накапливается в печени вследствие избыточного поступления в печень свободных жирных кислот (СЖК), снижения скорости β -окисления СЖК в митохондриях гепатоцитов, избыточного образования и всасывания СЖК в кишечнике, снижения синтеза липопротеинов разной плотности в самой печени и функциональной печеночной недостаточности, обусловленной заболеванием печени [19-21]. Нормальное содержание жира в печени не превышает 5%, а при ОЖГБ увеличивается до 13-19%. Большое

значение для развития стеатогепатоза имеет инсулинорезистентность. На практике чаще всего стеатоз гистологически оценивают с использованием классификации, которая была первоначально предложена для классификации неалкогольной жировой дистрофии печени (NAFLD) [22]: класс 0: менее 5% гепатоцитов; 1 класс: 5-33% гепатоцитов; класс 2: 33-66% гепатоцитов; класс 3: более 66% гепатоцитов.

Макроскопически печень при ОЖДП имеет ярко-желтую окраску, при микроскопическом исследовании гепатоциты выглядят набухшими, с мелкими и крупными каплями жира в цитоплазме и центрально расположенными ядрами. Печеночная архитектура не нарушена. Морфологической особенностью этой патологии является отсутствие некроза гепатоцитов и воспалительной инфильтрации стромы, что позволяет дифференцировать ОЖДП от других заболеваний печени и прежде всего – от острого вирусного гепатита [4, 23].

Чрезвычайно важен междисциплинарный подход к ведению пациенток с ОЖДП. Компетентность в данном вопросе акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, хирургов, терапевтов, гастроэнтерологов, инфекционистов, врачей отделений гемодиализа и трансфузиологов будет способствовать ранней диагностике, своевременному оказанию неотложной помощи и более благоприятным исходам для матери и плода.

Термины и определения

Острая жировая дистрофия печени (жировой гепатоз, жировая инфильтрация печени) – один из вариантов поражения печени, 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 [20, 24-26].

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

дистрофии печени [20, 25], в этиологии которой могут быть следующие факторы:

1. Токсические факторы:

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

2. Пищевые факторы:

- Ожирение.
- Нарушения 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 (TPN).
- 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 Рёя (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).

Клиническая классификация

Основные формы поражения печени во время беременности представлены в таблице 1 [5, 18, 27-31].

Таблица 1

Формы поражения печени, связанные с беременностью

Патология	Тактика лечения
1. Чрезмерная рвота беременных	При эффективном консервативном лечении беременность пролонгируется
2. Внутрпеченочный холестаз	
3. Острая жировая дистрофия печени	Специфического лечения нет. Требуется срочное (часы) родоразрешение
4. Преэклампсия и HELLP-синдром	

В случае развития ОЖДП как варианта острой печеночной недостаточности следует пользоваться следующей клинической классификацией (табл. 2).

Таблица 2

Классификация печеночной недостаточности (O'Grady et al., 1993)

Признаки	Гиперострая	Острая	Подострая
Прогноз	Умеренный	Слабый	Слабый
Энцефалопатия	Есть	–	Есть
Длительность желтухи, дни	0-7	8-28	29-72

Отек мозга	Есть	Есть	Умеренный
Протромбиновое время	Удлинено	Удлинено	Умеренно удлинено
Билирубин	Умеренно повышен	Повышен	Повышен

Для оценки тяжести острой печеночной недостаточности и показаний для трансплантации печени используются следующие шкалы (табл. 3).

Таблица 3

Шкалы оценки тяжести острой печеночной недостаточности и трансплантации печени [9, 14, 26, 31, 32-37]

Шкалы	Этиология	Критерии
Kings' College критерии	Ацетоминофен	Артериальный pH < 7.25 (независимо от стадии печеночной энцефалопатии) ИЛИ два из трех из следующих критериев клинического ухудшения: - МНО > 6.5 - Креатинин > 300 мкмоль/л - Печеночная энцефалопатия 3-4 стадии
	Другие случаи	МНО > 6.5 (независимо от стадии печеночной энцефалопатии) ИЛИ три из пяти из следующих критериев (независимо от стадии печеночной энцефалопатии): - возраст < 10 или > 40 лет - Этиология: неясная, лекарственная токсичность - Время от желтухи до энцефалопатии > 7 дней - МНО > 3.5 - Билирубин > 300 мкмоль/л
Clichy критерии		Печеночная энцефалопатия 3-4 стадии - Фактор V < 20%-й при возрасте < 30 лет) или - Фактор V < 30% (возраст > 30 лет)
Шкала MELD (model of end-stage liver disease)		$10 \times (0.957 \times \text{креатинин} + 0.378 \times \text{билирубин} + 1.12 \times \text{МНО} + 0.643)$
Шкала СК-18/модифицированная MELD		$10 \times (0.957 \times \text{креатинин} + 0.378 \times \text{цитокератин-18/M65} + 1.12 \times \text{МНО} + 0.643)$

Шкала BiLE (bilirubin-lactate-etiology score)	Билирубин (мкмоль/л)/100 + лактат (ммоль/л) + 4 (для криптогенной ОПечН, синдрома Budd-Chiari, или токсичность фенпрокумона) - 2 (для токсичности ацетаминофена) ± 0 (для других этиологий ОПечН)
---	--

Диагноз/группа диагнозов в соответствии с Международной классификацией болезней десятого пересмотра (МКБ-10)

O26.6 Поражение печени во время беременности, родов и в послеродовом периоде

K71 Токсическое поражение печени

K72 Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках

Включено:

гепатит:

- злокачественный
- острый
- фульминантный

} не классифицированный в других рубриках, с печеночной недостаточностью

желтая атрофия или дистрофия печени

некроз печени (клеток) с печеночной недостаточностью

печеночная:

- кома БДУ
- энцефалопатия БДУ

K72.0 Острая и подострая печеночная недостаточность

K72.1 Хроническая печеночная недостаточность

K72.9 Печеночная недостаточность неуточненная

K76.0 Жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках

Стратификация риска

К факторам риска развития ОЖДП относятся [24, 38]:

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

Виды, формы, условия оказания медицинской помощи пациенту с данным заболеванием или состоянием

Вид медицинской помощи: **специализированная медицинская помощь**

Условия оказания медицинской помощи: **стационарно**

Форма оказания медицинской помощи, оказывающая наибольшее влияние на тактику ведения больного: **экстренная.**

Ссылки на соответствующий порядок оказания медицинской помощи

- Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 919н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология».
- Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

– Национальные клинические рекомендации: Трансплантация печени. Профессиональная ассоциация: Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество», 2016. – 64 с.

– Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации: В.Т.Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов и соавт. Гепатология. 2016; 2: 24-42.

Методы диагностики заболевания/состояния с указанием их диагностической ценности

Клинические проявления ОЖДП на раннем «дожелтушном» этапе неспецифичны [24]: слабость, астения, кожный зуд, боль в эпигастрии или правом подреберье, периодические тошнота и рвота. Симптомы преэклампсии (артериальная гипертензия и протеинурия) встречаются в 50% случаев [39]. 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 эвакуирована 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, при наборе симптомов более 6 имеется высокая вероятность ОЖДП по критериям «Swansea» [6, 23, 24, 38, 40] можно ожидать при наборе симптомов более 6:

1. Тошнота и рвота.
2. Боль в животе.
3. Полидипсия и полиурия.
4. Энцефалопатия.

5. Увеличение уровня трансаминаз (АСТ, АЛТ часто в 3-10 раз выше нормы).

6. Увеличение содержания билирубина.

7. Гипогликемия (<4.0 ммоль/л).

8. Увеличение уровня мочевой кислоты (> 340 мкмоль/л).

9. Почечная дисфункция (креатинин > 150 мкмоль/л) в 72%, а ОПН требующая проведения почечной заместительной терапии составляет 32%.

10. Увеличение уровня аммиака (> 47 мкмоль/л).

11. Лейкоцитоз (умеренный 11×10^9 /л; нередко $20-30 \times 10^9$ /л).

12. Коагулопатия (протромбиновое время более 20% от нормы, АПТВ более 30% от нормы) [24].

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% [41, 42].

Лабораторные показатели

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 (табл. 4) [43-45].

Таблица 4

Изменения биохимических параметров при физиологической беременности

Биохимический показатель крови	Изменение
Альбумин	Снижение (в 1.6 раза)
Гаптоглобин, Протеин S	Снижение на 20% и более
Триглицериды, Холестерин	Увеличение (в 3 раза) Увеличение (в 1.6 раза)

Фибриноген, α_1 -, α_2 -, β -глобулины, Церулоплазмин, Трансферрин	Увеличение (в 1,5 раза)
Желчные кислоты	Увеличение (в 3 раза)
ЩФ	Увеличение (в 2-4 раза)
Билирубин, ГГТП, АЛТ, АСТ	Норма

Оценка функции печени во время беременности должна строиться в первую очередь на оценке уровня билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), АСТ, АЛТ [37, 46, 47].

Дифференциальная диагностика

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) [7, 40, 42]. 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, АПТВ, 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 (табл. 5) [48].

Необходима дифференциальная диагностика с поражением печени при микроангиопатиях (табл. 6.) [25, 37, 39, 49, 51]. 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 (табл. 6,7) [39, 51, 52].

Таблица 5

Характеристика основных вариантов поражения печени во время беременности [40]

Болезнь	Триместр	Частота	Основные симптомы	Лабораторные результаты
Преэклампсия и эклампсия	2-й или 3-й	5-10%	Тошнота, рвота, боль в эпигастрии, отеки, артериальная гипертензия, заторможенность, желтуха (на последних стадиях)	АЛТ <500 ЕД/л, протеинурия, ДВС-синдром (7%)
HELLP-синдром	3-й	0.1 % (4 -12% у женщин с преэклампсией)	Признаки преэклампсии (гипертензия, головная боль, нарушения зрения), боль в эпигастрии, тошнота, рвота, гематурия, желтуха (на последних стадиях)	Гемолиз, АЛТ <500 ЕД/л, тромбоциты <100×10 ⁹ /л, увеличение ЛДГ, ДВС-синдром (20 %-40 %)
Острая жировая дистрофия печени у	3-й	0.01 %	Недомогание, боль в верхних отделах живота, тошнота, рвота, желтуха (очень	АЛТ <500 ЕД/л, гипербилирубинемия, гипогликемия, увеличенный уровень аммиака;

беременных			часто), энцефалопатия (на последних стадиях)	лейкоцитоз, ДВС-синдром (> 75%) - тромбоцитопения, prolonged ПТ, гипофибриногенемия
Внутрипеченочный холестаз беременных	2-й или 3-й	0.1 – 0.2 %	Интенсивный зуд; желтуха; (от 20% до 60%, спустя 1 - 4 недели после зуда); стеаторрея	АЛТ<500ЕД/л, выраженное повышение ЩФ и ГГТП, увеличенный уровень желчных кислот, билирубин <103 мкмоль/л
Вирусный гепатит	Любой	Как в общей популяции	Тошнота, рвота, желтуха, лихорадка	АЛТ >500 ЕД/л, резкое увеличение билирубина >100 мкмоль/л, положительные серологические тесты
Токсический гепатит	Любой	Неизвестна	Тошнота, рвота, желтуха	Различные

Примечание: АЛТ - аланинаминотрансфераза, АСТ - аспаратаминотрансфераза, ЩФ - щелочная фосфатаза, ГГТП - гамма-глутамилтранспептидаза, ЛДГ - лактатдегидрогеназа, LCHAD - long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание, ПТ - протромбиновое время

Таблица 6

Дифференциальная диагностика микроангиопатий, связанных с беременностью [51]

Клинические проявления	Преэклампсия	HELLP	ГУС	ТТП	СКВ	АФС	ОЖДП
Микроангиопатическая гемолитическая анемия	+	++	++	+++	от ± до +++	- ±	+
Тромбоцитопения	+	+++	++	+++	+	+	±
Коагулопатия	±	+	±	±	±	±	+++
Артериальная гипертензия	+++	±	±	±	±	±	±
Почечная недостаточность	+	+	+++	+	++	±	±
Церебральная недостаточность	+	±	±	+++	±	+	+
Время развития	3 трим.	2 трим.	После родов	2 трим.	любое	любое	3 трим.

ГУС — гемолитико-уремический синдром; ТТП — тромботическая тромбоцитопеническая пурпура; СКВ — системная красная волчанка; АФС — антифосфолипидный синдром; ОЖДП — острая жировая дистрофия печени беременных.

Таблица 7

Дифференциальная диагностика тяжелой преэклампсии, HELLP-синдрома и ОЖДП

Признак	Тяжелая преэклампсия и эклампсия	HELLP-синдром	Острая жировая дистрофия печени
Время	После 22 недель гестации	Конец 3-го триместра	3-ий триместр беременности или ранний послеродовой период
Распространенность	Возрастает при многоплодной Беременности (5-7%)	0.10%	Возрастает при мужском поле плода, у первобеременных (0.01%)
Симптомы	Высокое АД, протеинурия, отеки, судороги, почечная недостаточность, отек легких	Боли в животе, тошнота/рвота, сходны с ПЭ	Боли в животе, тошнота/рвота, желтуха, гипогликемия, печеночная недостаточность
Лабораторные показатели	Тромбоциты >70000, белок мочи >5г/24ч, повышение печеночных ферментов (10%)	Тромбоциты <100000, гемолиз, повышение печеночных ферментов, протромбиновое время может оставаться нормальным, фибриноген норма	Снижены тромбоциты, повышение АЛТ и АСТ 300-1000ЕД/л, низкий антитромбин III, высокое протромбиновое время, низкий фибриноген, высокий билирубин, коагулопатия
Тактика	Контроль АД, противосудорожная и антигипертензивная терапия, ускорить родоразрешение	Быстрое родоразрешение.	Быстрое родоразрешение. Трансплантация печени
Исход	Материнская смертность 1%	Материнская смертность – 5%, разрыв печени – 1% Смерть плода 1-30%	Смерть плода до 45%

Оценка факторов риска неблагоприятных исходов, определяющих тактику ведения больных

При развитии полной картины острой печеночной недостаточности необходима готовность к коррекции следующих синдромов [53, 54], как: Церебральной недостаточности или печеночной энцефалопатии (табл.8) [55-59].

Таблица 8

Стадии печеночной энцефалопатии (Parsons-Smith)

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

- Нарушения гемостаза (дефицит плазменных факторов свертывания крови, тромбоцитопения, ДВС-синдром) [60-64].
- Гепаторенальный синдром, ОПН (50-80%) [65-68].
- Гепато-пульмональный синдром, ОРДС [69-71].
- Недостаточность сердечно-сосудистой системы – артериальная гипотония [72, 73].
- Метаболические, водно-электролитные нарушения [53].

- Иммунодефицитное состояние и септические осложнения (бактериальные инфекции – 80%, грибковые – 32%) [74-77].
- Интестинальная недостаточность (парез кишечника, желудочно-кишечное кровотечение, панкреатит) [78-81].

Модель пациента (формируются на основе оптимального выбора признаков)

Диагноз: острая жировая дистрофия печени.

Возрастная категория: взрослые.

Стадия заболевания: острая.

Вид медицинской помощи: специализированная медицинская помощь.

Условия оказания медицинской помощи: стационарно.

Форма оказания медицинской помощи, оказывающая наибольшее влияние на тактику ведения больного: экстренная.

Методы лечения заболевания/состояния с оценкой их результативности

Интервал от появления первых признаков ОЖДП до родоразрешения не должен превышать одну неделю (класс IIa, уровень B), поэтому ранняя диагностика имеет решающее значение.

Лечение беременных и родильниц с ОЖДП должно проводиться в условиях отделения интенсивной терапии (класс IIa, уровень B) многопрофильных стационаров [82].

Если нет условий для быстрого родоразрешения per vias naturales, необходимо провести кесарево сечение (класс IIa, уровень B) [39].

Единственный эффективный метод лечения ОЖДП – родоразрешение [6, 7, 23, 24, 38, 40, 42]. Отмечено, что перинатальные результаты лучше при оперативном родоразрешении путем операции кесарева сечения по сравнению с вагинальными родами [48]. 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 [24].

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 (дыхание, почки, печень). Жировая инфильтрация печени полностью регрессирует в течение 5-6 недель после родоразрешения.

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 [62]. Необходимо провести оценку степени тяжести ДВС-синдрома (табл. 9) [83], как одного из критериев начала заместительной терапии. Оптимальные параметры гемостаза, которые необходимо получить до начала инвазивных процедур и препараты для их достижения представлены в таблице 10.

Таблица 9

Модифицированная для акушерства шкала явного (с кровотечением) ДВС-синдрома International Society on Thrombosis and Hemostasis по Clark S.L. et al.

Параметр	Шкала ISTH, (2001)		Шкала Clark S.L. (2016)	
	Показатели	Баллы	Показатели	Баллы
Количество тромбоцитов	$> 100 \times 10^9$	0	Более 100×10^9	0
	$50-100 \times 10^9$	1	$50-100 \times 10^9$	1
	$< 50 \times 10^9$	2	Менее 50×10^9	2
Растворимые мономеры фибрина/продукты деградации фибрина	Нет увеличения	0		
	Умеренное увеличение	2		
	Значительное увеличение	3		
Увеличение протромбинового времени	Менее, чем на 3 с	0	Увеличение на 25%	0
	От 3 до 6 с	1	Увеличение 25-50%	1
	Более, чем на 6 с	2	Увеличение более 50%	2
Фибриноген	Более 1 г/л	0	Менее 2.0	1
	Менее 1 г/л	1	Более 2.0	0
Баллы более 5 – явный ДВС-синдром			Более 3 – явный ДВС-синдром в акушерстве	

Таблица 10

Оптимальные параметры гемостаза перед родоразрешением (или в процессе родов или операции) и препараты для коррекции [23]

Целевой показатель	Стартовый метод коррекции
Фибриноген более 2.0 г/л.	Криопреципитат 1доза на 10 кг м.т. СЗП 10-15мл/кг
Тромбоциты более 50×10^9	Тромбомасса 1 доза на 10 кг м.т. Тромбоконцентрат 1-2 дозы
МНО менее 1.5 АПТВ – норма	СЗП 15-20 мл/кг, Концентрат протромбинового комплекса
Тромбоэластограмма – нормо- или гиперкоагуляция	Интегральный результат может быть получен: СЗП 15-20 мл/кг, криопреципитат, фактор VII, тромбоциты

Анестезиологическое пособие

Нейроаксиальные методы анестезии при родоразрешении у пациенток с ОЖДП могут быть абсолютно противопоказаны в связи с гипокоагуляцией, нарушением функции печени и высоким риском развития массивной кровопотери. Общая анестезия при родоразрешении проводится на основе кетамина, фентанила, севофлурана. Необходимо прогнозировать возможность продленной ИВЛ в послеоперационном периоде в связи с развитием и прогрессированием полиорганной недостаточности (печеночно-почечная, церебральная, ОРДС, шок, ДВС-синдром) [43, 44, 84-86].

Интенсивная терапия основана на посиндромном подходе (табл. 11) и направлена на коррекцию развивающихся осложнений острой печеночной недостаточности. Данная патология может определять показания для использования методов протезирования функции печени и трансплантации печени [14, 31-37, 54].

Таблица 11

Основные принципы посиндромной интенсивной терапии острой печеночной недостаточности [5, 9, 11, 12, 14, 37, 38]

Синдром	Основной принцип лечения
Церебральной недостаточности или печеночной энцефалопатии	Мониторинг ВЧД и поддержание ВЧД < 20 мм рт.ст. и церебрального перфузионного давления (ЦПД) > 60 мм рт.ст.). Снижение продукции и удаление амниака, коррекция гипонатриемии и гипогликемии. Лактулоза энтерально.
Нарушения гемостаза (дефицит плазменных факторов свертывания крови, тромбоцитопения, ДВС-синдром)	Заместительная терапия компонентами крови и факторами свертывания крови.
Гепаторенальный синдром, ОПН	Проведение почечной заместительной терапии (гемофильтрация, гемодиализ).
Гепатопульмональный синдром, ОРДС	Респираторная терапия, ИВЛ.

Недостаточность сердечно-сосудистой системы артериальная гипотония	Инфузионная терапия кристаллоидами в сочетании с вазопрессорами (норадреналин) должна поддерживать среднее АД более 75 мм рт.ст.
Метаболические, водно-электролитные нарушения	Коррекция гипоальбуминемии, гипогликемии, нутритивная поддержка. Применение альбумина, растворов глюкозы.
Иммунодефицитное состояние и септические осложнения (бактериальные инфекции – 80%, грибковые – 32%).	Необходимость применения антибактериальных и анигрибковых препаратов с учетом их гепатотоксичности.
Интестинальная недостаточность (парез, желудочно-кишечное кровотечение, панкреатит).	Ингибиторы протонной помпы, нутритивная поддержка.

NB! Лекарственная терапия ОЖДП во время беременности (витамины, кортикостероиды, гепатопротекторы и т.д.) и применение плазмафереза неэффективны [87].

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 [88].

Меры по профилактике заболевания/состояния

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 (умеренный уровень доказательств) [39].

Критерии (индикаторы) оценки качества медицинской помощи, оказанной пациентке с острой жировой дистрофией печени во время беременности [89]

1. Событийные (смысловые, содержательные, процессные) критерии качества:

- Своевременное выявление признаков печеночной недостаточности (да/нет).
- Консультация хирурга, инфекциониста, терапевта (да/нет).
- Своевременное родоразрешение (да/нет).
- Коррекция коагулопатии (да/нет).
- Коррекция гипопротеинемии (да/нет).
- Коррекция гипогликемии (да/нет).
- Проведение почечной заместительной терапии при развитии острой почечной недостаточности (да/нет).
- Применение антибактериальных препаратов (да/нет).

2. Временные критерии качества:

- Постановка клинического диагноза острой печеночной недостаточности в течение 24 ч после поступления пациентки в стационар (да/нет).

3. Результативные критерии качества:

- Родоразрешение при появлении признаков ОЖДП (да/нет).
- Регресс признаков острой печеночной недостаточности (да/нет).
- Отсутствие признаков инфекционного процесса (да/нет).
- Нормализация гемодинамических показателей (АД, ЧСС) (да/нет).
- Нормализация функции почек (отсутствие признаков почечной недостаточности) (да/нет).

- Международное нормализованное отношение (МНО) менее 1.3, фибриноген более 2.0 г/л (да/нет).
- Восстановление сознания (да/нет).
- Отсутствие признаков ОРДС и/или пневмонии (да/нет).
- Прекращение ИВЛ (да/нет).

Порядок обновления клинических рекомендаций

Обновление клинических рекомендаций (протоколов лечения) проводится не реже чем один раз в три года и принятия решения об обновлении с учетом появившейся новой информации о тактике ведения пациенток с сепсисом и септическим шоком.

Разработчики клинических рекомендаций (авторы, члены рабочей группы, рецензенты, профессиональные организации, принимавшие участие в подготовке клинических рекомендаций)

- Министерство Здравоохранения Российской Федерации
- Российская общественная организация «Ассоциация акушерских анестезиологов и реаниматологов»
- Российское общество акушеров-гинекологов