

# Патологія печінки, пов'язана з вагітністю: надмірне блювання вагітних, холестатичний гепатоз вагітних, прееклампсія/еклампсія, HELLP-синдром, гостра жирова дистрофія печінки вагітних

О.В. Голяновський<sup>1</sup>, Н.Є. Гейнц<sup>2</sup>, В.В. Мехедко<sup>1</sup>, С.В. Фролов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика  
(Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика), м. Київ

<sup>2</sup>КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр»

Захворювання печінки, пов'язані з вагітністю, діагностують у близько 3% жінок, і вони є найчастішою причиною її дисфункції під час вагітності. Тяжка дисфункція печінки асоціюється з високим рівнем материнської та малокової захворюваності й смертності. Хвороби печінки, які характерні для вагітності, можна класифікувати на захворювання ранніх термінів вагітності (надмірне блювання вагітних, hyperemesis gravidarum, – НБВ) та захворювання пізніх термінів вагітності (прееклампсія/еклампсія, внутрішньопечінковий холестаза вагітних, гемолиз, підвищення активності печінкових ферментів та тромбоцитопенія – HELLP-синдром, гостра жирова дистрофія печінки вагітних – ГЖДП, розрив/інфаркт печінки).

Важливо знати про захворювання печінки, які існували у жінки до вагітності, для того, щоб здійснювати адекватний супровід вагітності та зменшити кількість ускладнень під час розродження. Дослідження і останні досягнення медичної науки мають тенденцію до покращення наслідків, але поки що суттєво не знижують показники материнської та перинатальної захворюваності на тлі цієї патології.

Результати сучасних досліджень, що впроваджені у практику медичної допомоги вагітним із супутньою патологією, суттєво покращили наслідки перебігу вагітності та розродження, проте кількість ускладнень для матері та плода досі залишаються високими. Для точного встановлення діагнозу та своєчасного початку лікування важливе вчасне оцінювання стану пацієнтки, аби відрізнити цей стан від патології печінки, яка не пов'язана з вагітністю та може виникати de novo під час вагітності, або – навпаки – ускладнення перебігу вагітності можуть спричинювати порушення функції печінки.

У даній статті пропонується огляд захворювань печінки, ускладнених вагітністю, з детальним розглядом їхньої етіології, патогенезу, діагностики та лікування. Виділено групи ризику вагітних, у яких потенційно можливий розвиток дисфункції печінки.

**Ключові слова:** надмірне блювання вагітних, холестатичний гепатоз вагітних, прееклампсія/еклампсія, HELLP-синдром, гостра жирова дистрофія печінки вагітних.

## Pregnancy-related liver pathology: hyperemesis gravidarum, cholestatic hepatitis of pregnancy, preeclampsia/eclampsia, HELLP-syndrome, acute fatty liver of pregnancy

O.V. Golyanovskiy, N.E. Geints, V.V. Mekhedko, S.V. Frolov

Liver disease associated with pregnancy affects up to 3% of women and is a common cause of dysfunction during pregnancy. Severe liver dysfunction is associated with high rates of maternal and infant morbidity and mortality.

Therefore, it is important to know about liver diseases the woman suffered before pregnancy in order to adequately manage the pregnancy and reduce the number of complications during delivery. Research and recent advances in medicine tend to improve the consequences, but so far they have not shown significant reduction of the maternal and perinatal morbidity rates against the background of this pathology. Liver diseases that are characteristic for pregnancy can be classified into those of early pregnancy (hyperemesis gravidarum) and those of late pregnancy (preeclampsia/eclampsia, intrahepatic cholestasis of pregnant women; hemolysis, increased activity of liver enzymes) HELLP-syndrome, acute fatty liver disease of pregnant women - AFLP, liver rupture / infarction).

The results of modern studies used in the practice of medical care for pregnant women with concomitant pathology have significantly improved the pregnancy and delivery outcomes, but the number of complications among the mother and the fetus is still high.

In this article, we offer an overview of liver diseases complicated by pregnancy with a detailed presentation of their aetiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. The risk groups of pregnant women with the potential possibility of liver dysfunction development have also been identified.

**Keywords:** hyperemesis gravidarum, cholestatic hepatitis of pregnancy, preeclampsia/eclampsia, HELLP-syndrome, acute fatty liver of pregnancy.

## Патология печени, связанная с беременностью: чрезмерная рвота беременных, холестатический гепатоз беременных, преэклампсия/эклампсия, HELLP-синдром, острая жировая дистрофия печени беременных

О.В. Голяновский, Н.Е. Гейнц, В.В. Мехедко, С.В. Фролов

Заболевания печени, связанные с беременностью, диагностируют примерно у 3% женщин, и они являются частой причиной ее дисфункции во время беременности. Тяжелая дисфункция печени ассоциируется с высоким уровнем материнской и младенческой заболеваемости и смертности. Болезни печени, характерные для беременности, можно классифицировать на заболевания ранних сроков беременности (чрезмерная рвота беременных, hyperemesis gravidarum, – ЧРБ) и заболевания поздних сроков беременности (преэклампсия/эклампсия, внутрипеченочный холестаза беременных, гемолиз, повышение активности печеночных ферментов и тромбоцитопения – HELLP-синдром, острая жировая дистрофия печени беременных – ОЖДП, разрыв/инфаркт печени).

Важно знати о захворюваннях печені, которые существовали у женщины до беременности, для того, чтобы адекватно вести беременность и уменьшить количество осложнений во время родоразрешения. Исследования и последние достижения медицины имеют тенденцию к улучшению последствий, но пока что существенно не снижают показателей материнской и перинатальной заболеваемости на фоне этой патологии. Результаты современных исследований, используемые в практике медицинской помощи беременным с сопутствующей патологией, существенно улучшили исходы беременности и родоразрешения, однако количество осложнений для матери и плода все еще остается высоким. Для точного установления диагноза и своевременного начала лечения важна своевременная оценка состояния пациентки, чтобы отличить это состояние от патологии печени, которая не связана с беременностью и может возникать de novo во время беременности, или – наоборот – осложнения течения беременности могут вызвать нарушения функции печени.

В данной статье предлагается обзор заболеваний печени, осложненных беременностью, с детальным изложением их этиологии, патогенеза, диагностики и лечения. Выделены группы риска беременных, у которых потенциально возможно развитие дисфункции печени.

**Ключевые слова:** *чрезмерная рвота беременных, холестатический гепатоз беременных, преэклампсия/эклампсия, HELLP-синдром, острая жировая дистрофия печени беременных.*

Однією з найбільш актуальних проблем сучасного акушерства є ведення та розродження жінок із супутньою патологією, яка різниться за своїми проявами, часом розвитку, рівнями захворюваності та смертності серед вагітних. Важливе місце у такій екстрагенітальній патології посідають захворювання печінки, які поєднані з вагітністю і ускладнюють її перебіг, що є частою причиною тяжких порушень функції печінки. Статистично такі стани діагностують приблизно у 3% вагітних, і у випадку тяжкої форми перебігу вони пов'язані із загальним збільшенням захворюваності та смертності серед матерів та новонароджених [1, 2, 3].

Для точного встановлення діагнозу та своєчасного початку лікування важливим є вчасне оцінювання стану пацієнтки, аби відрізнити цей стан від патології печінки, яка не пов'язана з вагітністю та може виникати de novo під час вагітності, або – навпаки – ускладнення перебігу вагітності можуть спричинити порушення функції печінки (табл. 1) [1, 2].

Таблиця 1

#### Класифікація захворювань печінки під час вагітності

##### I. Захворювання печінки, пов'язані з вагітністю:

1. Hyperemesis gravidarum.
2. Внутрішньопечінковий холестаза вагітності.
3. Захворювання печінки, пов'язані з гіпертензією під час вагітності:
  - преєклампсія/еклампсія;
  - HELLP-синдром;
  - гостра жирова дистрофія печінки (ГЖДП);
  - інфаркт або розрив печінки.

##### II. Захворювання печінки, не пов'язані з вагітністю:

- вірусні гепатити;
- цироз та портальна гіпертензія;
- стан після трансплантації печінки;
- автоімунні гепатити;
- гепатотоксичність, спричинена наркотиками;
- синдром Бадда–Кіарі та наявні раніше захворювання печінки.

*Джерело:* Westbrook RH et al. Pregnancy and liver disease. *Hepatology* 2016;64:933–945.

Результати сучасних досліджень, що впроваджені у практику медичної допомоги вагітним із супутньою патологією, суттєво покращили наслідки перебігу вагітності та розродження, проте кількість ускладнень для матері та плода досі залишається високою. У даній статті пропонується огляд захворювань печінки, пов'язаних з вагітністю, з детальним обговоренням їхньої етіології, патогенезу, діагностики та лікування. Виділено групи ризику вагітних, у яких потенційно можливий розвиток дисфункції печінки.

#### Фізіологічні зміни під час вагітності

За нормального перебігу вагітності у жіночому організмі відбувається багато фізіологічних та гормональних змін, деякі з яких можуть нагадувати ті, що спостерігаються у жінок

із захворюваннями печінки. Так, встановлено, що є фізіологічним під час вагітності підвищення частоти серцевих скорочень, серцевий викид збільшується на 40%, об'єм циркулюючої крові збільшується на 30% і відбувається зменшення периферійного судинного опору. Ці фізіологічні зміни призводять до гіпердинамічного кровообігу, тобто фізіологічного стану, який є типовим і для пацієнтів з декомпенсованою хронічною хворобою печінки. Під час фізикального огляду вагітної можна виявити долонну еритему та наявність множинних павукоподібних невисів у близько 70% випадків [4]. Кровотік до печінки залишається без змін під час вагітності, тому вона не пальпується, оскільки остання переміщується вгору до діафрагми за рахунок росту матки. Рухливість жовчного міхура зменшується, що призводить до порушень відтоку жовчі та може спричинювати розвиток холелітіазу.

Біохімічні та гематологічні показники під час вагітності слід інтерпретувати з урахуванням норм діапазону результатів тестування з корекцією змін показників на вагітність (табл. 2). Рівень лужної фосфатази (ЛФ) у матері збільшується у III триместрі, оскільки ЛФ продукується як плацентою, так і в результаті розвитку кісток плода. Рівень альфа-фетопротеїну (АФП) підвищується під час вагітності, оскільки АФП синтезується печінкою плода. Інші біохімічні та гематологічні показники, що відображають рівень сечовини, гемоглобіну та протромбінового часу, залишаються незмінними або дещо знижуються внаслідок фізіологічної гемодилуції. Підвищення рівня трансаміназ, білірубину або збільшення протромбінового часу є патологією і свідчить про стан, який вимагає ретельного перегляду результатів лабораторних показників і подальшого оцінювання клінічного стану вагітної.

Вагітність також відзначається перевагою прокоагуляції з підвищеним рівнем факторів згортання крові (I, II, V, VII, X та XII) та фібриногену, особливо у II та III триместрах вагітності.

У 50% вагітних до кінця II та III триместрів можна спостерігати невеликі, клінічно незначущі варикозні розширення вен стравоходу. Вони виникають внаслідок стиснення нижньої порожнистої вени (НПВ), збільшення розмірів матки та зменшення венозного відтоку.

Біопсію печінки рідко призначають під час вагітності, але у разі необхідності проведення процедури не несе додаткових ризиків для здоров'я вагітної. Проте ця маніпуляція у разі розвитку коагулопатичних порушень на тлі гіпертензії (преєклампсія, HELLP-синдром, ДВЗ-синдром, ГЖДП) **категорично протипоказана!** Гістологічна картина печінки у вагітних ніяк не відрізняється від норми, хоча на електронній мікроскопії виявляють помірне збільшення ендоплазматичного ретикулулу [5].

#### Захворювання печінки, які пов'язані з вагітністю

Хвороби печінки, які характерні для вагітності, можна класифікувати на захворювання ранніх термінів вагітності (надмірне блювання вагітних, hyperemesis gravidarum, – НБВ) та захворювання пізніх термінів вагітності (преєклампсія/еклампсія, внутрішньопечінковий холестаза вагітних; гемоліз,

Типові контрольні діапазони ферментів печінки за триместрами

Основні показники функції печінки	Не вагітна	Вагітна	I триместр	II триместр	III триместр
АЛТ, МО/л	0-40	-	6-32	6-32	6-32
АСТ, МО/л	7-40	-	10-28	11-29	11-30
Білірубін, мкмоль/л	0-17	-	4-16	3-13	3-14
ГГТ, МО/л	11-50	-	5-37	5-43	3-41
ЛФ, МО/л	30-130	-	32-100	43-135	133-418
Альбумін, г/л	35-46	28-37	-	-	-
Жовчні кислоти, мкмоль/л	0-14	0-14	-	-	-
Гемоглобін, г/л	110-135	-	110-135	103-130	100-130
Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /мл	180-320	135-250	-	-	-

Джерело: Pereira SP et al. Maternal and perinatal outcome in severe pregnancy-related liver disease. *Hepatology* 1997;26:1258-1262.

Таблиця 3

Характер змін печінкових проб та додаткові дослідження у жінок із захворюваннями печінки під час вагітності

Характер змін печінкових проб	Ймовірний діагноз	Частка вагітних з даним діагнозом	Інші рекомендовані дослідження
↑ АЛТ (в 1,5-8 разів) ↑ ЗЖК (в 1,5-15 разів) ЗБ у межах норми	Внутрішньопечінковий холестаза вагітних (акушерський холестаза)	17%	Антитіла до вірусів Антимітохондріальні антитіла УЗД ОЧП
↑ АЛТ (у 2-5 разів) ЗЖК у межах норми ЗБ у межах норми	Преєклампсія з порушенням функції печінки	49%	↑ АТ Аналіз сечі на білок, сечовину, електроліти, креатинін ↓ Тромбоцити
↑ АЛТ (у 2-30 разів) ЗЖК у межах норми ↑ ЗБ (в 1,5-10 разів)	HELLP-синдром	22%	↑ АТ Протеїнурія ↑ Креатинін ↓ Тромбоцити ↑ ЛДГ
↑ АЛТ (у 3-15 разів) ЗЖК у межах норми ↑ ЗБ (у 4-15 разів)	ГЖДП	4%	↑ АТ Протеїнурія ↑ Креатинін ↓ Тромбоцити ↑ Лейкоцити ↓ Глюкоза крові
↑ АЛТ (у 2-5 разів) ЗЖК у межах норми ЗБ у межах норми	Надмірне блювання вагітних	8%	↑ Тироксин, ↓ ТТГ <sup>1</sup> Гіпонатріємія Гіпокаліємія

Примітки: АЛТ – аланін-амінотрансфераза; ЗЖК – загальний рівень жовчних кислот у сироватці крові; ЗБ – загальний рівень білірубину у сироватці крові; <sup>1</sup> – симптоми тиреотоксикозу спостерігаються рідко. Рівень ТТГ зазвичай знижується протягом I триместра, але його виявляють за неускладненої вагітності.

Джерело: Joshi D et al. Liver disease in pregnancy. *Lancet* 2010;375:594-605.

підвищення активності печінкових ферментів та тромбоцитопенія – HELLP-синдром, ГЖДП, розрив/інфаркт печінки).

Типову картину печінкових змін, які визначають у плазмі крові зазначених вище станів, наведено у табл. 3.

#### Надмірне блювання вагітних

Надмірне блювання вагітних (НБВ, *Hyperemesis gravidarum*) є найтяжчою формою нудоти та блювання під час вагітності. Це поняття включає неконтрольоване блювання, що призводить до дегідратації, кетозу та зменшення маси тіла понад 5%. Дане ускладнення спостерігається під час 0,3-2% вагітностей, і зазвичай перші клінічні прояви з'являються до 9 тиж гестації [6, 7].

Точна етіологія НБВ не досить досліджена. З'ясовано, що гормон хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), який досягає піку у I триместрі вагітності, корелює з тяжкістю НБВ. Даний стан частіше спостерігають у разі міхурцевого заносу

та близнюкової вагітності на тлі значного підвищення рівня ХГЛ. Підвищення рівня ХГЛ може фізіологічно активувати рецептор тиреотропного гормону (ТТГ), що призводить до зниження рівня ТТГ та підвищення рівня Т4. Відзначають пряму корелятивну залежність між рівнями ХГЛ, Т4 та тяжкістю блювання вагітних [8, 9]. Також запропоновані інші теорії, які включають генетичні, психологічні, культурні та гормональні фактори, проте жодна з них не має одностайної підтримки [10].

Відхилення біохімічних показників плазми крові виявляють у більшості вагітних з НБВ, що включає порушення сечовидільної функції у зв'язку зі зневодненням, гіпокаліємію та гіпоманіємію, які спричинені блюванням та недостатньою інфузійною терапією. Зміни у рівнях печінкових ферментів спостерігаються приблизно у половині випадків та вимагають госпіталізації.

Своєчасне лікування НБВ надзвичайно важливе, адже, наприклад, за статистичними даними Великої Британії на НБВ припадає у середньому один випадок материнської смерті щорічно [11, 13]. Терапія включає внутрішньовенну регідрацію, інфузійну корекцію гіпонатріємії та гіпокаліємії, тромбопрофілактику, вживання тіаміну та антиеметичне лікування для того, щоб забезпечити перехід на пероральне уведення рідин та дієту.

Лікування нудоти та блювання під час вагітності за допомогою піридоксину гідрохлориду або вітаміну  $B_6$  та доксиламіну є безпечним та ефективним, тому його слід вважати першою лінією фармакотерапії [11, 12]. Фармтерапія другої лінії включає призначення антагоністів дофаміну (метоклопрамід) [13], фенотіазинів (хлорпромазин, прохлорперазин) та антихолінергічних засобів (дицикловерин), які мають достатньо даних щодо безпеки та ефективності застосування [12, 14]. У разі рецидивного перебігу захворювання, відсутності клінічного ефекту на терапію цими препаратами доцільно застосувати ондансетрон або глюкокортикоїди [15–17].

НБВ є оборотним станом без невідворотних пошкоджень печінки, але має тенденцію до повторення під час наступних вагітностей [18, 19]. Зміни печінкових проб, які значно різняться із зазначеними у табл. 3 або які залишаються такими самими після припинення блювання, свідчать про іншу причину змін цих показників.

#### **Внутрішньопечінковий холестаз вагітних**

Внутрішньопечінковий холестаз вагітних (ВПХВ) є найчастішим захворюванням печінки під час вагітності. Це оборотна форма холестазу, яка характеризується наявністю свербіжів під час вагітності та підвищеним рівнем жовчних кислот натще або після їди зі спонтанним зникненням даних ознак та симптомів протягом 6 тиж після пологів [20]. Відзначається, що ВПХВ має схильність до рецидивів під час наступних вагітностей. Частота захворювання варіює від 3–5% у вагітних у Чилі до 0,7% – у Великій Британії [21].

ВПХВ, як правило, маніфестує у III триместрі, але існують публікації про ранній початок вже на 7-у тижні вагітності. Частіше дану нозологію виявляють про багатоплідній вагітності та у жінок, які отримували лікування щодо безпліддя. Етіологія ВПХВ є багатофакторною з генетичними, ендокринними та екологічними компонентами. Існує припущення, що у генетично вразливих жінок підвищений рівень естрогену та метаболітів прогестерону під час вагітності може сприяти маніфестації захворювання [22, 23].

Серед симптомів ВПХВ, як правило, найчастішим є свербіж, зокрема на долонних та підшовних поверхнях, але можливі генералізовані ураження будь-якої частини тіла. Даний висип є вторинним на відміну від екскоріацій подрапаних. Деякі жінки також скаржаться на темну сечу та знебарвлений кал.

Слід зазначити, що концентрація білірубину підвищується в окремих випадках. Європейська асоціація патології печінки та Королівський коледж акушерства та гінекології рекомендують встановлювати діагноз ВПХВ у вагітних зі свербіжем та підвищенням рівня жовчних кислот вище нормальних значень [11, 24]. Вимірювання рівня жовчних кислот у сироватці крові є одним з перспективних аналізів, оскільки, за даними двох найбільших перспективних когортних досліджень, протягом ведення вагітності та розродження за наявності ВПХВ було встановлено зв'язок між концентрацією жовчних кислот у сироватці крові матері та ризиком несприятливого наслідку вагітності (спонтанні та ятрогенні передчасні пологи, мертвородження та госпіталізація у відділення неонатології) [25, 26].

Несприятливі наслідки рідко реєструють у вагітних, коли рівень жовчних кислот у матері нижче 40  $\mu\text{mol/l}$ , і ризик ускладнень зростає зі збільшенням рівня жовчних кислот у сироватці крові вагітної [25, 26]. Хоча більшість жінок із ВПХВ

мають підвищений рівень печінкових трансаміназ у поєднанні з гіперхолангемією, обидва проспективні когортні дослідження не повідомляли про зв'язок між концентрацією АЛТ/АСТ та несприятливими перинатальними наслідками [25, 26]. Рівень жовчних кислот у сироватці крові може змінюватись і зростати з прогресуванням вагітності, тому слід повторювати дане дослідження у жінок з ВПХВ щотижня [24].

Діагноз ВПХВ встановлюють за наявності свербіжів та підвищення концентрації жовчних кислот у сироватці крові. Ці маркери зникають протягом 4–6 тиж після розродження, а також після виключення інших потенційних етіологічних факторів. Приблизно у 15% випадків спостерігаються генетичні зміни в одному з гепатоканалікулярних транспортних білків: АВСВ11 (насос для експорту жовчних солей) або АВСВ4 (фосфатидилхолініліпаза). У клінічній картині мутації АВСВ4, як правило, впливають на підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази у сироватці крові (ГГТ), тоді як мутації рецепторів АВСВ11, АТР8В1 та фарнезоїду Х пов'язані з низьким рівнем ГГТ.

Першою лінією лікування ВПХВ є *урсодезоксихолева кислота* (УДХК), яка приводить до зменшення клінічних проявів у матері та покращання біохімічних показників приблизно у 75% випадків [20, 31–34]. УДХК справляє кілька ефектів, які сприяють поліпшенню перебігу ВПХВ для матері та плода. Препарат посилює транспорт жовчних кислот у жовч і є антиапоптозним препаратом та покращує виведення подразливих речовин, таких, як сульфат прогестерону [23, 35]. Експерименти *in vitro* та *in vivo* демонструють, що УДХК посилює трансплацентарний перехід жовчних кислот від плода до матері та зменшує пошкодження плаценти [21]. На підставі мета-аналізу та експериментів *in vitro* встановлено, що її використання може знизити частоту передчасних пологів, госпіталізації новонароджених у відділення реанімації новонароджених, пошкодження плаценти та аритмії плода [33, 36, 37].

*Рифампіцин* є потужним агоністом рецептора прегнану Х. Вважається, що поєднане використання УДХК та рифампіцину справляє синергетичний позитивний ефект при неабструктивному холестазі [38]. У разі терапії ВПХВ комбінація рифампіцину з УДХК зменшує клінічні симптоми захворювання та знижує частоту біохімічних порушень приблизно у третини жінок, які не реагують на монотерапію УДХК [39]. Зважаючи на позитивні дані щодо застосування рифампіцину у III триместрі вагітності, доцільно розглядати його як препарат другої лінії у пацієнток, які не реагують на лікування УДХК.

Згідно з останніми публікаціями, S-аденозилметіонін посилює екскрецію фосфоліпідів та зменшує відчуття свербіжів і нормалізує показники біохімії крові [40]. Дексаметазон не впливає на симптоми або біохімічні маркери за наявності ВПХВ і призначається лише для сприяння дозріванню легенів плода [32]. Опубліковані дослідження продемонстрували покращання рівня жовчних кислот у сироватці крові при застосуванні активованого вугілля та зменшення свербіжів у разі застосування *холестираміну* [41–43]. Важливо зважити на переваги помірного симптоматичного поліпшення стану за призначення холестираміну та потенційне зниження абсорбції вітаміну К або УДХК у кишечнику, що ймовірно погіршує перинатальні наслідки [42]. Рекомендують призначення водних кремів з 1–2% ментолом, оскільки таким чином свербіж не погіршує якості життя вагітної [24]. Вживання препаратів вітаміну К зменшує ризик кровотечі після пологів та у новонароджених.

ВПХВ має високу тенденцію до рецидивів під час наступних вагітностей. У таких жінок також підвищується ризик виникнення гепатобілярних порушень у подальшому, найчастіше холелітіазу (загальний фактор ризику – ген АВСВ4), злоскісних новоутворень печінки та імуні-опосередкованих та серцево-судинних захворювань [44–46]. Повідомляється про високу поширеність інфекцій – гепатиту С (ВГС) у жінок з ВПХВ [44]. Питання, чи є наявність ВПХВ як супут-

ньої патології фактором посиленої сприйнятливості пацієнток до ВГС, залишається не досить вивченим.

Важливо звертати особливу увагу на пацієнток з ризиком розвитку гепатобіліарної дисфункції у разі призначення КОК, хоча більшість контрацептивних засобів з вмістом прогестерону не пов'язані з порушенням функції печінки. У разі наявності постійних симптомів або порушень печінкових проб понад 3 міс після пологів слід шукати альтернативний/додатковий діагноз.

### Прееклампсія/еклампсія та HELLP-синдром

Прееклампсія – це мультисистемна гестаційна патологія, яка клінічно проявляється підвищенням артеріального тиску (АТ) після 20-го тижня вагітності (АТ – 140/90 і вище) у поєднанні з протеїнурією (>300 мг/добу), набряками (ознаки помірної прееклампсії) та іншими функціональними порушеннями органів і систем, що може призводити до ниркової, печінкової недостатності, неврологічних чи гематологічних ускладнень, матково-плацентарної дисфункції або затримки росту плода [47]. У вагітних з уже існуючою артеріальною гіпертензією діагноз поєднаної прееклампсії встановлюють тоді, коли є принаймні одна із зазначених вище ознак [47].

Як типові ознаки даного стану W. Zangemeister ще у 1913 році виділив *триаду симптомів*: артеріальна гіпертензія, протеїнурія та набряки. Діагноз *тяжкої прееклампсії* встановлюють у разі підвищення АТ вище 160/110, протеїнурії  $\geq 5$  г/л за добу, виражених набряків нижніх кінцівок та тулуба або генералізованих набряків. Частота прееклампсії сягає 2–15% від усіх вагітностей і є однією з трьох основних причин материнської смертності [44, 49].

За прогресування тяжкої прееклампсії або у разі рідкісних форм пізнього гестозу можуть спостерігатися життєво загрозові стани з подальшим розвитком поліорганної недостатності. До таких рідкісних за частотою, але тяжких форм пізнього гестозу належать *гостра жирова дистрофія печінки* у вагітних (ГЖДП) і *HELLP-синдром* (H – hemolysis, EL – elevated liver, LP – low platelet). Вони призводять до печінково-ниркової дисфункції, коагулопатії, дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗ-синдром), а в деяких випадках можуть ускладнюватися розвитком *абдомінального компартмент-синдрому*. Індуковані прееклампсією захворювання печінки є характерними для вагітності й частіше спостерігаються у III триместрі [42, 44, 47].

У 25% випадків прееклампсія супроводжується народженням дітей з низькою і критично низькою масою тіла (<1000,0 г) та значним відсотком передчасних пологів, що доволі часто пов'язано з вкрай необхідним достроковим народженням за показаннями як з боку вагітної, так і з боку плода. Ведення вагітності у разі встановленого діагнозу тяжкої прееклампсії за сучасних підходів вимагає комплексної допомоги мультидисциплінарної команди лікарів, зважаючи на численні поліорганні ускладнення перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду [4].

*Етіологія прееклампсії* досі залишається не до кінця вивченою. За сучасними уявленнями, аномальна плацентажія призводить до гіперперфузії плаценти, яка переростає у дисфункцію ендотелію та призводить до мультисистемного ураження, характерного для прееклампсії [50]. Порушується інвазія трофобласта у слизову оболонку матки, що призводить до недостатності артеріально-плацентарної перфузії, яка прогресивно погіршується протягом вагітності зі збільшенням навантаження на плаценту [51]. Тканини плаценти виділяють простагландини та ендотелін, які індукують агрегацію тромбоцитів, дисфункцію ендотелію та підвищення АТ. Фібрин, що виділяється при ураженні ендотелію, утворює розгалужені тромботичні відкладення у найдрібніших судинах, що призводить до мікроангіопатичної гемолітичної анемії.

Є припущення, що *ураження печінки має вторинний характер у зв'язку з відкладенням фібрину у печінкових синусоїдах, яке призводить до їхньої обструкції та подальшої ішемії гепатоцитів*. Саме обструкція печінкових синусоїдів та ішемія зумовлює появу субкапсулярних гематом, паренхіматозних крововиливів і в кінцевому підсумку може призвести до розриву печінки [52]. Останні дослідження свідчать про дисбаланс між ангіогенними факторами, такими, як судинний ендотеліальний або плацентарний фактор росту (PlGF), та антиангіогенними факторами – розчинна fms-подібна тирозинкіназа-1 (sFlt-1) як вірогідними предикторами розвитку захворювання [52, 54]. Отже, для поліпшення якості діагностики прееклампсії світова спільнота затвердила показник співвідношення sFlt-1/PlGF як більш точний маркер порівняно з окремими рівнями sFlt-1 або PlGF [11]. Більше того, визначення співвідношення sFlt-1/PlGF разом із вимірюванням САТ та визначення рівнів протеїнурії більш точно передбачили маніфестацію прееклампсії, ніж окремі вимірювання САТ, рівнів протеїнурії та сечової кислоти у плазмі [3].

Таблиця 4

### Фактори ризику розвитку прееклампсії та профілактика розвитку захворювання відповідно до групи ризику

Рівень ризику	Фактор ризику	Рекомендації
Високий	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Прееклампсія в анамнезі</li> <li>• багатоплідна вагітність</li> <li>• хронічна артеріальна гіпертензія</li> <li>• цукровий діабет 1-го або 2-го типу</li> <li>• захворювання нирок</li> <li>• аутоімунні захворювання (системний червоний вовчак, антифосфоліпідний синдром)</li> </ul>	Рекомендовані низькі дози – 100–150 мг – АСК (ацетилсаліцилової кислоти) за наявності одного чи більше факторів з даної групи
Помірний	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Відсутність пологів в анамнезі</li> <li>• ожиріння – індекс маси тіла (ІМТ) &gt;30 кг/м<sup>2</sup></li> <li>• прееклампсія у близьких родичок (мати або сестра)</li> <li>• соціодемографічні фактори (належність до афроамериканців, низький соціально-економічний статус)</li> <li>• вік <math>\geq 35</math> років</li> <li>• окремі дані акушерського анамнезу (низька маса тіла дитини при народженні, малий для гестаційного віку плід при попередній вагітності, несприятливі наслідки попередньої вагітності, тривалий (&gt;10 років) інтервал між вагітностями)</li> </ul>	Вирішити питання про призначення низьких доз АСК у випадку наявності $\geq 2$ факторів з даної групи
Низький	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Попередня вагітність без ускладнень з терміновими пологами</li> </ul>	Не рекомендоване вживання низьких доз АСК

Диференціальна діагностика тяжкої преєклампсії, HELLP-синдрому та ГЖДП

Клінічна ознака	Тяжка преєклампсія і еклампсія	HELLP-синдром	ГЖДП
Термін гестації	Після 20 тиж	У кінці III триместра	III триместр
Частота	Підвищується за наявності багатоплідної вагітності (5–7%)	0,10%	Підвищується за наявності багатоплідної вагітності, у першовагітних з плодом чоловічої статі (0,01%)
Симптоми	Високий АТ, протеїнурія, набряки, судоми, ниркова дисфункція	Біль у животі, нудота / блювання, подібні до ПЕ	Біль у животі, нудота / блювання жовтяниця, гіпоглікемія, печінкова дисфункція
Лабораторні показники	Тромбоцитопенія, протеїнурія >5 г/л на добу, підвищення рівнів печінкових ферментів (10%)	Тромбоцити <100 000, гемоліз, підвищення рівнів печінкових ферментів більш ніж у 3 рази, фібриноген – норма	Тромбоцитопенія, підвищення рівнів печінкових ферментів більш ніж у 10–15 разів, низький рівень антитромбіну III, високий протромбінний час, гіпофібриногенемія, гіпербілірубінемія, коагулопатія
Тактика	Контроль АТ, протисудомна, гіпотензивна терапія, розродження	Швидке розродження	Швидке розродження; трансплантація печінки
Наслідки	Материнська смертність (1%)	Материнська смертність (5%), розрив печінки (1%). Загибель плода (1–30%)	Материнська смертність – до 30%; загибель плода – до 45%

Джерело: Haddad B et al. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. Am J Obstet Gynecol 2000;183:444-448.

На сьогодні у світі прийнято визначати прогностичні фактори розвитку преєклампсії на підставі наявності тих чи інших клініко-анамнестичних факторів ризику (табл 4). Більшість наукових джерел вважають за доцільне групувати останні у дві категорії – чинники високого та помірного ризику. Важливість їхнього диференціювання полягає у доцільності призначення ацетилсаліцилової кислоти як профілактики за конкретних умов.

У разі наявності у вагітної високого та середнього ступеня прогнозованого ризику розвитку преєклампсії призначення ацетилсаліцилової кислоти у дозі 150 мг/добу, починаючи з 12-го тижня вагітності, зменшує вірогідність розвитку преєклампсії. Такого ефекту, за даними рандомізованих досліджень, у вагітних без факторів ризику розвитку преєклампсії не спостерігали [RCOG, 2011; ACOG 2014].

У регіонах з дефіцитом споживання кальцію (<1 г на добу) харчування з добавками кальцію також сприяє зменшенню вірогідності розвитку преєклампсії [NICE, 2011, FIGO, 2016].

Симптоми преєклампсії можуть визначати при встановленні діагнозу під час рутинного пренатального дослідження. Окрім класичної тріади, до тяжкої преєклампсії належать головний біль, зміни гостроти зору, нудота та блювання, біль у правому верхньому квадранті живота [48]. Підвищений рівень трансаміназ спостерігають у 30% випадків. При тяжкому перебігу преєклампсії може розвинути HELLP-синдром.

HELLP-синдром діагностують у 4–12% випадків у вагітних з тяжкою формою преєклампсії. Йому притаманні зловиякісний перебіг і мала ефективність лікування, особливо у разі пізньої діагностики. Синдром частіше виникає у жінок, які багато народжують. Патолофізіологічні зміни за наявності HELLP-синдрому відбуваються переважно у печінці. Сегментарний вазоспазм призводить до порушення кровотоку у печінці та розтягнення глісонової капсули (біль у верхній частині живота). Гепатоцелюлярний некроз зумовлює підвищення рівня трансаміназ.

Проведення ультразвукового дослідження органів черевної порожнини доцільно у всіх жінок із HELLP-синдромом і є обов'язковим у разі наявності болю в надчеревній ділянці

[64] з метою своєчасної діагностики гематом печінки та попередження печінкових кровотеч. Вони спостерігаються у 45% випадків із HELLP-синдромом [63, 65]. Біопсія печінки **протипоказана (!)** у зв'язку з можливістю розвитку коагулопатичної кровотечі.

Зміни показників печінкових проб у пацієнток з наявною преєклампсією повинні насторожувати щодо наявності тяжкої супутньої патології. У разі неможливості швидкого відновлення контролю АТ або розродження вагітної збільшується ризик ниркової дисфункції, крововиливу у мозок, інфаркту, гематоми або розриву печінки з істотним збільшенням перинатальної захворюваності та смертності. Диференціальну діагностику преєклампсії проводять з HELLP-синдромом і ГЖДП (табл. 5).

Лікування преєклампсії переважно симптоматичне. Найбільш ефективним і доведеним методом терапії преєклампсії є своєчасне розродження, особливо після 34-го тижня гестації, у разі прогресування ступеня тяжкості преєклампсії, погіршення стану плода та відсутності ефекту від комплексної терапії. Терапія преєклампсії включає лікувально-охоронний режим, призначення гіпотензивних препаратів, а в разі тяжкої преєклампсії – госпіталізацію вагітної у відділення ВАІТ з проведенням інтенсивної терапії. Препаратами вибору антигіпертензивного лікування є метилдопа (агоніст  $\alpha_2$ -адренорецепторів центральної дії), блокатори  $\beta$ -адренорецепторів (бісопролол, атенолол), дігідропіридинні БКК (ніфедипін, амлодіпін). Не рекомендовано використовувати інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту (ІАПФ), блокатори ангіотензину II, інгібітори реніну.

У випадках розвитку тяжкої преєклампсії з метою профілактики судом/еклампсії обов'язковим є призначення 25% сірчанокислої магнезії з початковим уведенням болюсної дози 4 г (сухої речовини) внутрішньовенно повільно з подальшим внутрішньовенним уведенням 1 г за 1 год інфузоматом. Тривалість терапії тяжкої преєклампсії не повинна перевищувати 24 год з подальшим розродженням вагітної. У терміні гестації до 34 тиж рекомендовано провести лікування глюкокортикоїдами для дозрівання легенів плода [56]. При розродженні можливий розвиток коагулопатії.

Таблиця 6  
Критерії гострої жирової дистрофії печінки Swansea

Клінічні симптоми	Наявність симптому
Нудота та блювання	
Біль у животі	
Полідипсія та поліурія	
Енцефалопатія	
Збільшення рівня трансаміназ (АСТ, АЛТ, часто у 3–10 разів більше норми)	
Збільшення рівня білірубину	
Гіпоглікемія (< 4,0 ммоль/л)	
Збільшення рівня сечової кислоти (> 340 ммоль/л)	
Ниркова дисфункція (креатинін >150 мкмоль/л) у 72%, а ГХН з проведенням замісної ниркової терапії – 32%	
Збільшення рівня аміаку (>47 ммоль/л)	
Лейкоцитоз (помірний $11 \times 10^9$ /л, іноді до $20\text{--}30 \times 10^9$ /л)	
Коагулопатія (протромбіновий час понад 20% від норми, АЧТЧ понад 30% від норми)	
Асцит або гіперехогенна структура печінки на УЗД	
Мікроезикалярний стеатоз (ПГД). У разі коагулопатії біопсія печінки протипоказана ( <b>кровотеча!</b> )	

Примітка. \* – Критерії Swansea мають чутливість 100% та специфічність 57%.

У жінок з перенесеною прееклампсією та еклампсією у подальшому залишається подвоєний базовий ризик серцево-судинних та мозкових захворювань, тому вони потребують реабілітації та тривалого спостереження профільними спеціалістами (терапевт, кардіолог, невропатолог) [58].

### Розрив печінки, інфаркт та гематома

Печінкові крововиливи та розриви можуть ускладнити перебіг прееклампсії/ еклампсії, HELLP-синдрому та ГЖДП. Вони пов'язані із 50% смертністю [63]. Некроз гепатоцитів при інфарктах печінки також виникає як ускладнення прееклампсії. У таких вагітних часто спостерігають значне ідіопатичне підвищення рівня трансаміназ, анемію та лейкоцитоз як лабораторні прояви печінкової недостатності. У більшості випадків печінка досить швидко відновлює тканинний дефект, проте у разі значного інфаркту печінки можливий летальний наслідок від поліорганної недостатності або коагулопатичної кровотечі внаслідок розриву печінки.

У пацієнтів може спостерігатися біль у животі, гарячка, а в разі тяжкого перебігу – гіповолемічний шок та серцево-судинний колапс. Вибір дослідження є МРТ черевної порожнини [64, 69]. Обмежений крововилив доцільно вести консервативно за допомогою агресивної підтримки коагуляції, профілактичної антибіотикотерапії та, за потреби, трансфузійної терапії [67, 70]. При підозрі на нестабільну гемодинаміку печінкової артерії та/або хірургічне втручання, що включає тампонаду печінки та перев'язування печінкової артерії [64, 68].

### Гостра жирова дистрофія печінки під час вагітності

Гостра жирова дистрофія печінки під час вагітності (ГЖДП, Acute fatty liver of pregnancy – AFLP) є рідкісним, тяжким станом, що виникає у другій половині вагітності або на початку післяпологового періоду, із частотою 1 випадок на

7000–16 000 вагітностей [70, 71]. Уперше цю рідкісну патологію описав Г. Шихан у 1940 р. у статті «Гостра жовта атрофія печінки», після чого були подальші публікації, присвячені діагностиці й терапії цього захворювання [71].

Хоча точний патогенез є недостатньо вивченим, вважається, що одним з етіологічних факторів ГЖДП є порушення окиснення жирних кислот (ЖК) у мітохондріях печінки. Процес бета-окиснення ЖК є складною послідовністю подій, що передбачає участь декількох важливих ферментів: трифункціональний білок мітохондрій та його альфа-субодиниця, довголанцюгова 3-гідроксіацил-КоА-дегідрогеназа (long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase – LCHAD). Аутосомно успадковані генетичні мутації цих ензимів найбільш тісно пов'язані з ГЖДП, особливо мутація LCHAD G1548C. Диференціальна діагностика, яка проводиться у такому випадку, включає прееклампсію, інфекційні гепатити та холестатичний гепатоз вагітності.

Для встановлення діагнозу ГЖДП досить ретельно зібраного анамнезу та фізичного обстеження разом із результатами лабораторних та інструментальних методів дослідження. Біопсія печінки зазвичай не показана у таких випадках. Своєчасне розродження та лікування печінкової недостатності є ключовими заходами для найкращих наслідків у матері та дитини за наявності ГЖДП.

ГЖДП – це захворювання, унікальне для вагітності, яке зазвичай діагностують у III триместрі. Патогенез, досі погано вивчений, постулюється як аномалія у метаболізмі довголанцюгових ЖК у плода. Дефіцит ферменту довголанцюгової 3-гідроксіацил-КоА-дегідрогенази (LCHAD) у плода призводить до надлишку ЖК з довгим ланцюгом, що надходять у материнський кровообіг, переважної здатності печінки матері обробляти довголанцюгові ЖК. Це призводить до їхнього відкладення у печінці вагітної і завершується печінковою недостатністю [72, 73]. ГЖДП, хоча і рідкісний, на сьогодні продовжує залишатись небезпечним для життя станом і зазвичай спостерігається приблизно на 36-у тижні вагітності [63, 64].

Початок захворювання, як правило, відбувається між 30-м та 38-м тижнями вагітності, хоча майже у 20% випадків спостерігається після пологів [74]. Маніфестація варіює від неспецифічних симптомів, таких, як нудота, блювання та біль у животі, до симптомів гострої печінково-клітинної недостатності, включаючи гіпоглікемію, коагулопатію, жовтяницю та енцефалопатію [72, 74]. Частим, але не обов'язковим, проявом може бути прееклампсія.

Біохімічні зміни крові включають гіпербілірубінемію та підвищення рівня печінкових трансаміназ. Крім того, збільшується рівень аміаку, молочної кислоти та амінокислот у плазмі крові як прояв мітохондріальної недостатності. Часто діагностують порушення функції нирок, лейкоцитоз і тромбоцитопенію. Збільшується протромбіновий час, знижується рівень фібриногену. Дисемінована внутрішньосудинна коагуляція спостерігається приблизно у 10% випадків. Потенційні ускладнення включають асцит, плевральний випіт, гострий панкреатит, дихальну та ниркову недостатність, інфекційні ускладнення, вагінальні кровотечі або кровотечі з рани після кесарева розтину [70, 72].

Нещодавно були розроблені клінічні діагностичні критерії для ГЖДП, що допомагає швидкій діагностиці без необхідності біопсії печінки та пов'язаних з цим ризиків – табл. 6 [73].

Раннє діагностування з терміновим розродженням та подальшою етіопатогенетичною терапією значно покращує прогноз як для матері, так і для дитини. Повідомлялося, що рівень материнської смертності до 1970 р. досягав 92%, але згодом загальний рівень смертності було знижено, і у 2008 р. він становив менше 25% [69, 74].

Застосування плазмаобміну після пологів приводить до поліпшення клінічних результатів, включаючи зниження материнської смертності (у нерандомізованих клінічних дослідженнях) [66, 68]. Є повідомлення про успішну трансплан-

тацію печінки (проте показання до трансплантації печінки для таких пацієнтів досі залишаються невизначеними). Але у більшості випадків відбувається повне одужання за допомогою симптоматичного лікування [2, 69, 70]. У ретроспективному огляді 54 вагітних, переведених до центру трансплантації печінки (ТП) з дисфункцією печінки, пов'язаною з вагітністю (HELLP-синдром, ГЖДП), підвищений рівень лактату та наявність печінкової енцефалопатії були єдиними параметрами, що корелювали з летальним наслідком або потребою у ТП [71]. На сьогодні немає даних про випадки пересадки печінки вагітним з ГЖДП на теренах України.

### ВИСНОВКИ

Патологія печінки, пов'язана з вагітністю, та вагітність у жінок з існуючими захворюваннями печінки залишаються поза рутинною практикою акушерів-гінекологів. У клінічній практиці ця група пацієнток потребує особливої уваги через

вищий рівень захворюваності та смертності як серед матерів, так і плодів/новонароджених. Спектр захворювань та прояви захворювань можуть дуже різнитися, що призводить до труднощів у діагностиці та визначенні тактики лікування.

Оскільки така патологія проявляється різноманітністю клінічних симптомів, вагітних доцільно направляти до перинатальних центрів III рівня надання акушерсько-неонатальної допомоги з можливістю забезпечення консультативної допомоги мультидисциплінарною командою досвідчених лікарів. Важливою ланкою профілактики розвитку патології печінки у вагітних є прегравідарне консультування жінок дітородного віку щодо питань контрацепції та планування сім'ї.

Якість життя матерів та новонароджених поліпшується завдяки постійним дослідженням, удосконаленням рекомендацій та кращому розумінню стратифікації ризику, механізмів захворювання і терапевтичних можливостей ще на етапі планування вагітності.

### Відомості про авторів

**Голяновський Олег Володимирович** – Кафедра акушерства та гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04107, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5524-4411

**Гейнц Наталія Євгенівна** – КНП КОР «Київський обласний перинатальний центр», 04107, м. Київ, вул. Багговутівська, 1; тел.: (044) 483-15-44. *E-mail: oblrddom.adm@gmail.com*

**Мехедко Віктор Володимирович** – Кафедра акушерства та гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04107, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: docmekhedko@gmail.com*

**Фролов Сергій Володимирович** – Кафедра акушерства та гінекології № 1 Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04107, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: serhiy.frolov.1995@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4154-6969

### Information about the authors

**Golyanovskiy Oleg V.** – Department of Obstetrics and Gynecology №1 Shupik National Healthcare University of Ukraine; 04107, Kyiv, 9 Dorohozhytska Str.; tel.: (044) 489-35-64. *E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5524-4411

**Heints Natalia Ye.** – Kyiv Regional Perinatal Center, 04107, Kyiv, 1 Baggoutovska st.; Tel.: +38 (044) 483-15-44. *E-mail: oblrddom.adm@gmail.com*

**Mehedko Viktor V.** – Department of Obstetrics and Gynecology №1 Shupik National Healthcare University of Ukraine; 04107, Kyiv, 9 Dorohozhytska Str.; tel.: (044) 489-35-64. Email: docmekhedko@gmail.com

**Frolov Serhiy V.** – Department of Obstetrics and Gynecology №1 Shupik National Healthcare University of Ukraine; 04107, Kyiv, 9 Dorohozhytska Str.; tel.: +38 (044) 489-35-64. Email: serhiy.frolov.1995@gmail.com

ORCID: 0000-0003-4154-6969

### Сведения об авторах

**Голяновский Олег Владимирович** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального университета охраны здоровья имени П.Л.Шупика, 04107, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: obstet.gynec.1@gmail.com*

ORCID: 0000-0002-5524-4411

**Гейнц Наталья Евгеньевна** – КНП КОС «Киевский областной перинатальный центр», 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (044) 483-15-44. *E-mail: oblrddom.adm@gmail.com*

**Мехедко Виктор Владимирович** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального университета охраны здоровья имени П.Л.Шупика, 04107, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: docmekhedko@gmail.com*

**Фролов Сергей Владимирович** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального университета охраны здоровья имени П.Л.Шупика, 04107, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 489-35-64. *E-mail: serhiy.frolov.1995@gmail.com*

ORCID: 0000-0003-4154-6969

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *Hepatology* 2016;64:933–945.
- Westbrook RH, Yeoman AD, Joshi D, Heaton ND, Quaglia A, O'Grady JG, et al. Outcomes of severe pregnancy-related liver disease: refining the role of transplantation. *Am J Transplant* 2010;10:2520–2526.
- Pereira SP, O'Donohue J, Wendon J, Williams R. Maternal and perinatal outcome in severe pregnancy-related liver disease. *Hepatology* 1997;26:1258–1262.
- Rolfes DB, Ishak KG. Liver disease in pregnancy. *Histopathology* 1986;10:555–570.
- Fairweather DV. Nausea and vomiting during pregnancy. *Obstet Gynecol Annu* 1978;7:91–105.
- Fell DB, Dodds L, Joseph KS, Allen VM, Butcher B. Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107:277–284.
- Lockwood CM, Grenache DG, Gronowski AM. Serum human chorionic gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations. *Thyroid* 2009;19:863–868.
- Gill BK, Jindal P, Kumar R, Tiwari S, Sharma N, Goel A. A study of thyroid status in hyperemesis gravidarum. *Indian J Clin Biochem* 2007;22:148–151.
- Kuscu NK, Koyuncu F. Hyperemesis gravidarum: current concepts and management. *Postgrad Med J* 2002;78:76–79.
- Vutyavanich T, Wongtrangan S, Ruangsri R. Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:881–884.
- Practice Bulletin Summary No153: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015;126:687–688.
- Matok I, Gorodischer R, Koren G, Sheiner E, Wiznitzer A, Levy A. The



- safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy. *N Engl J Med* 2009;360:2528-2535.
13. Matthews A, Haas DM, O'Mathuna DP, Dowswell T. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:CD007575.
  14. Einarson A, Maltepe C, Navioz Y, Kennedy D, Tan MP, Koren G. The safety of ondansetron for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective comparative study. *BJOG* 2004;111:940-943.
  15. Danielsson B, Wikner BN, Kallen B. Use of ondansetron during pregnancy and congenital malformations in the infant. *Reprod Toxicol* 2014;50:134-137.
  16. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisset L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385-392.
  17. Conchillo JM, Koek GH. Hyperemesis gravidarum and severe liver enzyme elevation. *J Hepatol* 2002;37:162-163.
  18. Conchillo JM, Pijnenborg JM, Peeters P, Stockbrugger RW, Fevery J, Koek GH. Liver enzyme elevation induced by hyperemesis gravidarum: aetiology, diagnosis and treatment. *Neth J Med* 2002;60:374-378.
  19. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237-267.
  20. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009;15:2049-2066.
  21. Song X, Vasilenko A, Chen Y, Valanejad L, Verma R, Yan B, et al. Transcriptional dynamics of bile salt export pump during pregnancy: mechanisms and implications in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Hepatology* 2014;60:1993-2007.
  22. Abu-Hayyeh S, Ovadia C, Lieu T, Jensen DD, Chambers J, Dixon PH, et al. Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum. *Hepatology* 2015, [Epub ahead of print].
  23. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004;40:467-474. [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg\\_43.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_43.pdf)
  24. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* 2014;59:1482-1491.
  25. Sookoian S, Castano G, Burgueno A, Gianotti TF, Pirola CJ. Association of the multidrug-resistance-associated protein gene (ABCC2) variants with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol* 2008;48:125-132.
  26. Dixon PH, Wadsworth CA, Chambers J, Donnelly J, Cooley S, Buckley R, et al. A comprehensive analysis of common genetic variation around six candidate loci for intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2014;109:76-84.
  27. Mullenbach R, Bennett A, Tetlow N, Patel N, Hamilton G, Cheng F, et al. ATP8B1 mutations in British cases with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut* 2005;54:829-834.
  28. Van Mil SW, Milona A, Dixon PH, Mullenbach R, Geenes VL, Chambers J, et al. Functional variants of the central bile acid sensor FXR identified in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2007;133:507-516.
  29. Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semi-factorial randomised clinical trial. *BMJ* 2012;344:e3799.
  30. Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2005;42:1399-1405.
  31. Baq Y, Sentilhes L, Reyes HB, Glantz A, Kondrackiene J, Binder T, et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2012;143:1492-1501. Marschall HU. Pregnancy course in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy treated with very low doses of ursodeoxycholic acid. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:256.
  32. Glantz A, Reilly SJ, Benthin L, Lammert F, Mattsson LA, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone disulphates in urine. *Hepatology* 2008;47:544-551.
  33. Geenes V, Lovgren-Sandblom A, Benthin L, Lawrence D, Chambers J, Gurung V, et al. The reversed fetomaternal bile acid gradient in intrahepatic cholestasis of pregnancy is corrected by ursodeoxycholic acid. *PLoS One* 2014;9:e83828.
  34. Miragoli M, Kadir SH, Sheppard MN, Salvarani N, Virta M, Wells S, et al. A protective antiarrhythmic role of ursodeoxycholic acid in an in vitro rat model of the cholestatic fetal heart. *Hepatology* 2011;54:1282-1292. Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol* 2015;62:S25-S37.
  35. Geenes V, Chambers J, Khurana R, Shemer EW, Sia W, Mandair D, et al. Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;189:59-63.
  36. Kremer AE, van Dijk R, Leckie P, Schaap FG, Kuiper EM, Mettang T, et al. Serum autotaxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin, and responds to therapeutic interventions. *Hepatology* 2012; 56:1391-1400.
  37. Kaaja RJ, Kontula KK, Raiha A, Laatikainen T. Treatment of cholestasis of pregnancy with peroral activated charcoal. A preliminary study. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:178-181.
  38. Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 2005; 129:894-901.
  39. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014;124:120-133.
  40. Marschall HU, Wikstrom Shemer E, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology* 2013;58:1385-1391. Wikstrom Shemer EA, Stephansson O, Thuresson M, Thorsell M, Ludvigsson JF, Marschall HU. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: a population-based cohort study. *J Hepatol* 2015;63:456-461.
  41. Wasmuth HE, Glantz A, Keppeler H, Simon E, Bartz C, Rath W, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the severe form is associated with common variants of the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 gene. *Gut* 2007;56:265-270.
  42. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 2014;4:97-104.
  43. Mol BW, Roberts CT, Thangaratnam S, Magee LA, de Groot CJ, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2015 [Epub ahead of print].
  44. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g2301.
  45. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta* 2009;30:S32-S37.
  46. Pijnenborg R, Anthony J, Davey DA, Rees A, Tiltman A, Vercruyse L, et al. Placental bed spiral arteries in the hypertensive disorders of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:648-655.
  47. Agatista PK, Ness RB, Roberts JM, Costantino JP, Kuller LH, McLaughlin MK. Impairment of endothelial function in women with a history of preeclampsia: an indicator of cardiovascular risk. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H1389-H1393.
  48. Moussa HN, Arian SE, Sibai BM. Management of hypertensive disorders in pregnancy. *Womens Health (Lond Engl)* 2014;10:385-404.
  49. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hyper-
  - tension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122-1131.
  50. Green A, Loughna P, Broughton Pipkin F. OS102. Continuing pathology following a hypertensive pregnancy and the risk of future disease. *Pregnancy Hypertens* 2012;2:235.
  51. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD006764. Shames BD, Fernandez LA, Sollinger HW, Chin LT, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, et al. Liver transplantation for HELLP syndrome. *Liver Transpl* 2005;11:224-228.
  52. Seely E, Tsigas E, Rich-Edwards JW. Preeclampsia and future cardiovascular disease in women: how good are the data and how can we manage our patients? *Semin Perinatol* 2015;39:276-283.
  53. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. 1982. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:859 [Discussion 860].
  54. Martin Jr JN, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:914-934.
  55. Egerman RS, Sibai BM. HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:381-389.
  56. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004;103:981-991.
  57. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1000-1006.
  58. Barton JR, Sibai BM. Hepatic imaging in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1820-1825 [Discussion 1825-1827].
  59. Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:444-448.
  60. Dani R, Mendes GS, Medeiros Jde L, Peret FJ, Nunes A. Study of the liver changes occurring in preeclampsia and their possible pathogenetic connection with acute fatty liver of pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1996;91:292-294.
  61. Greenstein D, Henderson JM, Boyer TD. Liver hemorrhage: recurrent episodes during pregnancy complicated by preeclampsia. *Gastroenterology* 1994;106:1668-1671.
  62. Chan AD, Gerscovich EO. Imaging of subcapsular hepatic and renal hematomas in pregnancy complicated by preeclampsia and the HELLP syndrome.

J Clin Ultrasound 1999;27:35-40.  
 63. Fesenmeier MF, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers. Am J Obstet Gynecol 2005;192:1416-1419.  
 64. Castro MA, Fassett MJ, Reynolds TB, Shaw KJ, Goodwin TM. Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. Am J Obstet Gynecol 1999;181:389-395.  
 65. Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P. A prospective

national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. Gut 2008;57:951-956.  
 66. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, Zhao Y, Gibson B, Sims HF, et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. N Engl J Med 1999;340:1723-1731.  
 67. Browning MF, Levy HL, Wilkins-Haug LE, Larson C, Shih VE. Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. Obstet Gynecol 2006;107:115-120.  
 68. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JG. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. Gut 2002;51:876-880.

69. Bacq Y, Sapey T, Brechot MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. Hepatology 1997;26:358-364.  
 70. Ding J, Han LP, Lou XP, Geng LN, Liu D, Yang Q, et al. Effectiveness of combining plasma exchange with plasma perfusion in acute fatty liver of pregnancy: a retrospective analysis. Gynecol Obstet Invest 2015;79:97-100.  
 71. Hartwell L, Ma T. Acute fatty liver of pregnancy treated with plasma exchange. Dig Dis Sci 2014;59:2076-2080.  
 72. Martin Jr JN, Briery CM, Rose CH, Owens MT, Bofill JA, Files JC. Postpar-

tum plasma exchange as adjunctive therapy for severe acute fatty liver of pregnancy. J Clin Apher 2008;23:138-143.  
 73. Remiszewski P, Pawlak J, Skwarek A, Grzelak I, Patkowski W, Grodzicki M, et al. Orthotopic liver transplantation for acute liver failure resulting from "acute fatty liver of pregnancy". Ann Transplant 2003;8:8-11.  
 74. Ockner SA, Brunt EM, Cohn SM, Krul ES, Hanto DW, Peters MG. Fulminant hepatic failure caused by acute fatty liver of pregnancy treated by orthotopic liver transplantation. Hepatology 1990;11:59-64.

Стаття надійшла до редакції 03.02.2021

## ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ (одна або декілька правильних відповідей)

### 1. Які фізіологічні зміни не характерні для вагітності?

- Підвищення частоти серцевих скорочень
- Зменшення периферійного судинного опору
- Збільшення серцевого викиду на 40%
- Зменшення об'єму циркулюючої крові.

### 2. Які зміни біохімічних та гематологічних показників відбуваються під час вагітності:

- Підвищення рівня лужної фосфатази та АФП у III триместрі вагітності
- Незначне зниження рівня гемоглобіну у III триместрі
- Підвищення рівнів трансаміназ, білірубину, сечовини, збільшення протромбінового часу.

### 3. Захворювання печінки, пов'язані з вагітністю:

- Надмірне блювання вагітних, прееклампсія/еклампсія, внутрішньопечінковий холестаза вагітних, HELLP-синдром, ГЖДП
- Вірусний гепатит, цироз печінки, холелітіаз
- Синдром Багдда-Кіарі.

### 4. Надмірне блювання вагітних – це:

- Неконтрольоване блювання, яке призводить до дегідратації, кетозу, зменшення маси тіла
- Нудота та блювання зранку натщесерце однократно
- Блювання, що не супроводжується зменшенням маси тіла.

### 5. Лікування надмірного блювання під час вагітності включає призначення:

- Препаратів аспарагінової та арахідонової кислот, сечогінних препаратів
- Проведення пероральної регідратації збалансованими розчинами
- Інфузійної корекції білково-електролітного балансу, антиеметичної терапії, тромбопрофілактики, вживання тіаміну.

### 6. Клінічний діагноз внутрішньопечінкового холестаза вагітних встановлюють за наявності:

- Свербежу, фебрильної температури тіла, зниження концентрації жовчних кислот у плазмі крові
- Підвищення концентрації жовчних кислот у плазмі крові, свербежу, підвищеного рівня печінкових трансаміназ

- Збільшення розмірів печінки, гіперхолічного калу, поліурії.

### 7. Першою лінією лікування внутрішньопечінкового холестаза вагітних є призначення:

- Ізоніазиду та панангін
- Урсодезоксихолевої кислоти та рифампіцину
- Есенціальних фосфоліпідів та вітаміну К
- Холестираміну та активованого вугілля.

### 8. Діагноз тяжкої прееклампсії встановлюють за наступними критеріями:

- АТ >160/110 мм рт.ст., протеїнурія > 5 г/л за добу, генералізовані набряки, головний біль
- АТ <150/90 мм рт.ст., набряки нижніх кінцівок, протеїнурія 1 г/л за добу
- АТ >160/110 мм рт.ст., протеїнурія >5 г/л за добу, генералізовані набряки, тоніко-клонічні судоми.

### 9. З метою профілактики судом за тяжкої прееклампсії призначають:

- Ніфедипін та седативні препарати
- Діазепам та аміназин
- Сірчанокислу магнезю 25%
- Калійзберігальні діуретики.

### 10. Тактика ведення вагітної за наявності HELLP-синдрому:

- Індукція пологів
- Термінове розродження після стабілізації стану вагітної
- Пролонгування вагітності з призначенням гепатопротекторів та симптоматичної терапії.

### 11. Гостру жирову дистрофію печінки діагностують з частотою:

- 1 випадок на 1000 вагітностей
- 1 випадок на 20 000 вагітностей
- 1 випадок на 7000–16 000 вагітностей.

### 12. Чи показана біопсія печінки для встановлення діагнозу ГДЖП у разі наявності коагулопатії?

- Так
- Ні.