

Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов

**Анестезия и интенсивная терапия при острой
жировой дистрофии печени у беременных**

**Клинические рекомендации.
Протокол лечения.**

Куликов А.В., Шифман Е.М.

2015

Оглавление

Список сокращений.....	3
Методология.....	4
Введение.....	9
Основные положения.....	11
Формы поражения печени, связанные с беременностью.....	12
Причины жировой дистрофии печени.....	13
Клиническо-лабораторные проявления ОЖДП.....	14
Подготовка к родоразрешению и коррекция коагулопатии.....	16
Анестезиологическое пособие при ОЖДП.....	17
Шкалы оценки тяжести острой печеночной недостаточности.....	18
Основные синдромы при острой печеночной недостаточности.....	19
Список литературы.....	22

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

База для разработки клинических рекомендаций

- Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология", утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 919н
- Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от «01» ноября 2012 г. № 572н.

При разработке клинических рекомендаций использовались материалы ведущих мировых организаций

World Health Organization, American Academy of Family Physicians, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Cochrane Reviews, рекомендации World Federation of Societies of Anaesthesiologists, American Society of Anesthesiologists, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses, Société française d'anesthésie et de réanimation, Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, European Society of Anaesthesiology, European Society for Regional Anaesthesia, Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology, Obstetric Anaesthetists' Association (OAA), European Resuscitation Council, материалы форумов «Мать и дитя», «Репродуктивный потенциал России», стандарты оказания медицинской помощи по данной проблеме, утвержденные МЗ РФ,

Методы для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой

Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в её валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу,

вытекающих из нее рекомендаций. Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций. На процессе оценки несомненно может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Методы, используемые для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points –GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций доступна для понимания. Получены комментарии со стороны врачей анестезиологов-реаниматологов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причин отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте ФАР (www.far.org.ru) и на сайте «Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов» (www.arfpointr.ru), для того, чтобы лица, не участвующие в форумах имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован так же независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и

точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Коды МКБ X для клинических рекомендаций:

О26.6 Поражение печени во время беременности, родов и в послеродовом периоде

К72 Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках

Включено:

гепатит:

- злокачественный } не классифицированный в
- острый } других рубриках, с печеночной недостаточностью
- фульминантный }

желтая атрофия или дистрофия печени

некроз печени (клеток) с печеночной недостаточностью

печеночная:

- кома БДУ
- энцефалопатия БДУ

К72.0 Острая и подострая печеночная недостаточность

К72.1 Хроническая печеночная недостаточность

К72.9 Печеночная недостаточность неуточненная

К76.0 Жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках

К71 Токсическое поражение печени

Введение

Основные причины острой печеночной недостаточности, связанные с беременностью, – преэклампсия и HELLP-синдром, острая жировая дистрофия печени (ОЖДП) и холестатический гепатоз беременных – приводят к весьма тяжелым осложнениям беременности и репродуктивным потерям (материнская и перинатальная смертность достигает 20-30%). Эта патология требует мультидисциплинарного подхода, а медицинская помощь пациенткам с печеночной дисфункцией/недостаточностью должна оказываться в многопрофильных лечебных учреждениях высокого уровня. Чрезвычайно важно, чтобы особенности данной патологии знали не только акушеры-гинекологи, но и анестезиологи-реаниматологи, хирурги, терапевты, гастроэнтерологи, инфекционисты, врачи отделений гемодиализа и трансфузиологи, что будет способствовать ранней диагностике и своевременному оказанию неотложной помощи.

Первое упоминание об острой жировой дистрофии печени у женщины, умершей в послеродовом периоде, относится к 1857 г., в 1934 г. Stander H.J., Cadden J.F. и Sheehan H. L. в 1940 г. описали это заболевание как «острая желтая акушерская атрофия печени». Летальность при ОЖДП, согласно первым сообщениям, составляла 90—100%. Потенциально смертельное поражение печени во время беременности - ОЖДП встречается с частотой 1:7000 – 1:16000 беременностей. Этиология ОЖДП до конца неизвестна, неизвестна и связь с географическими или этническими особенностями. ОЖГБ развивается преимущественно в сроки 32-36 недель. Высокая летальность при ОЖДП отмечалась до 1970 года - 70-80%, а в настоящее время составляет 18-25%. Перинатальная смертность также снизилась с 85% до 23%. К факторам риска развития ОЖДП относятся врожденный дефицит LCHAD, первая беременность, многократная беременность (у пациенток с ОЖДП до 25%), преэклампсия (у пациенток с ОЖДП до 50%) и беременность плодом мужского пола (в 3 раза чаще).

Этиология и патогенез. 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. Нормальное содержание жира в печени не превышает 5%, а при ОЖГБ увеличивается до 13-19%. Большое значение для развития стеатогепатоза имеет инсулинорезистентность.

Установлена одна из основных причин ОЖДП – генетический митохондриальный дефект β -окисления жирных кислот: дефицит ферментной длинной цепи 3-hydroxyacyl-CoA дегидрогеназы (LCHAD) у плода –мутации G1528C и E474Q, а также нарушении обмена жирных кислот в плаценте. У гетерозиготной матери и гомозиготного плода (встречается у одного из пяти плодов у женщин с ОЖДП) это приводит к избыточному поступлению токсических метаболитов жирных кислот от плода в кровотоки матери и поражению печени, что и обуславливает необходимость родоразрешения, как основного этиопатогенетического метода лечения. Но это только один из возможных механизмов развития ОЖДП. Измененный гормональный фон во время беременности также может приводить к нарушению метаболизма жирных кислот.

Патологическая анатомия. 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 архитектоника 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.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

ПОЛОЖЕНИЕ 1. 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. 1).

Таблица 1

Изменения биохимических параметров при физиологической беременности

Биохимический показатель крови	Изменение
Альбумин	Снижение (в 1,6 раза)
Гаптоглобин, Протеин S	Снижение
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.

ПОЛОЖЕНИЕ 2. Среди большого количества вариантов поражения печени у беременных женщин необходимо выделить те формы, которые непосредственно связаны с беременностью, поскольку это определяет тактику лечения и, в первую очередь, необходимость родоразрешения. Такие формы поражения печени представлены в табл. 2,3.

Таблица 2

Формы поражения печени, связанные с беременностью

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

Таблица 3

Характеристика основных вариантов поражения печени во время беременности

Болезнь	Триместр	Частота	Основные симптомы	Лабораторные результаты
Преэклампсия и эклампсия	2-й или 3-й	5 % - 10 %	Тошнота, рвота, боль в эпигастрии, отёки, артериальная гипертония, 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 (гипертония, 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 беременных	3-й (может произойти во время 2-ого),	0.01 %	Недомогание, боль в верхних отделах живота, тошнота, рвота, желтуха (очень часто), энцефалопатия (на последних стадиях)	АЛТ <500 ЕД/л, гипербилирубинемия, гипогликемия, увеличенный уровень аммиака; лейкоцитоз, ДВС-синдром (> 75%) - тромбоцитопения, продленное ПТ, гипофибриногенемия
Внутрипеченочный холестаза 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 трансфераза, ГГТП- гамма-глутамилтранспептидаза, ЛДГ –лактатдегидрогеназа, LCHAD - long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, ДВС-диссеминированное внутрисосудистое свертывание, ПТ – протромбиновое время

ПОЛОЖЕНИЕ 3 Острая жировая дистрофия печени у беременных не является абсолютно специфической, а представляет собой одну из форм жировой дистрофии печени, 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 (CCl₄ и хлорированные углеводороды, фосфор, кокаин, амантин).

2. Пищевые факторы:

- Ожирение.
- Нарушения питания (избыточное питание, дефицит белка, kwashiorkor, диета с неадекватной пропорцией холина аминокислот и метионина)
- Заболевания поджелудочной железы
- Полное парэнтеральное питание (TPN)
- Еюно-илеальный анастомоз

3. Эндокринные факторы и нарушения обмена веществ:

- Сахарный диабет
- Первичная и вторичная гиперлипидемия
- *Острая жировая дистрофия беременных*
- Ранние стадии болезни Wilson и гемохроматоза
- Абетапопротеинемия, гликогенозы, галактоземия, генетические дефекты митохондриального окисления жирных кислот.

4. Другие редкие причины:

- Хроническая воспалительная болезнь кишечника
- Экссудативная энтеропатия
- Синдром Reye's

ПОЛОЖЕНИЕ 4. Клинические проявления ОЖДП на раннем «дожелтушном» этапе неспецифичны: слабость, астения, кожный зуд, боль в эпигастрии или правом подреберье, периодически тошнота и рвота. Симптомы преэклампсии (артериальная гипертензия и протеинурия) встречается в 50% случаев. Все эти особенности значительно затрудняют своевременную диагностику и пациентки с подобными клиническими проявлениями требуют тщательного дообследования. При подозрении или диагностике ОЖДП пациентка должна быть эвакуирована в учреждение III уровня (перинатальный центр) с возможностью экстренной консультации хирурга, инфекциониста и терапевта.

ПОЛОЖЕНИЕ 5. При развитии полной клинической картины острой печеночной недостаточности высокой вероятности ОЖДП по критериям «Swansea» 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 солей 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 ($> 11 \times 10^9$ /л; часто $20-30 \times 10^9$ /л).
12. Коагулопатия (Протромбиновое время более 14 с, АПТВ более 34 с).
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).

В сравнении со стеатозом микровезикулярный, 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%.

ПОЛОЖЕНИЕ 6. Дифференциальная диагностика ОЖДП при наличии болей в животе должна проводиться с острой хирургической патологией органов брюшной полости (острые холецистит, острый панкреатит, перфорация полого органа, кишечная непроходимость). Необходима консультация хирурга и УЗИ органов брюшной полости с возможностью расширения диагностической программы (эндоскопия, КТ, МРТ, лапароскопия). Клинико-лабораторное обследование у пациенток с подозрением на ОЖДП должно включать:

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

Дополнительное лабораторное исследование:

- билирубин и его фракции;
- параметры системы гемостаза (МНО, АПТВ, фибриноген, тромбоциты, 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, ГГТП;

– исследование на носительство вирусов гепатита.

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

ПОЛОЖЕНИЕ 7. Необходима дифференциальная диагностика с поражением печени при микроангиопатиях (табл. 4). При развитии развернутой картины острой печеночной недостаточности дифференциальная диагностика крайне сложна и для постановки диагноза необходимо учитывать минимальные клинико-лабораторные особенности известные накануне развития декомпенсации. Особенно важна дифференциальная диагностика ОЖДП с поражением печени при преэклампсии и с HELLP-синдромом вследствие высокой частоты встречаемости (табл.5).

Таблица 4

Дифференциальная диагностика микроангиопатий, связанных с беременностью

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

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

Таблица 5.

Дифференциальная диагностика тяжелой преэклампсии, HELLP-синдрома и ОЖДП

Признак	Тяжёлая преэклампсия и эклампсия	HELLP-синдром	Острая жировая дистрофия печени
Время	После 22 нед.	Конец 3-го триместра	3-ий триместр беременности или ранний послеродовый период
Распространенность	Возрастает при многоплодной Беременности (5-7%)	0,10%.	Возрастает при мужском поле плода, у первобеременных(0,01%) (5-7%)
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, печеноч Точность.
Лабораторные показатели	Тромбоциты >70000, белок мочи>5г/24ч, повышение печеночных ферментов (10%).	Тромбоциты <100000, гемолиз, повышение печёночных ферментов, протромбиновое время, может оставаться нормальным, фибриноген норма.	Снижены тромбоциты, повышение АЛаТ и АСаТ 300-1000ЕД/л, низкий антитромбин III, высокое протромбиновое время, низкий фибриноген, высокий билирубин, коагулопатия.
Что делать?	Контроль АД, противосудорожная и антигипертензивная терапия, ускорить родоразрешение.	Быстрое родоразрешение. Материнская смертность -5%, разрыв печени-1%	Быстрое родоразрешение. Трансплантация печени.
Исход	Материнская смертность 1%.	Смерть плода 1-30%.	Смерть плода до 45%.

ПОЛОЖЕНИЕ 8. В настоящее время нет методов эффективной профилактики и лечения ОЖДП во время беременности и поскольку механизмы, приводящие к микровезикулярной жировой инфильтрации печени

до конца неизвестны. При подозрении или диагностике ОЖДП необходимо срочное (часы) родоразрешение, как единственный этиопатогенетический метод лечения. Метод родоразрешения не влияет на течение ОЖДП и определяется акушерской ситуацией. При наличии коагулопатии и геморрагического синдрома оптимальным является оперативное родоразрешение с возможным расширением объема операции и коррекцией коагулопатии.

ПОЛОЖЕНИЕ 9. При подготовке к родоразрешению особое внимание следует обратить на наличие коагулопатии (тромбоцитопения менее $50 \cdot 10^9$, 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. Оптимальные параметры гемостаза, которые необходимо получить до начала инвазивных процедур и препараты для их достижения представлены в табл. 6.

Таблица 6.

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

Целевой показатель	Стартовый метод коррекции
Фибриноген более 2,0 г/л.	Криопреципитат 1доза на 10 кг м.т. СЗП 10-15мл/кг
Тромбоциты более $50 \cdot 10^9$	Тромбомасса 1 доза на 10 кг м.т. Тромбоконцентрат 1-2 дозы
МНО менее 1,5 АПТВ – норма.	СЗП 10-15 мл/кг, Концентрат протромбинового комплекса
Тромбоэластограмма – нормо- или гиперкоагуляция	Интегральный результат может быть получен: СЗП 10-15 мл/кг, криопреципитат, концентрат протромбинового комплекса, фактор VII, тромбоциты

ПОЛОЖЕНИЕ 10. 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).

ПОЛОЖЕНИЕ 11.

Интенсивная терапия носит симптоматический характер и направлена на коррекцию развивающихся осложнений острой печеночной недостаточности. Данная патология может определять показания для использования методов протезирования функции печени и трансплантации печени.

Важно! Лекарственная терапия ОЖДП во время беременности (витамины, кортикостероиды, гепатопротекторы и т.д.), как и применение плазмафереза неэффективны.

ПОЛОЖЕНИЕ 12. 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. Для оценки тяжести острой печеночной недостаточности и критериев используются следующие шкалы (табл. 7, 9).

**Шкалы оценки тяжести острой печеночной недостаточности и
трансплантации печени**

Шкалы	Этиология	Критерии
Kings' College критерии	Ацетоминофен	Артериальный рН < 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		$10 \times (0.957 \times \text{креатинин} + 0.378 \times \text{цитокератин-18/М65} + 1.12 \times \text{МНО} + 0.643)$
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)

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

ПОЛОЖЕНИЕ 13. При развитии полной картины острой печеночной недостаточности необходима готовность к коррекции таких синдромов, как:

- Церебральной недостаточности или печеночной энцефалопатии (необходим мониторинг ВЧД и поддержание ВЧД <20 мм рт.ст. и церебрального перфузионного давления (ЦПД) > 60 мм рт.). Снижение продукции и удаление аммиака, коррекция гипонатриемии и гипогликемии.

- Нарушения гемостаза (дефицит плазменных факторов свертывания крови, тромбоцитопения, ДВС-синдром). Основа: заместительная терапия компонентами крови и факторами свертывания крови.

- Гепаторенальный синдром, ОПН - (50-80%). Проведение почечной заместительной терапии (гемофильтрация, гемодиализ).

- Гепатопульмональный синдром, ОРДС. Необходимость ИВЛ.

- Недостаточность сердечно-сосудистой системы – артериальная гипотония. Инфузионная терапия в сочетании с вазопрессорами (норадреналин) должна поддерживать среднее АД более 75 мм рт.ст.

- Метаболические, водно-электролитные нарушения. Коррекция гипоальбуминемии, гипогликемии, нутритивная поддержка.

- Иммунодефицитное состояние и септические осложнения

(бактериальные инфекции – 80%, грибковые -32%). Необходимость применения антибактериальных препаратов.

– Интестинальная недостаточность (парез, желудочно-кишечное кровотечение, панкреатит). Ингибиторы протонной помпы, нутритивная поддержка.

Данная 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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Острая жировая дистрофия печени - редкое и потенциально смертельное поражение печени во время беременности, этиология и патогенез которого до конца не изучен. Однако, связь ОЖДП с беременностью не вызывает сомнений и единственным фактором, реально влияющим на летальность, является своевременное родоразрешение. Ранняя диагностика ОЖДП, дифференциальная диагностика с HELLP-синдромом при прогрессировании острой печеночной недостаточности чрезвычайно трудна и требуется тщательный учет всех клинико-лабораторных особенностей ОЖДП. Эффективных методов профилактики и лечения ОЖДП во время беременности в настоящее время нет и при любых проявлениях печеночной дисфункции/недостаточности интенсивная терапия проводится по общим принципам вплоть до протезирования функции и трансплантации печени.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ причин материнской смертности: Руководство для врачей. /Под ред. проф. А.П. Милованова М: МДВ; 2008.
2. Причины и резервы снижения материнской смертности на современном этапе/Руководство для врачей (второе дополненное издание) под ред. А.П. Милованова, И.О. Буштыревой.-М.:МДВ, 2014-336 с., илл.
3. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. /Петрозаводск.:Изд-во «ИнтелТек», 2002.-429 с.
4. Ahmed K.T., Alashhrawi A.A. Rahman R.N., Hammoud G.M, Jabah J.A. Liver diseases in pregnancy: Diseases unique to pregnancy//World Journal of Gastroenterology. 2013.19(43), P.7639-7646
5. Anesthesiology/2nd ed. Edit. D. E. Longnecker...[et al].-The MacGraw-Hill Companies, Inc-2012-1748 p.
6. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JG. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. Gut. 2002;51:876-880.
7. Chestnut's Obstetric anesthesia: principles and practice/David H. Chestnut e al.-5th ed.- Elsevier Science – 2014 –1304 p
8. Critical Care Obstetrics, 5th ed. Ed. Belfort G.Saade, M.Foley, J.Phelan and G.Dildy-Blackwell Publishing Ltd/-2010-750 p.
9. de Oliveira CV, Moreira A, Baima JP, Franzoni Lde C, Lima TB, Yamashiro Fda S, Coelho KY, Sasaki LY, Caramori CA, Romeiro FG, Silva GF. Acute fatty liver of pregnancy associated with severe acute pancreatitis: A case report. World J Hepatol. 2014 Jul 27;6(7):527-31.
10. deLemos AS, Foureau DM, Jacobs C, Ahrens W, Russo MW, Bonkovsky HL. Drug-induced liver injury with autoimmune features. Semin Liver Dis. 2014 May;34(2):194-204.
11. Dey M, Kumar R, Narula GK, Vadhera A. Acute fatty liver of pregnancy. Med J Armed Forces India. 2014 Oct;70(4):392-3.
12. Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy. A Guide to Management edit. H.Cohen, P. O'Brien.- Springer -2012-252 p.
13. Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy / ed. Hanna Cohen, Patrik O'Brien. Springer-2012-252 p.
14. Douah A, Atbi F. Acute fatty liver of pregnancy. Ann Fr Anesth Reanim. 2014 dec;33(12):705-6.
15. Doumiri M, Elombila M, Oudghiri N, Saoud AT. [Ruptured subcapsular hematoma of the liver complicating acute fatty liver of pregnancy]. Pan Afr Med J. 2014 Sep 16;19:38
16. Ellington SR, Flowers L, Legardy-Williams JK, Jamieson DJ, Kourtis AP. Recent trends in hepatic diseases during pregnancy in the United States, 2002-2010. Am J Obstet Gynecol. 2014 Oct 30.
17. Emergency medicine : clinical essentials / editor, J.G. Adams ; ass. Ed., E. D. Barton [et al.].—2nd ed./ Saunders, Elsevier Inc/-2013-1859 p.
18. Guettrot-Imbert G, Plessier A, Hillaire S, Delluc C, Leroux G, Le Guern V, Costedoat-Chalumeau N. [Liver diseases and pregnancy]. Rev Med Interne. 2015 Mar;36(3):211-8.
19. Hay J.E. Liver disease in pregnancy. Hepatology. 2008 Mar;47(3):1067-76
20. Hepburn I.S., Schade R.R. Pregnancy-associated liver disorders. Dig Dis Sci .2008 Sep;53(9):2334-58
21. High risk pregnancy. Management options/edition D.K. James, P.J. Steer et al.4th-ed.- Mosby Elsevier Inc.- 2011-1475 p.

22. Holub K, Camune B. Caring for the woman with acute Fatty liver of pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2015 Jan-Mar;29(1):32-40.
23. Ibdah J. A. Acute fatty liver of pregnancy: An update on pathogenesis and clinical implications *World J Gastroenterol* 2006 December 14; 12(46): 7397-7404
24. Joshi D., James A., Quaglia A., Westbrook R.H., Heneghan M.A. Liver disease in pregnancy. *Lancet.* 2010 Feb 13;375(9714):594-605.
25. Kaplan MM. Acute fatty liver of pregnancy. *N Engl J Med.* 1985;313:367–370
26. 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.
27. Ko H.H., Acute fatty liver of pregnancy *Can J Gastroenterol.* 2006 January; 20(1): 25–30.
28. Kobayashi T, Minami S, Mitani A, Tanizaki Y, Booka M, Okutani T, Yamaguchi S, Ino K. Acute fatty liver of pregnancy associated with fetal mitochondrial trifunctional protein deficiency. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 Nov 25.
29. Lee N.M., Brady C.W. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009 Feb 28;15(8):897-906.
30. Mackillop L., Williamson C. Liver disease in pregnancy. *Postgrad. Med. J.* 2010 Mar;86 (1013) :160-4.
31. Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG. Hemostatic dysfunction with acute fatty liver of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014 Jul;124(1):40-6.
32. Njoku DB. Drug-induced hepatotoxicity: metabolic, genetic and immunological basis. *Int J Mol Sci.* 2014 Apr 22;15(4):6990-7003.
33. *Obstetric Intensive Care Manual*, /ed. M.R. Foley T.H. Strong, T.J. Garite- 3rd ed.- McGraw-Hill Comp.-2011-350 p.
34. *Obstetrics : normal and problem pregnancies / ed. S.G. Gabbe et al.—6th ed.- Saunders Elsevier-2012 -1292 p.*
35. Ozkan S., Ceylan Y., Ozkan O. V., Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy//*World J Gastroenterol* 2015 21(23): 7134-7141
36. Panackel C, Thomas R, Sebastian B, Mathai SK. Recent advances in management of acute liver failure. *Indian J Crit Care Med.* 2015 Jan;19(1):27-33.
37. Panther E., Blum H.E. Liver diseases in pregnancy. *Dtsch Med Wochenschr.* 2008 Oct;133(44):2283-7.
38. *Queenan`s Management of High-Risk Pregnancy: An Evidence-Based Approach*, 6th Ed./edit. J.T. Queenan, C.Y. Spong,Ch.J.Lockwood-Wiley-2012-488 p.
39. Ramirez CB, Doria C. Pregnancy after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014 Nov;28(8):1137-45.
40. *Rosen`s emergency medicine: concepts and clinical practice/ edition J.A. Marx, R.S. Hockberger, R.M. Walls, J.G.Adams et al.-7th-ed.-Mosby Elsevier Inc/-2010-2604 p.*
41. Safari S, Motavaf M, Seyed Siamdoust SA, Alavian SM. Hepatotoxicity of halogenated inhalational anesthetics. *Iran Red Crescent Med J.* 2014 Sep. 5;16(9):e20153.
42. Sahai S, Kiran R. Acute liver failure in pregnancy: Causative and prognostic factors. *Saudi J Gastroenterol.* 2015 Jan-Feb;21(1):30-4.
43. Sheehan H.L. The pathology of acute yellow atrophy and delayed chloroform poisoning. *J Obstet Gynaecol.* 1940;47:49–62.
44. *Shnider and Levinson`s anesthesia for obstetrics.—5th ed. / editor, M. Suresh [et al.] / Lippincott Williams & Wilkins-2013-861 p.*
45. Stander H.J., Cadden JF. Acute yellow atrophy of the liver in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1934; 28: 61-69
46. Stephens C, Andrade RJ, Lucena MI. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014 Aug;14(4):286-92.

47. Stoelting's anesthesia and co-existing disease. — 6th ed. / [edited by] Roberta L. Hines, Katherine E. Marschall- Philadelphia, PA : Saunders Elsevier, cop. 2012. – X, 674 p. : col. ill.
48. Textbook of critical care- 6th-ed./J-L. Vincent [et al.]-Elsevier Saunders.- 2011-1475 p
49. Vincent Jean-Louis: Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2015- Springer -2015 - 602 p.
50. Wahbi A, Graveleau J, Néel A, Joubert M, Masseur A, Magadur Joly G, Hamidou M.Macrovesicular hepatic steatosis revealing pregnancy hemophagocytic lymphohistiocytosis. Rev Med Interne. 2014 Oct 7.
51. Xiong HF, Liu JY, Guo LM, Li XW. Acute fatty liver of pregnancy: Over six months follow-up study of twenty-five patients. World J Gastroenterol. 2015 Feb 14;21(6):1927-31.