

Острая жировая печень беременных. Клиническое наблюдение

Л.И. Дворецкий¹, В.В. Резван¹, Н.В. Афанасьева²

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия
dvoretzki@mail.ru

Аннотация

Приводится описание случая редкой патологии, связанной с беременностью, – острой жировой печени беременных с благоприятным исходом заболевания. Приводятся диагностические критерии, возможные механизмы развития, особенности течения и исхода заболевания.

Ключевые слова: беременность, острая жировая печень беременных, острая жировая дистрофия печени.

Для цитирования: Дворецкий Л.И., Резван В.В., Афанасьева Н.В. Острая жировая печень беременных. Клиническое наблюдение. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 2: 25–28. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00014

Acute fatty liver of pregnancy. Case report

Leonid I. Dvoretzky¹, Vladimir V. Rezvan¹, Natalia V. Afanaseva²

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

² Yudin City Clinical Hospital
dvoretzki@mail.ru

Abstract

The case of acute fatty liver of pregnancy (rare pregnancy-related disorder) with favorable outcome has been reported. Diagnosis criteria, possible mechanisms of the disease, course and outcome have been discussed.

Keywords: pregnancy, acute fatty liver of pregnancy, acute fatty liver dystrophy.

For citation: Dvoretzky L.I., Rezvan V.V., Afanaseva N.V. Acute fatty liver of pregnancy. Case report. Clinical review for general practice. 2020; 2: 25–28. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00014

Острая жировая печень беременных (ОЖПБ) представляет собой редкий клинико-лабораторный синдром, наблюдающийся в третьем триместре или непосредственно после родов. Первое упоминание о данной патологии печени у женщины, умершей в послеродовом периоде, относится к 1857 г. Как самостоятельная нозологическая форма ОЖПБ впервые описана в 1940 г. Н. Sheehan, который назвал заболевание «острая желтая акушерская атрофия печени» и подробно описал его. Летальность при ОЖПБ, согласно первым сообщениям, составляла 90–100%. По Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) эта патология отнесена в рубрику K-72 «Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках», куда она включена следующими терминами: «Желтая атрофия или дистрофия печени жировая», «острый жировой гепатоз», «синдром Шихана».

ОЖПБ в общей популяции Великобритании регистрируется с частотой 5 случаев на 100 тыс. беременных [1], в то время как среди беременных в стационарах ча-

стота ОЖПБ выше и достигает 30 случаев на 100 тыс. беременных. В одном из индийских госпиталей причиной материнской смертности среди 265 беременных за 12-летний период у 23 (8%) были заболевания печени, ассоциированные с беременностью, из которых в 17 случаях (6%) диагностировалась ОЖПБ, верифицированная морфологически у 7 [2].

В основе ОЖПБ лежит нарушение метаболизма жирных кислот, содержание которых во время беременности, особенно в поздние сроки, увеличивается, что физиологически направлено на обеспечение фетоплацентарного роста. В результате нарушения метаболизма жирных кислот происходит накопление в материнской крови и гепатоцитах промежуточных продуктов метаболизма, оказывающих повреждающее действие на печень. Принято считать, что причиной нарушения метаболизма жирных кислот митохондриями матери при ОЖПБ является генетически обусловленный дефицит длинноцепочечного 3-гидроксиацил-коэнзима А дегидрогеназы жирных кислот (англ. аббревиатура LCHAD – long-chain 3-hydroxyacyl CoA dehydrogenase) [3].

В норме гетерозиготное носительство дефектного гена у матери не приводит к нарушению β -окисления жирных кислот. Однако если у нее развивается гомозиготный по дефектному гену плод, то на протяжении беременности происходит поступление через плаценту в организм матери токсичных жирных кислот с длинной цепью и их критическое накопление к концу беременности, что ведет к повреждению митохондрий гепатоцитов и поражению печени [4]. Приблизительно 20% ОЖПБ связаны с дефицитом LCHAD [5]. LCHAD является одним из ферментов, участвующих в окислении жирных кислот; он катализирует стадию β -окисления митохондриальных жирных кислот, в которой 3-кетоацил-КоА образуется из 3-гидроксиацил-КоА. У плодов, гомозиготных по дефициту LCHAD, фетоплацентарная единица не может выполнить этот шаг, поэтому уровни промежуточных продуктов метаболизма жирных кислот увеличиваются и попадают в материнский кровоток [6, 7]. Поскольку мать гетерозиготна по дефициту LCHAD, эти длинноцепочечные метаболиты могут накапливаться в материнской крови и гепатоцитах и оказывать токсическое воздействие на материнскую печень. Однако не при всех мутациях, приводящих к дефициту LCHAD, развивается ОЖПБ [8, 9]. Гомозиготная мутация G1528C, которая превращает аминокислоту 474 из глутаминовой кислоты в глутамин в белке (E474Q), по-видимому, является наиболее распространенным генотипом, связанным с развитием ОЖПБ [6, 10].

Клинико-лабораторная симптоматика ОЖПБ не всегда правильно трактуется, и беременные часто направляются в инфекционные отделения с подозрением на вирусный гепатит, что замедляет диагностику заболевания.

Между тем своевременная диагностика ОЖПБ представляется важной с учетом высокого риска смертности для матерей (до 20%) и плода (более 20%). Так, из 57 беременных женщин с ОЖПБ, поступавших за 30-летний период в инфекционную больницу, летальный исход наблюдался у 10 (17,5%), а из 60 новорожденных погибли 16 (26%) [11]. В процессе диагностического поиска при подозрении на ОЖПБ необходима дифференциальная диагностика с другими гестационными гепатопатиями (преэклампсия, холестаз беременных, HELLP-синдром).

В 2002 г. в акушерском центре Южного Уэльса, городе Суонси были разработаны критерии ОЖПБ, получившие название Суонси-критерии [12], включающие широкий спектр клинических симптомов и нарушений лабораторных показателей. Частота случаев ОЖПБ, диагностированных на основании Суонси-критериев, составляет 5 на 100 тыс. родов [13].

Суонси-критерии ОЖПБ:

- рвота;
- боли в животе;
- полидипсия/полиурия;
- энцефалопатия;
- гипербилирубинемия ($>0,8$ мг/дл или >14 мкмоль/л);

- гипогликемия (<72 мг/дл или >4 ммоль/л);
- лейкоцитоз ($>11 \times 10^9$ /л);
- повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) или аланинаминотрансферазы (АЛТ) >42 МЕ/л;
- повышение уровня аммония (>47 мкмоль/л);
- повышение содержания мочевой кислоты (5,7 мг/дл или >340 мкмоль/л);
- острое почечное повреждение или повышение уровня креатинина (1,7 мг/дл или >150 мкмоль/л);
- коагулопатия или протромбиновое время >14 с;
- асцит или увеличение размеров печени, по данным ультразвукового исследования (УЗИ);
- микровезикулярный стеатоз печени при гистологическом исследовании.

Количество критериев для диагноза колеблется от 6 до 9, причем эти критерии пригодны для использования у женщин без признаков HELLP-синдрома или преэклампсии [14].

При использовании Суонси-критериев у 24 женщин с подозрением на заболевания печени, связанные с беременностью, у которых проводилась биопсия печени, наличие более 6 критериев имело 85% положительную 100% негативную предсказательную ценность морфологически верифицированной (микровезикулярный стеатоз) ОЖПБ [14].

Мы наблюдали беременную с развитием ОЖПБ. Приводим клиническое наблюдение.

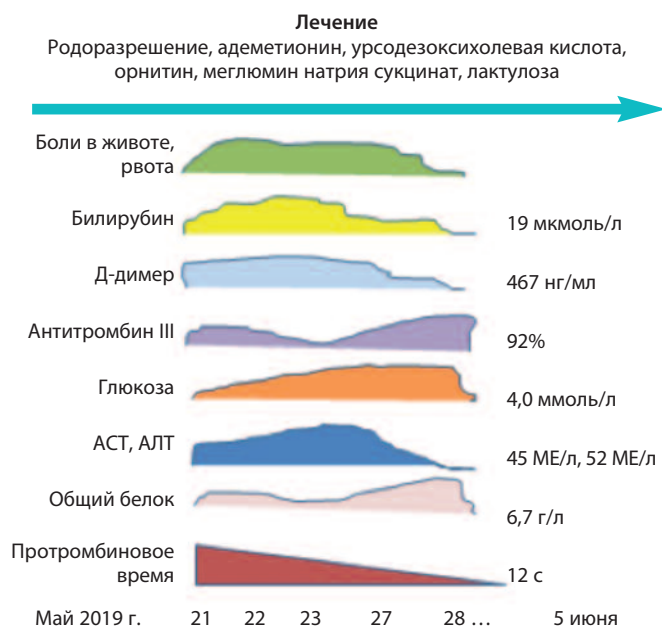
Большая Л. (29 лет, 30 нед беременности) 21 мая 2019 г. поступила в роддом ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина» с жалобами на слабость, сухость во рту, зуд кожных покровов. Беременность первая. По данным анамнеза, на 20-й неделе беременности отмечено повышение показателей АСТ и АЛТ с дальнейшим нарастанием уровня печеночных ферментов. Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Кожные покровы обычной окраски, теплые, влажные, иктеричность склер и нижней поверхности языка, отеков нет. Тоны сердца звонкие, ритмичные. Частота сердечных сокращений – 78 уд/мин, артериальное давление – 110/70 мм рт. ст., частота дыхания – 16 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот симметричный, увеличен за счет беременности, мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии. Печень пальпаторно не определяется. Перитонеальных симптомов нет. Мочеиспускание свободное. Симптом поколачивания отрицательный.

Анализ крови: гемоглобин – 109 г/л, эритроциты – $3,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $11,7 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 7, сегментоядерные нейтрофилы – 63, лимфоциты – 25, моноциты – 5.

Анализ мочи: цвет интенсивно желтый, прозрачность неполная, относительная плотность – 1030, pH мочи – 6,0. Реакция на кровь отрицательная. Белок – 0,31 г/л, нитриты положительные, лейкоциты не обнаружены.

Биохимическое исследование крови: глюкоза – 2,7 ммоль/л, холестерин – 2,3 ммоль/л, общий белок 54 г/л, мочевины – 1,6 ммоль/л, креатинин – 83 мкмоль/л, билирубин – 101 мкмоль/л, прямой – 101 мкмоль/л,

Схематичное течение заболевания больной Л.
Schematic representation of the clinical course of the disease in patient L.



натрий – 138 ммоль/л, калий – 3,8 ммоль/л, АСТ – 514 МЕ/л, АЛТ – 879 МЕ/л, лактатдегидрогеназа – 283 МЕ/л, фибриноген – 2,0 г/л, протромбиновое время – 23 с, протромбиновый тест по Квику – 52,3, антитромбин III – 63,9; Д-димер – 4106.

22.05.2019 произведено кесарево сечение. Первые преждевременные оперативные роды в головном предлежании на сроке 30 нед маловесным плодом.

На следующий день больная отметила ухудшение общего состояния, сонливость, слабость. Появилась желтушность кожных покровов, усилился кожный зуд. В лабораторных анализах отмечено нарастание анемии до 89 г/л, дальнейшее увеличение уровня АСТ и АЛТ (1200 МЕ/л и 821 МЕ/л соответственно), снижение общего белка (47 г/л) и альбумина (19,8 г/л), фибриногена (1,45 г/л), антитромбина III (36,3), увеличение протромбинового времени (35,7 с). УЗИ органов брюшной полости и малого таза: свободная жидкость в брюшной полости отсутствует. Патологии со стороны органов брюшной полости не выявлено. Матка расположена срединно. Контуры четкие, ровные. Содержимое полости матки однородное. Размеры матки: длина 86 мм, ширина 82 мм, переднезадний размер 52 мм. Свободная жидкость в малом тазу определяется в незначительном количестве.

С учетом нарастающих клинико-лабораторных признаков печеночной недостаточности и отсутствия акушерской патологии больная переведена в МКНЦ им. А.С. Логинова с диагнозом «острая жировая дистрофия печени беременных». По данным дополнительного обследования, у больной были исключены вирусные гепатиты (А, В, С, Е), болезнь Вильсона–Коновалова, аутоиммунный гепатит. Подтвержден диагноз «острая жировая дистрофия печени беременных высо-

кой биохимической активности».

Лечение больной включало: гепатопротекторы (адеметионин, урсодезоксихолевая кислота), гипоазотемические средства (орнитин), препараты железа (сульфат железа в сочетании с аскорбиновой кислотой), слабительные средства (лактолоза), раствор натрия хлорида, меглюмина натрия сукцинат. На фоне проводимой терапии отмечено улучшение состояния больной (см. рисунок) в виде уменьшения признаков печеночной энцефалопатии, желтухи, астении, улучшения лабораторных показателей (билирубин, трансаминазы, альбумин, протромбин). По данным катамнеза (через 6 мес после выписки), состояние больной удовлетворительное, лабораторные показатели в пределах нормы.

Обсуждение

Данное клиническое наблюдение представляет собой случай редкой патологии печени у беременных – ОЖПБ, обозначающейся в отечественной литературе термином «острая жировая дистрофия печени беременных» или «острая жировая инфильтрация печени беременных» (K73.8 в МКБ-10). Первые признаки заболевания появились, по-видимому, на 20-й неделе беременности в виде цитолитического синдрома (повышение активности АСТ до 69 МЕ/л с последующим нарастанием показателей: 125, 400 и 2000 МЕ/л на 26, 28 и 30-й неделе беременности соответственно). Дальнейшее течение заболевания в виде нарастания показателей активности трансаминаз и повышения уровня прямого билирубина свидетельствовало о прогрессировании процесса, в связи с чем были исключены HELLP-синдром (отсутствие гемолиза, нормальные показатели тромбоцитов), вирусные гепатиты. Кроме того, такие лабораторные показатели, как гипогликемия, снижение уровня фибриногена, общего белка и альбуминов, нарушения в системе гемостаза (увеличение протромбинового времени, снижение уровня антитромбина III) не укладывались в рамки гестационного гепатоза беременных и позволяли заподозрить наличие ОЖПБ. Основанием для диагностики ОЖПБ явилось наличие у больной шести Суонси-критериев ОЖПБ [12]: энцефалопатия, гипербилирубинемия, гипогликемия, лейкоцитоз, повышение активности АЛТ и АСТ, увеличение протромбинового времени. Кроме того, наличие гипопроteinемии, гипоальбуминемии, снижение уровня холестерина, фибриногена и антитромбина III также характерно для ОЖПБ [15], хотя они не относятся к диагностическим Суонси-критериям. Наблюдающийся у больной низкий уровень антитромбина III при наличии других лабораторных маркеров коагулопатии (снижение содержания фибриногена, увеличение протромбинового времени, высокий уровень Д-димера) представляется ценным признаком отличия ОЖПБ от HELLP-синдрома в большинстве случаев. Поэтому сочетание гипербилирубинемии с повышением печеночных трансаминаз и уровнем антитромбина III менее 65% при отсутствии альтернативной причины острой печеночной недостаточности у бере-

менных может рассматриваться как альтернатива Су-онси-критериям в диагностике ОЖПБ [16].

Заболевание характеризовалось относительно благоприятным течением с хорошим ответом на лечение. Считавшийся прежде фатальным прогноз ОЖПБ в настоящее время изменился благодаря ранней диагностике, своевременному родоразрешению, активной инфузионной и патогенетической терапии. Однако описаны случаи неблагоприятного течения ОЖПБ с развитием деструктивного панкреатита и летальным исходом на 6-й день после досрочного родоразрешения [17].

При обсуждении данной патологии следует упомянуть и о состоянии новорожденного. С учетом вероятности гомозиготного носительства генетического де-

фекта у плода было обращено внимание на лабораторные показатели, свидетельствующие о возможной патологии печени у новорожденного, которые оказались нормальными. Однако для окончательного заключения в подобных ситуациях необходимо проведение генетического исследования.

Таким образом, данное клиническое наблюдение свидетельствует о важности диагностики ОЖПБ, которая может иметь благоприятный прогноз при своевременном распознавании заболевания и адекватной тактике ведения больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература / References

1. Knight M, Nelson-Piercy C, Spark P, Brocklehurst P. UK Obstetric Surveillance System. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut* 2008; 57 (7): 951–6.
2. Goel A, Eapen CE, Mathews J. Contribution of pregnancy related liver diseases to maternal mortality at Vellore. *Indian J Gastroenterol* 2007; 26 (Suppl. 2): A83.
3. Bellig LL. Maternal acute fatty liver of pregnancy and the associated risk for deficiency in infants. *Adv Neonatal Care* 2004; 4 (1): 26–32. DOI: 10.1016/j.adnc.2003.12.001
4. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med* 1999; 340 (22): 1723.
5. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2016; 111 (2): 176.
6. Yang Z, Yamada J, Zhao Y et al. Prospective screening for pediatric mitochondrial trifunctional protein defects in pregnancies complicated by liver disease. *JAMA* 2002; 288 (17): 2163.
7. Rector RS, Ibdah JA. Fatty acid oxidation disorders: maternal health and neonatal outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; 15 (3): 122.
8. Bacq Y, Assor P, Gendrot C et al. Andres C. Recurrent acute fatty liver of pregnancy. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31 (12): 1135.
9. Spiekerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inher Metab Dis* 2010; 33 (5): 527.
10. Ellington SR, Flowers L, Legardy-Williams JK et al. Recent trends in hepatic diseases during pregnancy in the United States, 2002–2010. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212 (4): 524.e1-7.
11. Игнатова Т.М. Печень и беременность. *Клиническая гепатология*. 2008; 2. [Ignatova T.M. Pechen' i beremennost'. *Klinicheskaja gepatologija*. 2008; 2 (in Russian).]
12. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JGC. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut* 2002; 51: 876–80.
13. Goel A, Ramakrishna B, Zachariah U et al. How accurate are the Swansea criteria to diagnose acute fatty liver of pregnancy in predicting hepatic microvesicular steatosis? *Gut* 2011; 60: 138.
14. Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute Fatty Liver Disease of Pregnancy: Updates in Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 838.
15. Hin Hin Ko, Eric Yoshida. Acute fatty liver of pregnancy. *Can J Gastroenterol* 2006; 20 (1): 25–30.
16. Morton A, Laurie J. Physiological changes of pregnancy and the Swansea criteria in diagnosing acute fatty liver of pregnancy. *Obstetric Medicine* 2018; 11 (3): 126–31.
17. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В. и др. Острая жировая дистрофия печени у беременных: клинико-диагностические контрверсии, осложнения и прогноз. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019; 18 (3): 133–39. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-133-139 [Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Timokhina E.V. et al. Ostraja zhirovaia distrofiya pecheni u beremennykh: kliniko-diagnosticheskie kontraversii, oslozheniia i prognoz. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2019; 18 (3): 133–39. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-133-139 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Дворецкий Леонид Иванович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Leonid I. Dvoretzky – D. Sci. (Med.), Full Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Резван Владимир Владимирович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: vladimir.rezvan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8111-1305

Vladimir V. Rezvan – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: vladimir.rezvan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8111-1305

Афанасьева Наталья Вячеславовна – канд. мед. наук, руководитель центра планирования семьи ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». E-mail: natalia1585@yandex.ru

Natalia V. Afanaseva – Cand. Sci. (Med.), Yudin City Clinical Hospital. E-mail: natalia1585@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.09.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.10.2020