**Функциональные, гемодинамические и морфоструктурные изменения в печени у женщин с ПЭ и HELLP-синдром.**

**Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Федюнина И.А., Родионова А.М.**

**Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация**

**Ключевые слова:** HELLP-синдром, преэклампсия, печеночная дисфункция, печеночная артерия, печеночный кровоток

Преэклампсия (ПЭ) – мультифакториальное осложнение второй половины беременности, клинические проявления которого обусловлены микроциркуляторными нарушениями и гипоксическими повреждениями тканей в органах-мишенях, вплоть до формирования полиорганной недостаточности [1, 2, 3].

Печень, обладающая выраженной сосудистой сетью, практически всегда, в той или иной степени, вовлечена в патологический процесс при развившейся ПЭ [3,4]. Прогрессирующие гемодинамические нарушения при ПЭ запускают в печени процесс анаэробного гликолиза и приводят к нарушению дезинтоксикационной, белковосинтетической и других важнейших функций. Морфологическими маркерами поражения печени при тяжелой ПЭ являются очаговые или перипортальные некрозы печеночной ткани, множественные отложения депозитов фибрина в просвете синусоидов, пропитывание стенок артериол и кровоизлияния.

Вариантом тяжелой ПЭ, в клинической картине которого на первый план выходит печеночная недостаточность, является HELLP-синдром – вариант тромботической микроангиопатии (ТМА), клинически проявляющийся свободным гемолизом в сыворотке и моче, повышением уровней печеночных ферментов, тромбоцитопенией [3]. Артериолярные и капиллярные тромбозы, лежащие в основе патогенеза ТМА, приводят к отложению фибрина в печеночных синусах, стенозированию печеночной артерии и, как следствие, снижению портального кровотока и ишемическому повреждению органа [3,4]. Таким образом, в печени происходят серьезные морфологические изменения, которые приводят к нарушению ее функции и определяют исход и отдаленные последствия перенесенного HELLP-синдрома.

Развитие HELLP - синдрома на фоне тяжелой ПЭ необходимо расценивать как крайнюю степень дезадаптации материнского организма в попытке обеспечения потребностей плода. Особенностями HELLP - синдрома являются зачастую стертая/атипичная клиническая картина, а также быстро прогрессирующее течение заболевания, с формированием полиорганной недостаточности, которая является причиной формирования состояний «near miss» и высокой материнской летальности.

Исходя из этого, ранняя, доклиническая диагностика поражения печени у беременных с ПЭ необходима для объективной оценки степени тяжести состояния женщины и выбора рациональной акушерской тактики.

Традиционно, функцию печени принято оценивать на основании биохимического исследования сыворотки крови на определение уровня показателей-маркеров цитолитического, холестатического синдрома, а также синдрома печеночно-клеточной недостаточности.

На сегодняшний день, большим подспорьем клинико-лабораторной оценке функции печени является комплексное ультразвуковое исследование печени, в сочетании с цветовым ультразвуковым допплеровским картированием, дающая оценку размеров, структуры, ангиоархитектоники органа, а также внутриорганной гемодинамике.

Допплерометрическое исследование печеночного кровотока у беременных с ПЭ целесообразно, с целью раннего выявления поражения печени, адекватной оценки тяжести состояния женщины, формирования мультидисциплинарного подхода к ведению таких пациенток и выбору рациональной акушерской тактики [8,9].

«Золотым стандартом» выявления степени поражения печеночной ткани по сей день является биопсия печени, однако, данный метод ограничен в применении в акушерской практике, в связи с техническими сложностями при проведении данной манипуляции на поздних сроках гестации, высоким риском осложнений, а также отказом самих пациенток от проведения инвазивных процедур.

Актуальным направлением на сегодняшний день является поиск новых неинвазивных тестов, легко применимых и безопасных в рутинной акушерской практике, позволяющих оценить как функциональные, так и структурные изменения органа. Одним из таких тестов является «Фибротест» (Biopredictive, Франция) – тест, основанный на определении в сыворотке крови непрямых биохимических маркеров фиброза печени, отражающий наличие и степень выраженности морфологических изменений печеночной ткани [9]. В нашем исследовании мы оценили возможность применения данного метода у беременных женщин с ПЭ.

**Цель исследования:** изучение взаимосвязи функциональных, гемодинамических и морфоструктурных изменений в печени у беременных с ПЭ и HELLP-синдромом

**Материал и методы:**

На базе родильного дома ГКБ им. С.С. Юдина было проведено проспективное обследование 87 беременных женщин. Наблюдение проводилось в период беременности (28-40 недель).

В основную группу вошли пациентки, течение беременности у которых осложнилось развитием ПЭ, из них 25 пациенток - с умеренной ПЭ (подгруппа 1), 22 пациентки – с тяжелой ПЭ (подгруппа 2) и 12 пациенток с HELLP –синдромом, развившимся во время беременности (подгруппа 3).

В группу контроля вошли 30 женщин с физиологическим течением беременности.

В основной группе преобладали повторнобеременные (67%), повторнородящие пациентки (52%). Средний возраст пациенток в данной группе составил 28,7 ±6,2 лет.

В группе контроля преобладали первобеременные (72%). Средний возраст пациенток достоверно не отличался от такового в основной группе и составил 26,1±4,2 лет (р≥0,05).

Пациентки в основной и контрольной группе были идентичные по социально-бытовому статусу.

Обязательным критерием включения в исследование являлось наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования являлось наличие вредных привычек у пациенток (курение, алкоголь, употребление наркотических средств), а также наличие заболеваний печени, существовавших до беременности.

Клинико-лабораторная диагностика включала в себя биохимическое исследование сыворотки крови на определение основных маркеров печеночной дисфункции: АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ, общий белок, общий билирубин.

Ультразвуковое исследование печени проводилось на аппарате VOLUSON S10 (США), в В-режиме, по стандартной методике. Нами оценивались расположение, форма, контуры и анатомическое строение печени и желчного пузыря, размеры печени, ее структура и эхогенность паренхимы. В режиме цветного допплеровского картирования (ЦДК) проводилось исследование гемодинамических показателей в общей печеночной артерии (диаметр, максимальная систолическая скорость кровотока (Vm), конечная диастолическая скорость кровотока, индекс резистентности (RI) и систоло-диастолическое отношение (СДО). Визуализация печеночной артерии проводилась из субкостального доступа, в месте ее отхождения от чревного ствола, таким образом, чтобы угол между УЗ-датчиком и ходом сосуда не превышал 45\*.

В режиме ЦДК проводилась оценка маточно-плацентарно-плодового кровотока, на основании вычисления RI и СДО в маточных артериях, артериях пуповины плода.

Методика «Фибротест» заключается в расчёте степени гистологических изменений в печени, по запатентованному алгоритму (Biopredictive, Франция), на основании серологических маркёров фиброза печени (общий билирубин, гаптоглобин, альфа-2-макроглобулин, аполипопротеин А1, гамма-глутамилтранспептидаза) и клинических параметров (рост, вес, возраст, пол), с последующей конвертацией полученных числовых значений в общепризнанную систему METAVIR, отражающую 4 стадии фиброза в печени (F0—F4). Забор венозной крови производился натощак, биохимический анализ сыворотки крови проводился в клинико—диагностической лаборатории роддома при ГКБ им. С.С. Юдина, методика Фибротест—в лаборатории ИНВИТРО.

**Результаты исследования и их обсуждение**

По результатам клинико-лабораторной диагностики печеночной функции у беременных с тяжелой ПЭ и HELLP-синдромом наблюдались изменения печеночных проб, соответствующие гемолизу, цитолитическому синдрому и синдрому печеночно-клеточной недостаточности. Наиболее выраженная степень данных клинико-лабораторных синдромов наблюдалась у пациенток с HELLP-синдромом. Полученные результаты представлены в таблице 1.

***Таблица 1. Клинико-лабораторная оценка функции печени у беременных обследуемых групп***

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Реф. значения | Группа контроля  M (SD) | ПЭ умеренная | | ПЭ тяжёлая | | HELLP-синдром | |
| M (SD) | Уровень P | M (SD) | Уровень P | M (SD) | Уровень P |
| АЛТ, Ед/л | ≤33 | 22,08 (8,09) | 37,31 (13,60) | 0,08 | 149,58 ± (19,70) | <0,0001 | 280,77 (29,41) | <0,0001 |
| АСТ, Ед/л | ≤33 | 17,59 (9,79) | 21,12 (8,51) | 0,15 | 211,61 (24,49) | <0,0001 | 271,49 (21,85) | <0,0001 |
| ЩФ, Ед/л | 20-130 | 109,51 (17,24) | 129,72 (26,49) | 0,15 | 669,40 (29,34) | <0,0001 | 918,10 (17,73) | <0,0001 |
| ЛДГ, Ед/л | 135-214 | 186,23 (22,75) | 221,70 (38,77) | 0,11 | 631,63 (59,22) | <0,0001 | 921,60 (40,37) | <0,0001 |
| Общий белок, г/л | 64-83 | 74,36 (7,23) | 64,70  ( 7,14) | 0,14 | 59,35  ( 6,81) | <0,0001 | 45,78  (6,69) | <0,0001 |
| Общий билирубин, мкмоль/л | 3-21 | 11,28 (3,16) | 13,71  (3,11) | 0,15 | 28,71  (2,69) | <0,0001 | 77,30  (2,85) | <0,0001 |

При проведении ультразвукового исследования печени и у здоровых женщин, и у женщин с акушерской патологией размеры печени соответсвовали нормативным значениям.

У пациенток с физиологическим течением беременности, а также ПЭ умеренной степени тяжести при эхографии наблюдались ровные четкие контуры печени, структура- мелкозернистая, средней эхоплотности, которая интерпретировалась как однородная и изоэхогенная. Расширения внутрипеченочных протоков и изменения сосудистой архитектоники не наблюдалось.

У 23% женщин с тяжелой ПЭ и 68% женщин с HELLP-синдромом отмечена неоднородная структура печени и повышенная эхоплотность. Полученные данные могут говорить о морфоструктурной перестройке печеночной ткани, обусловленной гипоксическим повреждением, на фоне микроциркуляторных расстройств.

При допплерометрическом исследовании артериальной системы печени у пациенток с физиологическим течением беременности среднее значение СДО в печеночной артерии составило-2,21±0,03 , RI - 0,55±0,01.

Параллельно проводилась допплерометрическая оценка кровотока в маточных артериях и артерии пуповины. Средние значения СДО в маточных артериях на фоне физиологической беременности составили 2,02±0,04, RI – 0,58±0,01, в артерии пуповины СДО – 2,1±0,05, RI – 0,45±0,01.

Проведенное нами исследование кровотока в печеночной артерии и сосудах маточно-плацентарного кровотока у беременных с ПЭ позволило выявить типичные для данного осложнения гемодинамические изменения.

Уже при умеренной ПЭ, при отсутствии клинических и лабораторных проявлений печеночной дисфункции, а также при отсутствии эхографических признаков изменения структуры печеночной ткани, мы наблюдали сдвиг гемодинамических показателей в сторону повышения периферической резистентности в печеночной артерии. Так, средние значения СДО и RI в артерии печени составили, соответственно - 3,2±0,07 и 0,66+0,01. При допплерометрическом исследовании кровотока в системе мать-плацента плод также отмечалась тенденция к повышению сосудистой резистентности в маточных артериях и артерии пуповины. У 8 пациенток (32%) данной группы были выявлены нарушения кровотока 1 степени. Средние значения СДО и RI МА составили - 2,3±0,04 и 0,62±0,01; в АП – 2,83±0,04 и 0,49 ±0,01.

По мере нарастания степени тяжести ПЭ, прогрессивно ухудшались гемодинамические показатели – и в артериальной системе печени, и в системе мать-плацента-плод. При тяжелой ПЭ было отмечено увеличение СДО и RI в артерии печени до 3,33±0,09 и 0,71±0,01; в маточной артерии - до 3,02±008 и 0,68±0,01; в артерии пуповины - до 3,39±0,08 и 0,59±0,02 соответственно. Необходимо отметить, что у 16 пациенток данной группы (72%) наблюдалось нарушение кровотока в системе мать-плацента-плод 2 степени, у 6 пациенток (28%) – критический кровоток.

У пациенток с развившимся HELLP-синдромом на фоне тяжелой ПЭ, наблюдались максимальные значения СДО и ИР в печеночной - 3,93±0,01 и 0,74±0,02 соответственно.

Обращает на себя внимание, что значения СДО в печеночной артерии у беременных с HELLP-синдромом практически в 2 раза превышали средние значения данного показателя группы контроля, что доказывает массивное органическое повреждение ткани печени и крайнюю степень дезадаптации организма женщины при данном осложнении ПЭ.

У 100% пациенток с развившимся HELLP-синдромом по результатам допплерометрического исследования диагностирована 3 степень нарушения кровотока в системе мать-плацента плод.

Результаты допплерометрического исследования кровотока в печеночной артерии и системе-мать-плацента- плод представлены в Таблице 2.

***Таблица 2. Средние значения СДО и RI в печеночной, маточной артериях и артерии пуповины***.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Показатель** | **Группа контроля**  **M (**SD**)** | **ПЭ умеренная** | | **ПЭ тяжёлая** | | **HELLP-синдром** | |
| **M (**SD**)** | **Уровень P** | **M (**SD**)** | **Уровень P** | **M (**SD**)** | **Уровень P** |
| СДО АП | 2,1 (0,3) | 2,83  (0,2) | <0,0001 | 3,39 (0,38) | <0,0001 | 3,79 (0,23) | <0,0001 |
| RI АП | 0,45  (0,03) | 0,49  (0,01) | <0,0001 | 0,59  (0,10) | <0,0001 | 0,72  (0,05) | <0,0001 |
| СДО МА | 2,02 (0,25) | 2,3 (0,21) | <0,0001 | 3,02 (0,38) | <0,0001 | 3,42 (0,45) | <0,0001 |
| RI МА | 0,58  (0,04) | 0,62  (0,02) | <0,0001 | 0,68  (0,07) | <0,0001 | 0,75  (0,05) | <0,0001 |
| СДО Печ арт | 2,21 (0,17) | 3,2 (0,32) | <0,0001 | 3,33 (0,43) | <0,0001 | 3,93 (0,33) | <0,0001 |
| RI Печ.арт | 0,55  (0,02) | 0,66  (0,08) | <0,0001 | 0,71  (0,01) | <0,0001 | 0,74  (0,08) | <0,0001 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |

Морфоструктурные изменения в печени у женщин с осложненным течением беременности и нарушением функции печени различной степени выраженности, оценены нами при помощи методики «Фибротест».

У 10 пациенток (40%) в подгруппе с умеренной ПЭ обнаружены изменения, характерные для F1-стадии по системе METAVIR, что может указывать на начальные изменения печеночной ткани. У остальных 12 пациенток (60%) с умеренной ПЭ результат Фибротеста соответствовал F0 степени шкалы гистологического индекса, т.е. отсутствию морфоструктурных изменений в печени. Таким образом, уже при умеренной ПЭ, наблюдается гипоксическое повреждение гепатоцитов и их гибель, с последующим формированием соединительной ткани и фиброза.

У пациенток с тяжелой ПЭ наблюдались более выраженные структурные изменения печеночной ткани. Так, у 14 пациенток (60%) с тяжелой ПЭ, выявлена F1-стадия, у 8 (40%) - F2-стадия по METAVIR.

Наиболее грубая морфоструктурная перестройка печеночной ткани наблюдалась в подгруппе с HELLP-синдромом, где у 4 пациенток (33%) результаты Фибротеста соответствовали F1-стадии, у 6 (50%) – F2-стадии. У 2 (17%) пациенток данной подгруппы выявлен распространенный фиброз с множественными порото-центральными септами без цирроза (F3-стадия по METAVIR). Таким образом, у всех пациенток данной подгруппы наблюдались органические изменения, различной степени выраженности.

**Обсуждение полученных результатов**

Таким образом, наша работа доказывает, что уже при умеренной ПЭ наблюдается снижение функции печени. По мере нарастания ПЭ, прогрессивно ухудшается функциональное состояние печени, вплоть до абсолютного снижения ее функции. Мы считаем, что прогрессивное снижение функции печени на фоне нарастания тяжести ПЭ по-видимому связана с поражением паренхимы органа, за счет микроангиопатии, формирования микротромбов, и, как следствие, гипоксического повреждения гепатоцитов и множественных кровоизлияний в печеночной ткани.

Ультразвуковая допплерометрическая оценка внутрипеченочного кровотока позволила выявить характерные изменения кровоснабжения печени у беременных с умеренной ПЭ, еще до появления клинико-лабораторных признаков печеночной дисфункции. Снижение скорости печеночно кровотока указывает на развивающиеся трофические нарушения в печеночной ткани, что следует учитывать при проведении комплексной терапии ПЭ и выборе акушерской тактики. Повышение сосудистой резистентности в артериальном бассейне печени наблюдалось параллельно с увеличением аналогичных показателей в маточных артериях и артериях пуповины плода, что говорит о четкой корреляции органного и маточно-плацентарного кровотока.

Полученные нами результаты не противоречат данным подобного исследования Селифонова В.Н., М.Г. Тухбатуллина (2002г). Авторы исследовали, как по мере роста срока гестации меняется маточно-плацентарно-плодовая гемодинамика и кровоток в сосудах печени у беременных с физиологическим течением беременности и ПЭ. Выявлено, что на фоне умеренной ПЭ, уже с 20-23 недели гестации, наблюдается достоверное повышение индексов сосудистой резистентности, с сохранением и прогрессированием данной тендеции на протяжении всей беременности. Отмечена прямая корреляция между повышением показателей периферического сосудистого и степени тяжести ПЭ.

Отмечено, что сдвиг гемодинамических показателей показателей в печеночной артерии, маточных артериях и артериях пуповины, в большей степени происходил за счет диастолического компонента кровотока, что указывает на гипокинетический тип кровообращения у пациенток с ПЭ.

Кроме того, в нашем исследовании и исследовании Селифонова В.Н., и Тухбатуллина М.Г., прослеживалась схожая тенденция к увеличению показателей СДО и RI в печеночной артерии и артериями системы мать-плацента-плод. Зарегистрированнные более высокие высокие значения сосудистой резистентности в общей печеночной артерии, артерии пуповины и в маточных артериях сочетались с тяжелыми формами ПЭ.

Обращает на себя внимание, что проведенная нами допплерометрическая оценка печеночного кровотока позволила выявить гемодинамические изменения в печени уже на фоне умеренной ПЭ, при этом отклонений биохимических показателей функции печени в данной группе не наблюдалось.

О высокой прогностической значимости допплерометрической оценки состояния печеночной гемодинамики говорят исследования Ильченко М.В., Тухватуллиной М.В. (2010г), в ходе которых выявленные повышенные значения RI и СДО в артериальной системе печени и почек расценивались как предикторы развития тяжелого течения ПЭ за 11,1 ±0,7 дня до ее клинической манифестации. Авторами определена чувствительность и специфичность методики– 88.9% и 90,0% соответственно.

Недавно проведенное исследование Aires EPQ et.al (2017) также указывают на то, что допплерометрическая оценка печеночного кровотока у беременных с ПЭ открывает новые перспективы в ранней диагностике ПЭ. Кроме того, данная методика, обладая сравнительно низкой стоимостью выполнения, является безопасным методом обследования на любом сроке беременности.

Нарушение функции печени (от умеренного до абсолютного) при тяжелой ПЭ и HELLP-синдроме сопровождаются морфоструктурной перестройкой в органе, что подтверждают результаты методики Фибротест.

Полученные результаты несомненно требуют пересмотра акушерской тактики в пользу срочного родоразрешения. Исходя из того, что у женщин с ПЭ и HELLP-синдромом наблюдались выраженные изменения в печеночной ткани, соответствующие F2-F3 стадии по шкале METAVIR, у таких женщин необходим амбулаторный динамический контроль за функцией печени в послеродовом периоде.

Необходимо дальнейшее исследование количественных и качественных изменений гемодинамики печени у пациенток с ПЭ, на предмет изучения их прогностического потенциала в отношении оценки степени тяжести ПЭ и уровня компенсаторных возможностей печени, а также риска прогрессирования ПЭ в HELLP-синдром.

Таким образом, проведенное нами исследование доказывает целесообразность включения ультразвукового исследования печени, в сочетанием с допплерометрической оценкой внутрипеченочного кровотока, а также методики «Фибротетс» в перечень обследования пациенток с ПЭ, что уже на ранних стадиях заболевания позволит более полно и объективно оценить степень и характер изменений в печени, состояние компенсаторных возможностей материнского организма, степень тяжести ПЭ и прогнозировать ее дальнейшее прогрессирование. Определение количественных и качественных характеристик печеночного кровотока, наряду с изучением гемодинамических показателей в системе мать-плацента-плод, может стать ранним, высокоинформативным прогностическим скрининговым тестом, кроме того легко применимым в рутинной акушерской практике.

**Заключение**

Таким образом, ранее выявление доклинических признаков печеночной недостаточности у беременных с ПЭ чрезвычайно важно. Биохимическую оценку степени гепатодисфункции целесообразно сочетать с оценкой печеночной гемодинамики и морфоструктурных изменений в печени, для получения более полной картины состояния печени и степени тяжести состояния женщины. Полученные результаты должны учитываться при выборе акушерской тактики. Так, при появлении незначительной гепатодисфункции, возможно включение гепатопротекторов в комплексную терапию ПЭ, с последующим динамическим контролем функции органа при помощи балльной шкалы. Прогрессирование печеночной недостаточности позволит своевременно принять вопрос о досрочном родоразрешении.

Учитывая, что зачастую поражение печени при ПЭ и HELLP-синдроме не ограничивается лишь функциональными изменениями, а сопровождается структурными изменениями в органе различной степени выраженности, для более полной оценки масштаба поражения печени у беременных с ПЭ, возможно использование методики «Фибротест». Очевидно, что в ряде случаев, патологические процессы в печени, развившиеся у беременных на фоне ПЭ, требуют длительного восстановления после родоразрешения, в связи с чем, в послеродовом периоде целесообразен динамический контроль за биохимическими показателями функции печени и при необходимости – медикаментозная коррекция гепатодисфункции. Использование данной возможно послужит новым вектором в диагностике печеночной недостаточности у беременных.

**Список литературы**

1. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации МЗ России (протокол лечения). М.; 2016.
2. Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Белоусова В.С., Асланов А.Г., Богомазова И.М., Афанасьева Н.В., Самойлова Ю.А., Ибрагимова С.М., Кечина А.М. HELLP-синдром как жизнеугрожающее состояние: современные особенности течения. Акушерство, гинекология и репродукция. 2019; 13(1): 35-42.
3. Сидорова И. С., Никитина Н. А. Критические формы преэклампсии. Российский вестник акушера-гинеколога, 2017; 17(6): 4-8.
4. Куликов А. В., Шифман Е. М., Спирин А. В. Печеночная патология в акушерстве //Российский медицинский журнал. – 2014. – №. 2. Kulikov A. V., Shifman E. M., Spirin A. V. Hepatic pathology in obstetrics // Russian medical journal. - 2014. - № 2.
5. Селифонов В. Н, Тухбатуллин М. Г. Эхографическая картина гемодинамики печени у беременных. Казанский медицинский журнал. 2002; 83 (6): 420-423.
6. Aires EPQ, Almeida MG, Marques VM, da Silva FC, de Sá RAM, Velarde GC. A novel technique for the assessment of total liver blood flow in pregnancy: interrater and intrarater agreements. The British Journal of Radiolodgy. 2017; 90(1074):38-48.
7. Ильченко М.В., Тухватуллина Л.М.. Фетоплацентарный, печеночный и почечный кровоток при гестозе беременных. Казанский медицинский журнал. 2010; 91 (1) .
8. Von Salmuth V, van der Heiden Y, Bekkers I, van Runnard Heimel P., Spanderman M., Peeters L., Koek GH. The role of hepatic sinusoidal obstruction in the pathogenesis of the hepatic involvement in HELLP syndrome: Exploring the literature. Pregnancy Hypertension. 2020;19 (1): 37-43