

# Биохимические маркеры осложнений второй половины беременности: печень

Е.Ю.Печёрина  
Лаборатории Центра  
иммунологии и репродукции

Апрель 2024 г.

Центр иммунологии и репродукции

# История Келли

- У Келли на самом раннем этапе беременности был диагностирован синдром HELLP. Спустя 9 лет она до сих пор помнит, насколько это было ужасно и травматично. Национальная служба здравоохранения ранее заявляла, что синдром HELLP не может возникнуть раньше 20-й недели. Это может, и так оно и было, после того, как они связались с генеральным директором по поводу моего опыта, они перефразировали это следующим образом: «... И в редких случаях раньше 20-й недели».

С тех пор у нас случилась еще одна беременность, и теперь с нами дома семилетний Джейк, наш радужный малыш. Хотя Джейк — это наш мир, мы никогда не забудем Эллисию, а также испытания и травмы синдрома HELLP.

- <https://action-on-pre-eclampsia.org.uk/kellys-story/>

## ПОСЛЕДНИЕ ИСТОРИИ

- **Проигнорировано и отклонено**  
21 мая 2024 г.
- **Хотел бы я знать тогда то, что знаю сейчас...**  
17 мая 2024 г.
- **Я могла умереть**  
17 мая 2024 года
- **2 раза выживший после Пре-Е**  
17 мая 2024 г.
- **27 Недель**  
17 мая 2024 г.
- **Хотя Она совсем маленькая, она жестокая**  
16 мая 2024 г.
- **Лилли Лав**  
16 мая 2024 г.
- **Мои внематочные роды из-за преэклампсии**  
07 мая 2024 г.
- **История Эми**  
06 мая 2024 г.
- **Ошеломленный**  
06 мая 2024 г.

## ИСТОРИЯ В ЦЕНТРЕ ВНИМАНИЯ



У меня был обычный дородовой прием на 27 неделе, где мое кровяное

давление было слегка повышено, акушерка, которую я видела в тот день, была довольно слабой...

[Подробнее](#)

I WISH I KNEW THEN WHAT I KNOW NOW.

May 17, 2024 By Audrey Gallo



It was my first pregnancy. I read the book what to expect when expecting I thought I knew everything. I gained probably about 60 or 70 pounds which was a lot from my 120 pound body at the time. At one or two OB appointments my doctor said my blood pressure was, "a little high" and she had me lay in the dark on my side until it was better. Fast forward to delivery Day, July 10, 1994, when I checked in at the hospital, I have no idea what my blood pressure was but there was protein in my urine. I had no idea what that meant. I tried pushing for about 18 hours, and wound up having a C-section. I was taking to a room for a recovery with a nurse sitting at my feet and a blanket that was attached to a big blow dryer to keep me warm. I remember feeling the squeeze of the blood pressure cuff and I looked up and saw Numbers I have never seen before. I thought the cuff was broken. I received an IV of Magnesium which burned one at one in. And I heard my doctor whisper to the nurse, "Come get me if anything changes." Later learned I was in maternity ICU. I have developed a couple of cardiovascular issues. One of them is orthostatic hypertension. I also had a cerebral aneurysm and have a stent in my brain. I didn't know how serious preeclampsia was, but I do now and I'm going to make my sure my daughter knows when she decides to have a baby I also gave my daughters, good friend a blood pressure cuff the day. She came home with her baby last month.

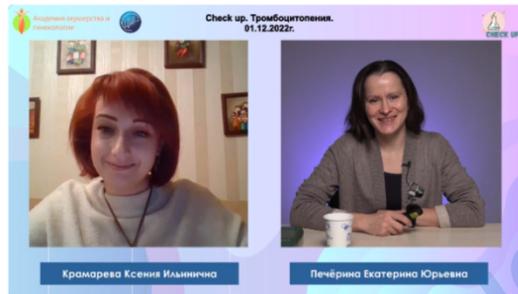
# Тромбоциты

## Тромбоцитопения - снижение количества тромбоцитов

Печерина Е.Ю - Тромбоцитопения

08.12.2022 - 13:36 276

Опубликована запись трансляции проекта «CHECK UP» на тему: «Тромбоцитопения»



Мероприятие

Check up. Тромбоцитопения.

### BOX 1

#### Causes of thrombocytopenia in pregnancy and their relative frequencies (4-6)

- **Pregnancy-associated causes**
  - gestational thrombocytopenia, 70–80%: isolated thrombocytopenia
  - thrombocytopenia in systemic disease with additional manifestations
    - pre-eclampsia (severe), 15–20%
    - HELLP syndrome, < 1%
  - acute fatty liver of pregnancy, < 1%
- **Causes that are independent of pregnancy (partly in association with other systemic disease, partly pre-existing but with first clinical manifestation in pregnancy):**
  - congenital:
    - von Willebrand syndrome type 2B, < 1%
    - hereditary thrombocytopenia (e.g., MYH9 disease), < 1%
  - acquired
    - immune-mediated:
      - autoimmune thrombocytopenia, 1–4%: isolated thrombocytopenia
      - systemic lupus erythematosus < 1%
      - antiphospholipid syndrome < 1%
      - drug-induced thrombocytopenia < 1%
      - thrombotic thrombocytopenic purpura\*, hemolytic-uremic syndrome < 1%
    - non-immune-mediated:
      - secondary thrombocytopenia associated with infectious disease (e.g., HIV, HCV, EBV)
      - bone marrow diseases (acute leukemia, PNH) < 1%
      - poor nutrition, folate or vitamin B<sub>12</sub> deficiency, < 1%
      - hypersplenism, < 1%

\*congenital ADAMTS13 deficiency also possible  
EBV, Epstein-Barr virus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immune deficiency virus; MYH9, myosin heavy polypeptide 9; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

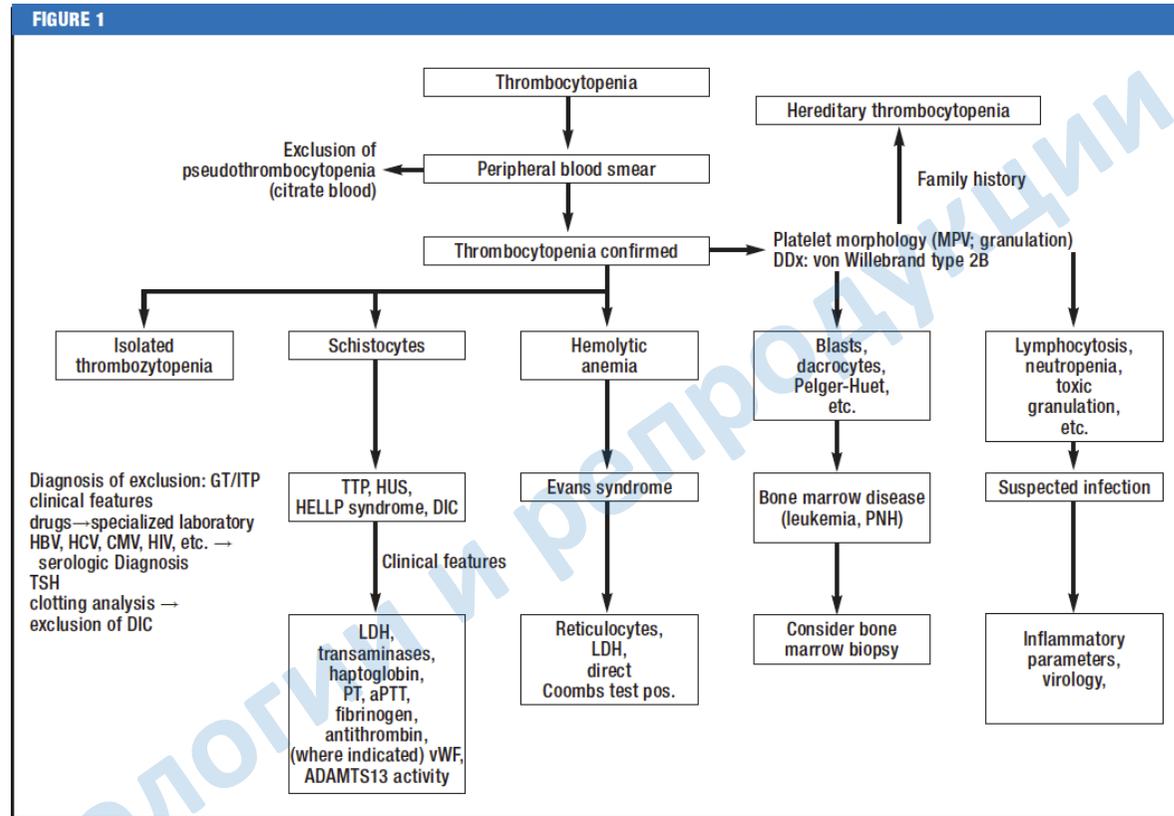
### BOX 2

#### The differential diagnosis of thrombocytopenia in pregnancy

- **Ruling out pseudothrombocytopenia**
  - parallel platelet counts in blood anticoagulated with EDTA and citrate; no centrifugation; use a special blood-collecting system if necessary
  - a platelet count in citrate blood that is normal, or markedly higher than the platelet count in EDTA blood, indicates pseudothrombocytopenia; this can be further verified by peripheral blood smear.
- **Interpreting the peripheral blood smear**
  - **Platelets:** giant platelets (e.g., in Bernard-Soulier syndrome); pathological staining of granules, or abnormally few granules within platelets, in rare hereditary types of thrombocytopathy and thrombocytopenia (e.g., gray platelet syndrome); platelet aggregation in EDTA and citrate blood; if indicated, measure platelets directly from native blood in laboratory (e.g., in suspected von Willebrand syndrome type 2B).
  - **Leukocytes:** Döhle inclusion bodies in granulocytes: May-Hegglin anomaly and other MYH9 diseases.
  - **Erythrocytes:** Fragmentocytes in microangiopathic hemolytic anemia (e.g., in HELLP syndrome: fraction < 1%, in thrombotic thrombocytopenic purpura 2–5% [12]).
- **Basic laboratory testing**
  - complete blood count and differential with reticulocyte count
  - direct antiglobulin/Coombs test
  - liver and thyroid function tests
  - Virology tests (e.g., for HIV, HBV, HCV, CMV)
- **Further diagnostic testing**
  - antiphospholipid antibodies (including lupus anticoagulant)
  - antinuclear antibodies
  - exclusion of von Willebrand syndrome type 2B or defects of the vWF-splitting protease

CMV, cytomegalovirus; EDTA, ethylene diamine tetra-acetic acid; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immune deficiency virus; MYH9, myosin heavy polypeptide; vWF, von Willebrand factor

# Тромбоциты



**Algorithm for the differential diagnosis of thrombocytopenia in pregnancy**

CMV, cytomegalovirus; DDx, differential diagnosis; DIC, disseminated intravascular coagulation; GT, gestational thrombocytopenia; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; HUS, hemolytic-uremic syndrome; ITP, autoimmune thrombocytopenia; LDH, lactate dehydrogenase; MPV, mean platelet volume; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; TSH, thyroid-stimulating hormone; TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura; vWF, von Willebrand factor; modified from (4).

# Протеинурия

- Протеинурия при беременности определяется как 300 мг/сут.дл белка или более в 24-часовом сборе мочи или соотношение белка к креатинину 0,30 или более.
- Когда количественные методы недоступны или необходимы быстрые решения используются тест-полоски: однако анализ мочи с помощью тест-полосок имеет высокую частоту ложноположительных и ложноотрицательных результатов теста. 1+ ложноположительная в 71% случаев, 3+ в 7% случаев, ложноотрицательных результатов— 9%.
- *Среди женщин с выраженной протеинурией (n = 48) по сравнению с женщинами с легкой протеинурией (n = 108) чаще встречалась преэклампсия (50,0% против 22,2%, p = 0,001) и преэклампсия с тяжелыми проявлениями ( 18,8% против 2,8%, p < 0,001). В многофакторном анализе с поправкой на возраст матери, первородство, многоплодную беременность, уровень мочевой кислоты > 6 мг/дл и лечение аспирином, выраженная протеинурия была фактором риска развития преэклампсии с тяжелыми проявлениями (скорректированное отношение шансов [aOR] = 10,2, доверительный интервал [ ДИ] 95% 1,9–54,0, p = 0,007) и для детей с малым весом для гестационного возраста (aOR = 2,4, 95% ДИ 1,02–5,6, p = 0,001).*

# Маркеры гемолиза

- Повышение ЛДГ
- Повышение свободного билирубина
- Снижение гаптоглобина
- Повышение ретикулоцитов
- Мочевой гемосидерин, уробилиноген (при внутрисосудистом гемолизе)
- Мочевой/сывороточный свободный гемоглобин (при внутрисосудистом гемолизе)
- Микроскопия мазка крови
- Анемия

# Повреждение печени

- Повышение АЛТ и АСТ
- Аспаратаминотрансфераза является доминирующей трансаминазой, выделяемой в периферическое кровообращение при дисфункции печени вследствие преэклампсии, что связано с перипортальным некрозом.
- АСТ повышен в большей степени, чем АЛТ, по крайней мере на начальном этапе, может помочь отличить преэклампсию от других потенциальных причин паренхиматозного заболевания печени, при котором АЛТ обычно выше, чем АСТ.
- Уровень ЛДГ в сыворотке крови при преэклампсии обусловлен печеночной дисфункцией (ЛДГ, возникшая в результате ишемии или некротические ткани или и то, и другое) и гемолиз (ЛДГ из эритроцитов).

	Жировой гепатоз	Преэклампсия / HELLP	Холестаз беременных	Острый вирусный гепатит	Аутоиммунный гепатит	Лекарственное повреждение печени (например, АПАП)
Мать	Первородящая Многоплодная беременность С недостаточным весом	Многоплодная беременность	Распространен среди народов малуче, латиноамериканцев и южноазиатцев Многоплодная беременность	Не что иное, как те, которые связаны с приобретением вирусного гепатита	Другие аутоиммунные заболевания	Не что иное, как воздействие лекарств / пищевых добавок / БЕЗРЕЦЕПТУРНЫХ препаратов
Срок	Третий триместр (средняя неделя 36), редко поздний 2-й триместр (28-я неделя); 25% послеродовых	Третий триместр, редко послеродовой период	Обычно в третьем триместре беременности	Любой триместр	Любой триместр	Любой триместр
Типичные проявляющиеся симптомы	Тошнота, рвота, боли в животе 50% гипертонии и протеинурии 20% признаков HELLP	Тошнота, рвота, головная боль, гипертония и протеинурия	Зуд Моча темного цвета У большинства пациентов с желтухой или стеатореей	Тошнота, рвота, боль в животе, лихорадка	Усталость, тошнота	Желтуха
Ключевые особенности	АЛТ 2-15 X ВГН, <sup>а</sup> нечасто >1000) Гипербилирубинемия, лейкоцитоз, Гипогликемия, Выраженная гиперурикемия, Повышенный МНО, ДВС-синдром, Острое повреждение почек, Энцефалопатия	АЛТ<500 Ед/л (медиана ≈200, но может быть очень высокой при инфаркте) Тромбоцитопения (<150 / мм <sup>3</sup> ) Гемолитическая анемия Повышенный уровень ЛДГ Умеренная гиперурикемия У большинства нормальный уровень билирубина	Переменная АЛТ (1,5–8 X ВГН <sup>а</sup> ) Повышенная концентрация общих желчных кислот в сыворотке крови У большинства нормальный уровень билирубина	АЛТ 2-10 X ЛОКТЕВАЯ КОСТЬ <sup>а</sup> При тяжелой форме, сопровождающейся повышенным уровнем билирубина и МНО Положительная серологическая оценка острого вируса	АЛТ > 2-10 В ЛОКТЕВОЙ КОСТИ <sup>а</sup> В тяжелых случаях может составлять > 500/ л при повышенном уровне билирубина и МНО ANA > 1:160 и / или ASMA > 1:40 и / или анти-LKM или анти-SLA > 1:20 плюс повышенный IgG	Переменная, АЛТ>1000 Ед/л при АПАП Гипербилирубинемии Повышенный МНО
Ключевые особенности дифференциальной диагностики беременности	Жировая инфильтрация Светлой печени Асцит	Асцит Интенсивная желтуха Светлой печени	у 20%-30% есть камни желчного пузыря	Гетерогенный, не вирусный	Гетерогенный, не вирусный	Гетерогенный, не вирусный

Дифференциальная диагностика основных причин повышения уровня трансаминаз во время беременности

Центр иммунологии

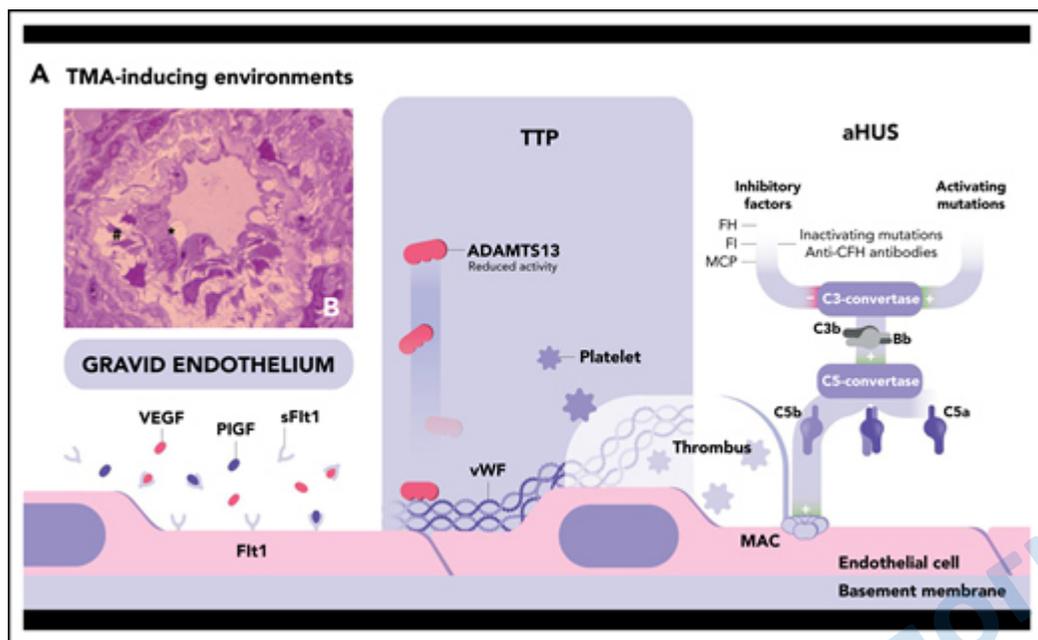
# Тромботические микроангиопатии при беременности

- Тромботическая микроангиопатия (ТМА) - потенциально тяжелое заболевание, определяемое характером повреждения эндотелиальных клеток.
- Беременность и послеродовой период уже давно признаны периодами высокого риска для различных форм ТМА.
- Нарушения, связанные с тромботической микроангиопатией (ТМА), характеризуются микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией и поражением внутренних органов.

# Тромботические микроангиопатии при беременности

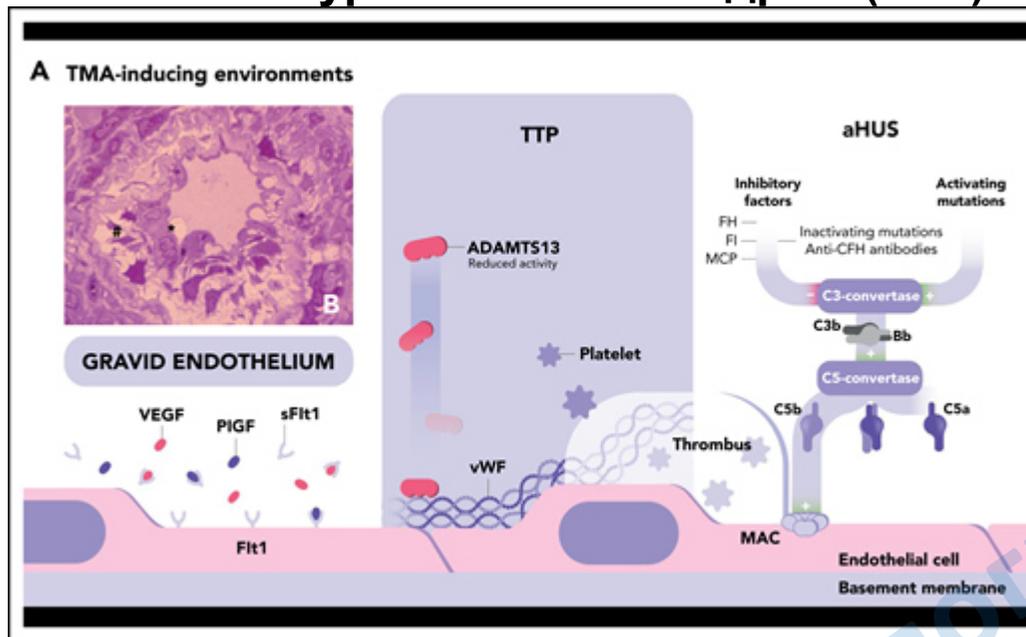
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) – дефицит ADAMTS13 - 1 из 17 000-1 из 200 000 беременностей.
- Гемолитико-уремический синдром (ГУС) - атипичный ГУС вызван нарушением регуляции альтернативного пути комплемента
- Преэклампсия/эклампсия (PE/E)
- HELLP
- Характерную триаду также можно обнаружить на фоне **тяжелых аутоиммунных заболеваний**, в основном системной красной волчанки (СКВ) и катастрофического антифосфолипидного синдрома (CAPS)
- **Острая жировая болезнь печени** во время беременности также может иметь некоторые признаки ТМА

## Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП)



ТТП связан с серьезным дефицитом ADAMTS13, металлопротеиназы, вырабатываемой печенью, которая специфически расщепляет сверхкрупные мультимеры VWF (ULVWF). Дефицит ADAMTS13 приводит к накоплению в кровотоке мультимеров ULVWF, гиперадгезивных к тромбоцитам, с последующим самопроизвольным образованием микротромбов в микроциркуляции, фрагментации эритроцитов, проецирующихся на тромбы, и ишемическому повреждению органов. Беременность является признанным триггером развития ТТП у взрослых женщин с генетическим дефицитом ADAMTS13

## Гемолитико-уремический синдром (ГУС)



ГУС может быть вызван различными механизмами повреждения эндотелиальных клеток, приводящими к общему активированному протромботическому фенотипу этих клеток. Наиболее частыми формами ГУС являются ГУС, продуцирующие Шига-токсин, *E coli*-ассоциированный ГУС (STEC-ГУС; возникает в результате эндотелиального повреждения, вызванного шига-подобным токсином), и вторичный ГУС, связанный со злокачественными новообразованиями, лекарственными препаратами, аутоиммунное заболевание или инфекция.

Комплемент-опосредованный атипичный ГУС (аHUS) связан с нарушением регуляции альтернативного пути. C3, ключевой фермент альтернативного пути, находится в состоянии постоянной активации. Три основных ингибитора жестко контролируют этот фермент. Гиперактивация альтернативной C3-конвертазы может быть результатом мутаций в генах. Неконтролируемая активация конвертазы C3 приводит к образованию конвертазы C5 и расщеплению C5 на C5a и C5b. Это инициирует образование на поверхности эндотелиальной клетки мембраноатакующего комплекса (MAC), цитотоксической мультипротеиновой структуры. Индуцированное комплементом повреждение и активация эндотелиальных клеток способствуют образованию тромбов и процессу TMA.

Возникновению TMA во время беременности может способствовать особый фенотип "тяжелого эндотелия", возникающий в результате характерного для беременности антиангиогенного состояния: относительного дисбаланса между ангиогенным фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), фактором роста плаценты (PlGF) и антиангиогенной растворимой fms-подобной тирозинкиназой-1 (sFlt1).

# Случай 1

У 38-летней женщины была первая беременность, которая закончилась на 24 неделе беременности внутриутробной гибелью плода, связанной с тяжелой задержкой внутриутробного роста и ишемическими изменениями в плаценте. В то время анализы крови не проводились. Во время второй беременности она эмпирически получала низкие дозы аспирина и низкомолекулярный гепарин для профилактики. Общий анализ крови в начале беременности был в норме. Ее направили на 34 неделе беременности из-за участвовавших мигреней с нарушением зрения, тяжелой летаргии и депрессии. Лабораторные тесты показали самое низкое количество тромбоцитов ( $71 \times 10^9/\text{л}$ ), повышенный уровень ЛДГ, шистоциты на пленке крови и нормальный уровень креатинина в сыворотке. ADAMTS13 не был обнаружен ( $<5 \text{ ME / дл}$ ), но антител к ADAMTS13 обнаружено не было. Был диагностирован наследственный ТТП. Пациентке было произведено 2 обмена плазмы, родоразрешение путем кесарева сечения без переливания тромбоцитов. После родов был проведен дополнительный обмен плазмы, а затем ей были сделаны инфузии плазмы. Гистология плаценты не выявила ишемических изменений. Во время третьей беременности она получала профилактику низкими дозами аспирина и низкомолекулярного гепарина и инфузии плазмы на протяжении всей беременности с увеличением объема инфузий со второго триместра и частоты (два раза в неделю) с третьего триместра. Она родила здорового ребенка путем кесарева сечения на 35 неделе беременности.

<https://ashpublications.org/blood/article/136/19/2103/463322/Management-of-thrombotic-microangiopathy-in>

# Случай 2

34-летняя женщина родила здорового младенца мужского пола на 38 неделе беременности, ее вторая беременность протекала без осложнений. Через 5 дней ее выписали домой. Через три недели после родов ее направили по поводу астении. При поступлении ее артериальное давление составляло 158/92 мм рт. ст. Физикальное обследование ничем не примечательно. Лабораторные анализы показали: креатинин сыворотки крови - 635 мкмоль / л; количество тромбоцитов -  $110 \times 10^9 / л$ ; гемоглобин - 10 г / дл; уровень ЛДГ - 2,5 верхней границы нормы; и неопределяемый гаптоглобин. Протеинурия составила 2 г / л. В мазке крови были обнаружены шистоциты. Пациентке был начат обмен плазмы, который не повлиял на уровень креатинина в сыворотке крови или количество тромбоцитов. Дальнейшее обследование показало нормальную концентрацию C3, C4 и общего гемолитического компонента в 50%. Активность ADAMTS13 была снижена на 39%, но обнаруживалась. Тесты на антинуклеарные, антинативные ДНК, антикардиолипиновые и анти-b2GPI антитела, а также на волчаночный антикоагулянт дали отрицательный результат. Диагноз aHUS был поставлен путем исключения. Через пять дней после поступления был прекращен обмен плазмы и начато лечение анти-C5 (экулизумаб). Количество тромбоцитов быстро нормализовалось, а функция почек постепенно восстановилась. Три месяца спустя генетические тесты выявили вероятный патогенный вариант в гене фактора компонента H (с.773 C>T; p.Pro258Leu). Лечение анти-C5 было прекращено через 9 месяцев лечения. Рецидива АНУ не произошло. У пациентки было 2 последующие беременности без осложнений.

<https://ashpublications.org/blood/article/136/19/2103/463322/Management-of-thrombotic-microangiopathy-in>

# Преэклампсия

- Гипертензия
- Протеинурия

при отсутствии протеинурии, впервые возникшая артериальная гипертензия с новым появлением любого из следующих симптомов:

- Тромбоцитопения (количество тромбоцитов  $< 100 \times 10^9/\text{л}$ )
- Нарушение функции печени (повышение концентрации печеночных трансаминаз в сыворотке крови в два раза выше нормы)
- Почечная недостаточность (сывороточный креатинин  $> 1,1$  мг / дЛ или удвоение сывороточного креатинина у пациента без других заболеваний почек)
- Отек легких
- Впервые возникшая головная боль, не поддающаяся лечению и не связанная с другими диагнозами

# HELLP

- Hemolysis, Elevated Liver enzymes, and Low Platelet count.
- 1% всех беременностей
- Уровень смертности женщин с синдромом HELLP составляет от 0 до 24%, при этом уровень перинатальной смертности достигает 37%.
- Материнская смерть наступает из-за диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), отслойки плаценты, послеродового кровотечения или острой почечной недостаточности.
- Неблагоприятный перинатальный прогноз обусловлен отслойкой плаценты, внутриутробной гипоксией, асфиксией, недоношенностью и низким весом при рождении.
- Беременность (70%) и ранний послеродовый период!
- 15-20 % без предшествующей гипертензии и протеинурии

Обследована: Биохимический анализ крови при поступлении: глюкоза – 2,9ммоль/л; общий белок – 55г/л; альбумин – 33г/л; билирубин общий – 11,5ммоль/л; билирубин прямой – 2,6ммоль/л; мочевины – 5,7ммоль/ммоль/л; креатинин – 98ммоль/л; калий – 4,06ммоль/л; натрий – 138ммоль/л; АСТ – 72,0Е/л; АЛТ – 55,0Е/л; ЩФ – 88,8Е/л; ГГТ – 22,3Е/л; α-амилаза – 45Е/л; общий холестерин – 4,9ммоль/л; лактат – 0,3ммоль/л.

Клинический анализ крови при поступлении: Л. – 9,0; Нb – 109г/л; Эр. – 3,78; гематокрит венозный – 34; средний объем эритроцитов – 89,6фл; среднее содержание гемоглобина в эритроците – 28,8пг; средняя концентрация гемоглобина в эритроците – 322г/л; процент распределения эритроцитов по размеру – 15,1%; ширина гистограммы эритроцитов – 51,5фл; тромбоциты – 113; средний объем тромбоцита – 9,4фл; ширина объемного распределения тромбоцитов – 16,6; тромбоцитокрит – 0,106%; СОЭ – 25мм/ч. Лейкоформула: палочкоядерные нейтрофилы – 4%; сегментоядерные нейтрофилы – 79%; эозинофилы – 3%; моноциты – 4%; лимфоциты – 10%.

<дата/время>

<нижний колонтитул>

16

<https://www.kinship.ru/ru/ru/IDK500045/>

Центр

# Факторы риска

- Факторы риска HELLP включают в себя историю преэклампсии или HELLP во время предыдущих беременностей; семейный анамнез HELLP или преэклампсии: риск развития повторного HELLP синдрома при последующих беременностях составляет от 19% до 27%
- Аутоиммунные заболевания;
- Многоплодность, которая составляет более 50% случаев HELLP;
- Генетические факторы риска;
- Диабет;
- Ожирение;
- Инфекция SARS-CoV-2 во время беременности.

# Генетические факторы риска

- Что касается синдрома HELLP, было проведено несколько генетических исследований, и в целом было признано, что из-за общих молекулярных путей большинство генов, связанных с PE, также могут вносить вклад в этиологию HELLP.
- Сложность исследований, так как ормальная функция плаценты и регуляция кровяного давления включают тонкую регуляцию сотен генов.
- Крупные родословные, содержащие PE / HELLP, встречаются редко, что в целом затрудняет картирование областей генома с помощью классических генетических подходов.
- Полноэкзомное секвенирование (WES) было проведено в семейных и единичных случаях ПЭ, что позволило предложить некоторые возможные новые гены и варианты последовательностей, связанные с фенотипом
- Мы идентифицировали 110 вариантов (87 различных) в 67 генах, связанных с несколькими биологическими процессами, такими как ангиогенез / свертывание крови / регуляция кровяного давления, клеточная дифференцировка / коммуникация / адгезия, клеточный цикл и регуляция транскрипции генов, биология внеклеточного матрикса, липидный обмен и иммунологический ответ. Пять вариантов последовательностей были особенно радикальными, поскольку они генерировали преждевременные стоп-кодоны в генах, играющих важную роль в физиологии плаценты (например, *STOX1*, *PDGFD*, *IGF2*, *MMP1* и *DNAH11*). Шесть вариантов (ERAP1-p.Ile915Thr, ERAP2-p.Leu837Ser, COMT-p.His192Gln, CSAD-p.Pro418Ser, CDH1-p.Ala298Thr и CCR2-p.Met249Lys) привели к потенциальной дестабилизации структуры белка, поскольку они имели значительные изменения, связанные с энергией и взаимодействием остатков. Мы выявили по крайней мере две мутации у 57% пациентов, что свидетельствует в пользу полигенного происхождения синдрома HELLP.
- <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2210778920301197>

# Развитие синдрома

- считается, что это системное воспалительное заболевание, опосредуемое каскадом комплемента и усилению воспаления печени у пациенток с синдромом HELLP.
- Ишемически-реперфузионное повреждение запускает системный воспалительный процесс при синдроме HELLP.
- Спиральные артерии, которые не поддаются ремоделированию из-за неадекватной инвазии трофобласта или дефектного эндотелиального апоптоза, приводят к ишемии плаценты. Это вызывает активацию эндотелия, которая сопровождается повышенным высвобождением антиангиогенных факторов, что приводит к мультиорганному повреждению микрососудов.
- Воспалительный компонент включает повышенное количество лейкоцитов и провоспалительных цитокинов при снижении уровня противовоспалительных цитокинов.
- Активируется каскад свертывания крови, спазм сосудов, агрегацию тромбоцитов и дальнейшее повреждение эндотелия.
- Это приводит к накоплению тромбоцитов и, следовательно, к тромбоцитопении.
- Эритроциты разрушаются при прохождении по этим богатым тромбоцитами и фибрином капиллярам, вызывая микроангиопатическую гемолитическую анемию.
- Многоорганное повреждение микрососудов и некроз печени приводят к развитию синдрома HELLP.

# СИМПТОМЫ

- боли в правом верхнем квадранте живота или боли в эпигастрии, возникающие в результате растяжения печени
- тошнота, рвота
- генерализованные отеки
- недомогание, головная боль
- изменения зрения
- желтуха

# Анализы

- Общий анализ крови
- Мазок крови
- Функциональные тесты печени: аспартатаминотрансфераза (AST), аланинаминотрансфераза (ALT), билирубин
- Креатинин

Если показатели функциональных тестов печени повышены, проведите анализы на

- Гаптоглобин
- лактатдегидрогеназу (LDH)
- свертываемость крови, включая фибриноген, протромбин (PT) и активированное частичное тромбопластиновое время (PTT)

# Триада лабораторных показателей

- Эксперты различаются диагностическими критериями; однако Американский колледж акушерства и гинекологии (ACOG) утверждает, что для постановки диагноза необходимо наличие двух из трех из следующих показателей: уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), превышающий или равный 600 МЕ/л; ферменты печени АСТ и АЛТ более чем в два раза превышают верхнюю границу нормы; и количество тромбоцитов менее 100 000 клеток/мкл.
- Гемолиз также может быть подтвержден наличием фрагментированных эритроцитов (т.е. шистоцитов) в мазке периферической крови и выявлением повышенного уровня билирубина или низкого уровня гаптоглобина в анализе крови.
  - Периферический мазок с шистоцитами
  - Сывороточный билирубин > 1,2 мг / дл
  - Низкий уровень сывороточного гаптоглобина (<25 мг / дл) или ЛДГ > в два раза выше нормы.
  - Тяжелая анемия с уровнем гемоглобина <8-10 г / дл в зависимости от стадии беременности, не связанная с кровопотерей.
- HELLP можно классифицировать в зависимости от тяжести низкого количества тромбоцитов. Синдром HELLP класса I (т. е. количество тромбоцитов ниже 50 000/мкл) является наиболее тяжелым, с более высоким уровнем заболеваемости и смертности, чем синдром II класса (т. е. количество тромбоцитов от 50 000 до 100 000/мкл) и класса III (т. е. количество тромбоцитов в от 100 000 до 150 000/мкл) HELLP-синдромы.

# Все осложнения

## Осложнения у матери включают:

- Эклампсия
- Отслойка плаценты
- Кесарево сечение
- ДВС-синдром
- Рецидивирующий тромбоз
- Разрыв печени / гематома
- Молниеносная печеночная недостаточность
- Инфаркт головного мозга
- Кровоизлияние в мозг
- Отек легких / головного мозга
- Сердечно-сосудистая нестабильность
- Острое повреждение почек
- Инфекция / сепсис
- отслойка сетчатки
- тяжелое перипартальное кровотечение
- Материнская смертность

## Осложнения у плода включают:

- Перинатальная смерть
- Ограничение внутриутробного развития (IUGR)
- Преждевременные роды
- Неонатальная тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения
- Респираторный дистресс-синдром

# Дифференциальный диагноз

- Преэклампсия с ДВС-синдромом: Обычно у пациенток в 3 триместре наблюдается синдром, сходный с HELLP. Преэклампсия с ДВС-синдромом включает факторы свертывания крови и вызывает повышение ПТГ и РТТ, в отличие от синдрома HELLP. У пациентов будут гипертензия и протеинурия, аналогичные пациентам с синдромом HELLP.
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП): у пациентов в основном наблюдается в первом триместре беременности, в отличие от пациентов с синдромом HELLP. У них характерная пентада: лихорадка, измененный психический статус, острое повреждение почек / гематурия, гемолитическая анемия и тромбоцитопения. Факторы свертывания крови не затронуты (PT / PTT в норме). Пациенты обычно нормотензивны без протеинурии. Уровень ADAMTS-13 низкий при повышенных мультимерах VWF.
- Гемолитико-уремический синдром, связанный с беременностью (ГУС), вызывается вторично по отношению к врожденному синдрому, приводящему к активации комплемента, в отличие от традиционного ГУС, связанного с E.coli 0157: H7. У них картина, подобная ТТП, но без лихорадки или AMS. Уровень ADAMTS 13 не снижен. У них повышены мультимеры VWF.
- Обострение системной красной волчанки: у них могут быть тромбоцитопения и гемолитическая анемия. Функциональные тесты печени в норме, желтуха при волчанке отсутствует. Артериальная гипертензия и протеинурия могут присутствовать подобно синдрому HELLP. У них есть другие типичные признаки волчаночноподобной скуловой сыпи, плеврита, артрита и перикардального выпота.
- Антифосфолипидный синдром (APS): У них может быть гемолиз и тромбоцитопения. Функциональные тесты печени в норме. У них могут быть гипертензия и протеинурия, как у пациентов с синдромом HELLP. Доминирующими признаками APS являются рецидивирующий артериальный / венозный тромбоз и повторные самопроизвольные аборты на сроке беременности менее 10 недель или гибель плода. Для диагностики необходимы повышенный уровень волчаночного антикоагулянта, антикардиолипидных антител и бета2-гликопротеиновых антител.



01 апр 518  
Check up. Лабораторная диагностика АФС

# Дифференциальный диагноз

- Острое ожирение печени при беременности (AFL): оно присутствует в третьем триместре, аналогично пациентам с синдромом HELLP. У этих пациентов в основном обструктивный характер поражения печени. Уровень прямого билирубина повышен, в отличие от пациентов с синдромом HELLP. У этих пациентов повышен уровень аммиака. Гипогликемия присутствует, в отличие от синдрома HELLP.
- Другое: При проведении дифференциальной диагностики следует учитывать молниеносный вирусный гепатит. Соответствующее тестирование и сбор анамнеза позволят установить диагноз.
- Чрезмерная рвота беременных (*hyperemesis gravidarum*) - определяется как постоянная и обильная рвота, начинающаяся до конца 22-й недели беременности, и при отсутствии реакции на диетические изменения или противорвотные средства определяется как чрезмерная.
- Холестаз беременных - зуд обычно возникает на сроке от 32 до 34 недель беременности, но это состояние может проявиться и в первом триместре. Диагноз подтверждается анализом крови, демонстрирующим повышенную концентрацию желчных кислот в сыворотке. У большинства женщин также повышен уровень сывороточной аминотрансферазы и примерно у 10% повышена концентрация билирубина.
- Инфаркт и разрыв печени

Заболевания печени, характерные только для беременности, необходимо отличать от первых проявлений хронического заболевания печени (например, первичного билиарного холангита) и острых заболеваний печени, сопутствующих беременности, но не специфичных для нее (например, острого гепатита С).<sup>5</sup>

Кроме того, беременность связана с физиологическими изменениями, имитирующими заболевание печени. Гиперэстрогенное состояние может привести к паутинной ангиоме и ладонной эритеме, которые обычно ассоциируются с циррозом. Гемодинамические изменения, связанные с беременностью (увеличение объема плазмы и сердечного выброса, снижение системного и межпозвоночного сосудистого сопротивления и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы), могут представлять или усугублять проявления портальной гипертензии.

При нормальной беременности уровень альбумина постепенно снижается с каждым триместром из-за гемодилюции и повышения щелочной фосфатазы, преимущественно в третьем триместре из-за вклада плаценты. Уровень сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ) снижается в третьем триместре, но уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) остается неизменным.<sup>2</sup>

уровень гамма-глутамилтранспептидазы снижается на 25%.

Общая концентрация желчных кислот в сыворотке крови повышается после приема пищи.

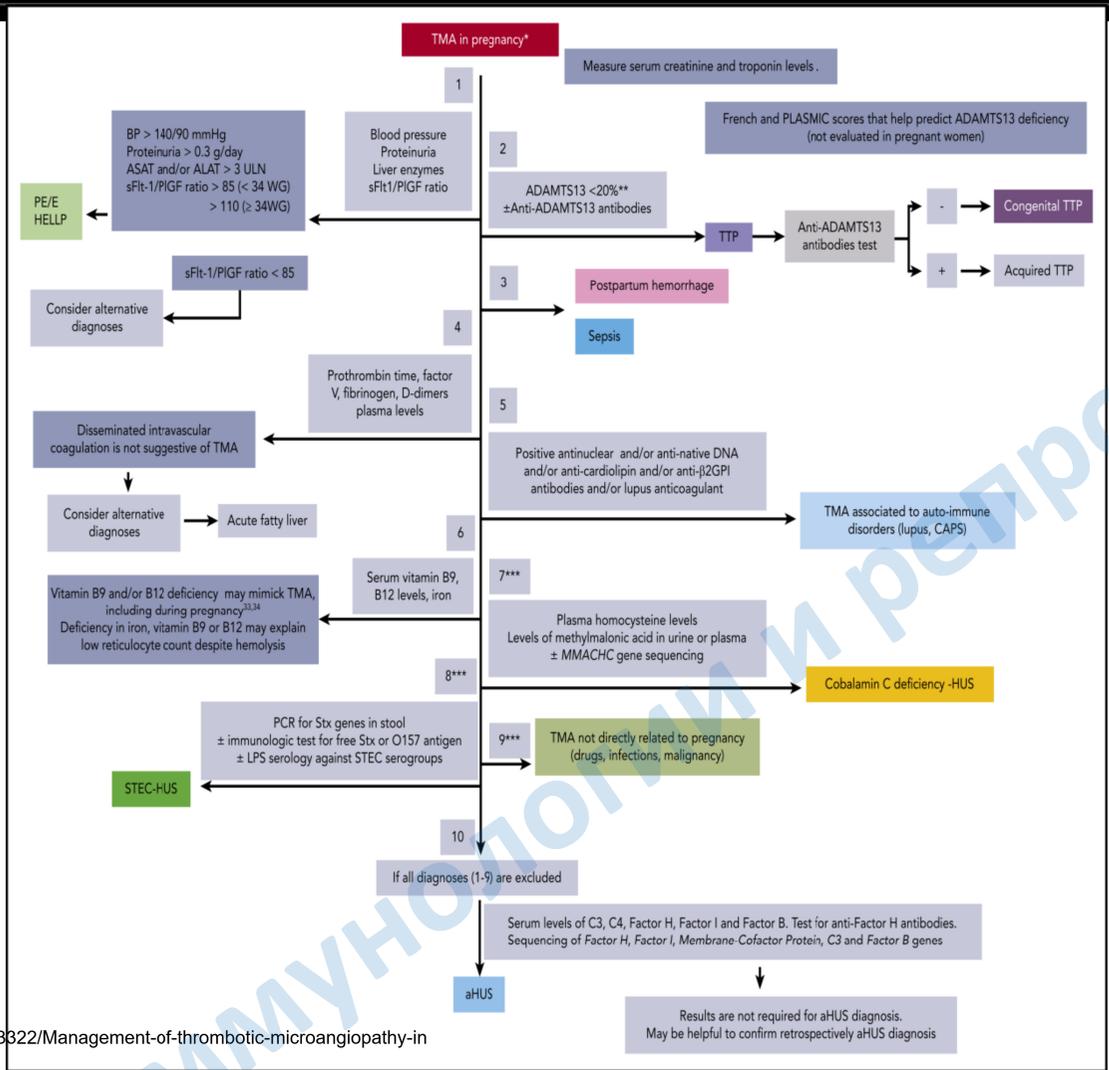
Наконец, хотя беременность является прокоагулянтным состоянием и повышаются специфические факторы свертывания крови и фибриноген, протромбиновое время и частичное тромбопластиновое время остаются в норме. Таким образом, повышенные уровни АСТ, АЛТ, общего билирубина и международного нормализованного соотношения во время беременности требуют обследования на наличие *de novo* или ранее нераспознанного заболевания печени.

# Острый жировой гепатоз

- от 1 на 1000 до 1 на 35 000 беременностей.
- Материнские характеристики, наиболее часто ассоциируемые с АФЛП, включают первую беременность, многоплодную беременность, плод мужского пола и низкий индекс массы тела
- Ассоциация AFLP с преэклампсией и HELLP может отражать риск, связанный с дефицитом длинноцепочечных жирных кислот (LCHAD) у гетерозиготных матерей с LCHAD гомозиготных плодов, где тяжелая преэклампсия и HELLP могут повышать субстраты окисления жирных кислот выше уже повышенных уровней у беременных женщин без преэклампсии и HELLP.
- Клинический спектр АФЛП варьируется от легкого заболевания с минимальными биохимическими отклонениями без клинически выраженного заболевания<sup>172</sup> для наиболее тяжелой формы характерна быстро прогрессирующая печеночная недостаточность, сопровождающаяся полиорганной недостаточностью. Чаще всего возникают в третьем триместре, но АФЛП диагностируется уже на 23 неделе беременности, и от 5% до 25% случаев диагностируется послеродово.
- АЛТ 2-15 X
- Гипербилирубинемия
- Лейкоцитоз
- Гипогликемия
- Выраженная гиперурикемия
- Повышенный МНО
- ДВС-синдром
- Острое повреждение почек

# Инфаркт печени

- Цель: Инфаркт печени — редкое осложнение беременности, чаще всего связанное с гемолизом, повышением активности печеночных ферментов и синдромом низкого уровня тромбоцитов. Целью этого обзора является выявление факторов риска, представление признаков и симптомов, определение методов диагностики и определение лучших практик ведения на основе опубликованных обзоров случаев.
- Источники данных: в базах данных PubMed и MEDLINE (Ovid) проводился поиск упоминаний об инфаркте печени во время беременности или в послеродовом периоде с момента создания базы данных до даты исследования 18 декабря 2023 года. Ключевые слова включали «инфаркт печени» или «инфаркт печени» и «беременность» или «акушерство».
- Результаты: Всего было включено 38 цитат, документирующих 50 беременностей, опубликованных в период с 1979 по 2023 год. Из них у 34% в анамнезе была гипертоническая болезнь, у 26% - антифосфолипидный синдром и у 22% - тромбы в анамнезе. Из тех, у кого ранее не было диагноза антифосфолипидного синдрома, 24% дали положительный результат во время госпитализации. У большинства пациентов наблюдались боли в эпигастрии или правом подреберье (78%), а у 32% и 16% отмечалось сильное или умеренное артериальное давление соответственно. У шестидесяти четырех процентов пациентов наблюдался трансаминит. Сорок шесть процентов пациенток родили преждевременно, а 32% беременностей закончились внутриутробной гибелью плода, абортom или ранним прерыванием беременности ради блага матери. Компьютерная томография была использована для подтверждения диагноза инфаркта печени в 58% случаев, магнитно-резонансная томография - в 14% и УЗИ - в 6%. В случаях, описывающих лечение, лечение всегда было мультимодальным, включая антигипертензивные препараты (18%), терапевтические антикоагулянты (45%), переливание продуктов крови (36%), плазмообмен или внутривенное введение иммуноглобулина (20%) и стероиды (39%). Перевод в отделение реанимации потребовался в 20% случаев.
- Заключение: Инфаркт печени следует предполагать во всех случаях гемолиза, повышенного уровня печеночных ферментов и синдрома низкого уровня тромбоцитов, но особенно у пациентов с антифосфолипидным синдромом в анамнезе, у которых наблюдаются боли в эпигастрии или правом подреберье. Диагноз обычно можно подтвердить только с помощью компьютерной томографии, и лечение должно быть незамедлительным с помощью поддерживающей терапии, терапевтической антикоагулянтной терапии и стероидов.
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38621440/>



<https://ashpublications.org/blood/article/136/19/2103/463322/Management-of-thrombotic-microangiopathy-in>

<дата/время>

<НИЖНИЙ КОЛОНИТУЛ>

Спасибо за внимание!



Центр иммунологии и репродукции