

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



**МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ
АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ
ПОРАЖЕНИЯХ ПЕЧЕНИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ
И ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ**
(инструкция по применению)

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»

АВТОРЫ: к.м.н., доцент Т.Н. Захаренкова, Я.И. Бик-Мухаметова

Гомель, 2022

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложен метод определения вероятности развития акушерских и перинатальных осложнений при поражениях печени во время беременности, родов и послеродовом периоде (O26.6): синдром дыхательного расстройства у новорожденного (P22.0), преждевременные роды (O60) и роды, осложнившиеся выходом мекония в амниотическую жидкость (O68.1). Метод может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на оказание медицинской помощи женщинам с поражениями печени во время беременности, родов и послеродовом периоде.

Настоящая инструкция предназначена для врачей-акушеров-гинекологов и врачей-неонатологов организаций здравоохранения I-IV технологического уровня оказания акушерско-гинекологической и перинатальной помощи.

1. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Поражения печени во время беременности, родов и послеродовом периоде (O26.6) у женщин с одноплодной беременностью.

2. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

1. Многоплодная беременность (O30);
2. Тяжелая преэклампсия (O14.1);
3. Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках (K72).

3. ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Оснащение клинико-диагностической лаборатории организаций здравоохранения I-IV технологического уровня оказания акушерско-гинекологической и перинатальной помощи.

1. Биохимический анализатор крови;
2. Анализатор иммуноферментный автоматический;
3. Мультифункциональный микропланшетный спектрофотометр;
4. Набор реагентов для определения концентрации сывороточных маркеров: свободная бета-субъединица хорионического гонадотропина (ХГЧ); ассоциированный с беременностью плазменный белок А (РАРР-А); плацентарный инсулиноподобный фактор роста (PIGF).
5. Набор реагентов для определения общего белка в сыворотке крови (биуретовый метод);
6. Набор реагентов для определения креатинина в биологических жидкостях;
7. Набор реагентов для определения активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови;
8. Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации эстрадиола в сыворотке крови;
9. Набор реагентов для иммуноферментного определения концентрации прогестерона в сыворотке крови
10. Набор для определения реактивных соединений тиобарбитуровой кислоты;
11. Противосудорожные ЛС: диазепам 5 мг/мл 2 мл.

4. ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА С УКАЗАНИЕМ ЭТАПОВ

I этап – Проведение биохимического пренатального скрининга первого триместра беременности

Проводится согласно инструкции по применению «Метод комбинированного пренатального скрининга на ранних сроках беременности для диагностики врожденных пороков развития и хромосомных болезней плода и прогнозирования поздних метаболических и сосудистых осложнений беременности» №201-1213 от 06.03.2014.

При последующем развитии поражений печени во время беременности, родов и послеродового периода уровни ассоциированного с беременностью плазменного белка А (РАРР-А) $\leq 0,83$ МоМ и свободной бета-субъединицы хорионического гонадотропина (ХГЧ) $\leq 0,51$ МоМ являются предикторами преждевременных родов, а уровень плацентарного инсулиноподобного фактора роста (PlGF) $\leq 0,60$ МоМ – выхода мекония в амниотическую жидкость.

II этап – Количественное определение в сыворотке крови беременных женщин биохимических и гормональных маркеров, метаболических продуктов оксидативного стресса

1. При появлении клинических (зуд кожи, диспепсические расстройства, бессонница, связанная с кожным зудом, общая слабость) и/или лабораторных критериев поражений печени во время беременности и родов наблюдение беременных женщин проводится согласно постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.02.2018 № 17 (Об утверждении клинического протокола «Медицинское

наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии»).

Концентрация креатинина в сыворотке крови ≤ 71 мкмоль/л является предиктором выхода мекония в амниотическую жидкость, активность щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови > 499 Ед/л – преждевременных родов, уровень общего белка сыворотки крови (биуретовый метод в соответствии с инструкцией производителя) ≤ 76 г/л – синдрома дыхательного расстройства у новорожденного.

2. Определение уровня эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови пациентов с поражениями печени во время беременности и родов методом конкурентного иммуноферментного анализа.

Концентрацию эстрадиола и прогестерона определяют согласно инструкции производителя тест-системы. Концентрация эстрадиола $> 27,9$ нмоль/л является предиктором выхода мекония в амниотическую жидкость. Концентрация прогестерона ≤ 1743 нмоль/л – предиктор синдрома дыхательного расстройства у новорожденного.

3. Определение концентрации реактивных соединений тиобарбитуровой кислоты (TBARS) в сыворотке крови ферментативным методом на мультифункциональном микропланшетном спектрофотометре: концентрация TBARS $> 17,32$ мкмоль/л в сыворотке крови беременных женщин с поражениями печени во время беременности и родов является предиктором синдрома дыхательного расстройства у новорожденного.

III этап – Оценка значимых предикторов и определение вероятности развития акушерских и перинатальных осложнений при поражениях печени во время беременности, родов и послеродовом периоде

В зависимости от особенностей соматического анамнеза, наличия поражений печени во время беременности, родов и послеродовом периоде в анамнезе, уровня показателей биохимического пренатального скрининга, биохимического анализа крови, половых гормонов, реактивных соединений тиобарбитуровой кислоты и срока родоразрешения, для каждого осложнения рассчитывается прогностический коэффициент.

Таблица 1. – Прогностическая значимость анамнестических, биохимических и гормональных предикторов акушерских и перинатальных осложнений при поражениях печени во время беременности, родов и послеродовом периоде

Акушерские и перинатальные осложнения	Показатель		Прогностический коэффициент
Преждевременные роды	Уровень PAPP-A	≤ 0,83 МоМ	0,393
		> 0,83 МоМ	0
	Уровень ХГЧ	≤ 0,51 МоМ	0,245
		> 0,51 МоМ	0
	Концентрация ЩФ в сыворотке крови	> 499 Ед/л	0,191
		≤ 499 Ед/л	0
Суммарный прогностический коэффициент > 0,393 свидетельствует о высокой вероятности преждевременных родов (чувствительность 100%, специфичность 97,1%)			
Выход мекония в амниотическую жидкость	Концентрация эстрадиола в сыворотке крови	> 27,9 нмоль/л	0,591
		≤ 27,9 нмоль/л	0
	Уровень PlGF	≤ 0,6 МоМ	0,317
		> 0,6 МоМ	0
	Наличие поражений печени во время беременности, родов и послеродовом периоде		

	в анамнезе		
	Концентрация креатинина	≤ 71 мкмоль/л	0,163
	в сыворотке крови	> 71 мкмоль/л	0
Суммарный диагностический коэффициент $> 0,415$ свидетельствует о высокой вероятности выхода мекония в амниотическую жидкость (чувствительность 100%, специфичность 97,9%)			
Синдром дыхательного расстройства у новорожденного	Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовый период (O10)		0,483
	Концентрация прогестерона в сыворотке крови	≤ 1743 нмоль/л	0,294
		> 1743 нмоль/л	0
	Концентрация общего белка в сыворотке крови	≤ 76 г/л	0,273
		> 76 г/л	0
	Концентрация TBARS в сыворотке крови	$> 17,32$ мкмоль/л	0,271
		$\leq 17,32$ мкмоль/л	0
	Срок родоразрешения	< 265 дней	0,223
≥ 265 дней		0	
Суммарный прогностический коэффициент $> 0,544$ свидетельствует о высокой вероятности развития синдрома дыхательного расстройства у новорожденного (чувствительность 85,7%, специфичность 91,1%)			

IV этап – Медицинская профилактика акушерских и перинатальных осложнений при поражениях печени во время беременности, родов и послеродовом периоде

Медицинская профилактика и лечение акушерских и перинатальных осложнений при поражениях печени во время беременности, родов и послеродовом периоде проводится согласно приложению 2 к постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.02.2018 № 17 (Об утверждении клинического протокола «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии»).

При выявлении высокой вероятности преждевременных родов у женщин с поражениями печени во время беременности (суммарный прогностический коэффициент $> 0,393$) проводится медицинская профилактика согласно группе риска по развитию фетоплацентарной недостаточности и невынашивания.

При выявлении высокой вероятности родов, осложнившихся выходом мекония в амниотическую жидкость (суммарный прогностический коэффициент $> 0,415$) проводится медицинская профилактика согласно группе риска по развитию фетоплацентарной недостаточности. При отсутствии необходимости в индукции родов и родостимуляции, роды вести через естественные родовые пути. В родах проводить профилактику неонатальной аспирации мекония (P24.0) (группа № 24.2).

При высокой вероятности синдрома дыхательного расстройства у новорожденного (суммарный прогностический коэффициент $> 0,544$): ограничить прием ЛС с потенциальным холестатическим эффектом; сбалансированное питание, богатое белком, кальцием, природными антиоксидантами и витамином К. При отсутствии других показаний со стороны женщины и плода, родоразрешение в сроке 265 дней и более через естественные родовые пути.

5. ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ МЕТОДА

Осложнений при применении данного метода не зарегистрировано. Ошибки могут отмечаться при нарушении технологии проведения используемых методов исследования.

Обоснование целесообразности практического использования метода определения вероятности развития акушерских и перинатальных осложнений при поражениях печени во время беременности, родов и послеродовом периоде

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВПХ) (O26.6) – одно из самых частых заболеваний, сопровождающихся поражением печени у беременных женщин [1,2]. Частота возникновения данного заболевания варьирует в широких пределах и имеет этнические и географические отличия (от 0,1-2 % в странах Европы и Северной Америки до 9,2-15,6 % в Скандинавских странах, Боливии и Чили) [3]. ВПХ имеет многофакторную этиологию и сложный малоизученный патогенез [4,5]. Основными клиническими симптомами заболевания являются: кожный зуд, диспепсические расстройства (снижение аппетита, тошнота, изжога), боль в животе, общая слабость и бессонница [5,6]. Также характерен ряд изменений биохимических показателей крови: повышение уровня желчных кислот (ЖК), аминотрансфераз, билирубина за счет прямой фракции, холестерина (ХС) [2,5]. ВПХ протекает доброкачественно для женщин и не имеет отдаленных последствий для здоровья матери [3,4]. В то же время, у этих женщин нередко наблюдается осложненное течение беременности, и ВПХ отрицательно влияет на здоровье плода и новорожденного. Среди материнских и перинатальных осложнений, возникающих на фоне ВПХ, выделяют преждевременные роды (ПР), мекониальное окрашивание околоплодных вод (МООВ), респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДС) [7]. Данные осложнения течения беременности и перинатального периода лежат в основе высокой перинатальной заболеваемости и фетоинfantильных потерь [8,9,10,11]. В патогенезе развития данных осложнений огромное значение несут патологические

изменения в работе плаценты, как основного провизорного органа, связывающего два различных организма в единую функциональную систему [12]. Одной из основных функций плацентарного комплекса является синтетическая. Нарушения этой функции нередко первичны, не имеют яркой клинической картины и не выявляются рутинными методами диагностики фетоплацентарной недостаточности [13]. Среди веществ, синтезируемых плацентой, выделяют: гормоны (хорионический гонадотропин (ХГЧ), плацентарный лактоген, пролактин, эстрогены, прогестерон, релаксин) и белки (ассоциированный с беременностью протеин А (РАРР-А), плацентарный фактор роста (PIGF), трофобластический β 1-гликопротеид) [12,13]. В пренатальной диагностике, определение уровней РАРР-А, ХГЧ и PIGF, входит в биохимический скрининг первого триместра беременности и позволяет диагностировать хромосомные (синдром Дауна, Патау, Эдвардса), генетические патологии (синдром Корнелии де Ланге) и врожденные аномалии развития (дефект нервной трубки) [14]. Также активно изучается роль плацентарных гормонов и белков, как возможных доклинических диагностических маркеров состояний, сопровождающихся нарушениями в работе фетоплацентарного комплекса: фетоплацентарная недостаточность, невынашивание и недонашивание, гипертензивные расстройства, ассоциированные с беременностью; внутриутробное инфицирование, ВПХ [15]. ХГЧ – белковый гормон плаценты, синтезируемый клетками трофобласта и по химической природе близкий к лютеотропному гормону гипофиза. В первом триместре беременности ХГЧ обеспечивает пролонгированное существование желтого тела яичника, синтезирующего половые гормоны, необходимые для поддержания беременности [16]. С 7-8 недели беременности функция синтеза основного объема половых стероидов переходит к трофобласту плаценты. Основным половым

гормоном беременности, обеспечивающим сам факт ее развития и пролонгирования, считают прогестерон. Прогестерон – стероидный гормон, обеспечивающий секреторную трансформацию и децидуализацию эндометрия и модифицирующий иммунный ответ материнского организма, тем самым способствуя полноценной имплантации плодного яйца. Прогестерон снижает активность гладкой мускулатуры матки, стимулирует изменение молочных желез, подготавливая их к лактации [17]. Еще одним стероидным гормоном, продуцируемым фетоплацентарным комплексом, является эстрадиол. Этот гормон отражает работу всей системы «мать-плацента-плод», так как синтезируется трофобластом из дигидроэпиандростерон сульфата, образующегося в печени плода (90%) и в организме матери. Основная роль эстрадиола заключается в стимуляции синтеза сосудорасширяющих простагландинов клетками эндометрия, что обеспечивает адекватное кровоснабжение фетоплацентарного комплекса [18]. PAPP-A относится к семейству металлопротеиназ (содержит молекулу цинка) и синтезируется фибробластами плаценты и децидуальной оболочки. PAPP-A повышает биологическую активность инсулиноподобного фактора роста, отщепляя белковые фрагменты, что обеспечивает рост и развитие плаценты, модулирует иммунный ответ материнского организма, инактивируя некоторые ферменты в крови (трипсин, эластазу, плазмин) [19]. PlGF - один из белков семейства факторов роста эндотелия сосудов, вырабатывается трофобластом и обладает выраженным ангиогенным потенциалом. Трансформация спиралевидных артериол, инициированная вторичной волной инвазии трофобласта, является основополагающим моментом адекватного и полноценного транспорта кислорода и питательных веществ от матери к плоду. При развитии первичной плацентарной дисфункции, ассоциированной с нарушением вторичной волны инвазии трофобласта,

отмечается резкий дисбаланс между ангиогенными и антиангиогенными факторами, в сторону уменьшения первых. Что в свою очередь запускает сложный патогенетический каскад в организме беременной женщины, характеризующийся активацией оксидативного стресса, системного воспалительного ответа и эндотелиальной дисфункцией [20]. Оксидативный стресс, как стереотипная патологическая реакция организма на повреждающие факторы, лежит в основе патогенеза большого числа заболеваний [21]. Основными звеньями оксидативного стресса является образование активных свободных радикалов, реализующих своё действие путем активации перекисного окисления липидов [21,22]. При этом развитие оксидативного стресса может быть ассоциировано, как с повышением уровней прооксидантов, так и снижением эффективности антиоксидантной защиты. На данном этапе развития науки, изучение роли оксидативного стресса в патогенезе акушерских и перинатальных осложнений получило широкое распространение, что, несомненно, вызывает интерес к продуктам перекисного окисления липидов, как возможным предикторам, обуславливающим тяжесть течения ВПХ. Но так как активные свободные радикалы являются весьма нестойкими, поэтому более целесообразно определять уровень не самих свободных радикалов, а метаболический результат их воздействия – тиобарбитурореактивные вещества (TBARS) [23].

Учитывая общую профилактическую направленность мировой медицины, с целью снижения заболеваемости, перинатальной смертности и уменьшения экономических затрат на диагностику и лечение акушерских и перинатальных осложнений у женщин с ВПХ, необходимо: четкое выделение значимых факторов риска, с целью формирования групп риска с последующим дифференцированным подходом к их обследованию и ведению, оптимизацией срока и метода родоразрешения.

Список использованных источников:

1. Полунина, Т. Е. Внутрипеченочный холестаза беременных / Т. Е. Полунина, Р. Х. Тазитдинов // Терапия. – 2020. – №1. – С. 85-95. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.1.85-95>.
2. Бик-Мухаметова, Я. И. Факторы риска внутрипеченочного холестаза беременных / Я. И. Бик-Мухаметова, Т. Н. Захаренкова // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 26-й итоговой науч. сессии Гом. гос. мед. ун-та Гомель, 3–4 ноября 2016 года. – 2017. – С. 85-88.
3. Успенская, Ю. Б. Клиника, диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза беременных / Ю. Б. Успенская, А. А. Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 4. – С. 96-101.
4. Good pregnancy outcome despite intrahepatic cholestasis. / K. Turunen [et al.] // Scand J Prim Health Care. – 2010. – Vol. 28, iss. 2. – P. 102-107.
5. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy / S. Ozkan [et al.] // World J Gastroenterol. – 2015. – Vol. 21, iss. 23. – P. 7134-7141.
6. Geenes, V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. / V. Geenes, C. Williamson // World Journal of Gastroenterology. – 2009. – № 15. – P. 2049-2066.
7. Role of macrophages in bile acid-induced inflammatory response of fetal lung during maternal cholestasis / E. Herraez [et al.] // Journal of Molecular Medicine. – 2014. – № 4. – P. 359-372.
8. Increased PR Interval in Fetuses of Patients with Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy / M. Rodríguez [et al.] // Fetal Diagn Ther. – 2016. – №4. – P. 298-302.

9. Laura, N. Bull Serum Bile Acids in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Not just a Diagnostic test / N. Laura, J. Vargas // *Hepatology*. – 2014. – № 4 (59). – P. 1220-1202.
10. Козлов, П.В. Внутрипеченочный холестаз беременных / П. В. Козлов, И. В. Самсонова // *РМЖ. Мать и дитя*. – 2019. – Т. 4, № 2. – С. 274-279.
11. Cui, D. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis / D. Cui [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res*. – 2017. – №9 (43). – P. 1411-1420.
12. Молекулярно-морфологические особенности формирования хронической плацентарной недостаточности, обусловленной разными типами сахарного диабета / Т. Г. Траль [и др] // *Сахарный диабет*. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 185-191.
13. Relative value of serum pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and GRACE score for a 1-year prognostication: A complement to calculation in patients with suspected acute coronary syndrome / M. Ojrzanowski [et al.] // *Advances in Clinical Experimental Medicine*. – 2018. – № 27. – P. 1573-1580.
14. Бик-Мухаметова, Я.И. Белок ассоциированный с беременностью-А (PAPP-A), как фактор риска развития внутрипеченочного холестаза беременных / Я.И. Бик-Мухаметова, Т.Н. Захаренкова // *Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гомель, 21-22 нояб. 2019 г. : в 5 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол. : А. Н. Лызигов [и др.]*. – Гомель : ГомГМУ, 2019. – Т. 1. – С. 144-146.
15. Сравнительный анализ морфофункционального состояния фетоплацентарного комплекса при сахарном диабете / О. Р. Григорян [и др] // *Проблемы Эндокринологии*. – 2020. – Т. 66, № 2. – С. 85-92.

16. Николаева, Ю. А. Значение маркерных сывороточных белков для прогноза патологии течения беременности и состояния новорожденного / Ю. А. Николаева, Т. К. Кащеева, В. С. Баранов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. 61, № 3. – С. 94-103.
17. Патогенетическое обоснование применения натурального прогестерона в акушерской практике / В. О. Бицадзе [и др] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – № 2. – С. 79-88.
18. Богуславская, Н. Ю. Особенности гормонов фетоплацентарного комплекса при перенесенной беременности / Н. Ю. Богуславская // Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 50-54.
19. Янакова, К.В. Сопоставление результатов трансвагинальной эхометрии шейки матки с уровнем биохимических маркеров при пренатальном скрининге I триместра по модулю FMF / К. В. Янакова // ПМ. – 2014. – Т. 79, № 3. – С. 168-172.
20. Соотношение ангиогенных и антиангиогенного факторов при преэклампсии / Н. Ю.Яковлева [и др] // Артериальная гипертензия. – 2016. – Т. 22, № 5. – 488-494.
21. Рыбакова, А. А. Оксидативный стресс и его роль в развитии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы / А. А. Рыбакова, Н. М. Платонова, Е. А. Трошина // Проблемы Эндокринологии. – 2019. – Т. 65, № 6. – С. 451-457.
22. Жук, Т.В. Ожирение, репродукция и оксидативный стресс / Т. В. Жук, С. Д. Яворская, В. В. Востриков // Ожирение и метаболизм. – 2017. – Т. 14, №4. – С. 16-22.
23. Impact of oxidative stress on treatment outcomes in adult patients with sepsis / H. Sheng-Yuan [et al.] // Medicine. – 2020. – Vol. 99, iss. 26. – P. e20872.