

**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  $\leq 71$  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)  $\leq 76$  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  $\leq 1743$  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	$\leq 0,83$ МоМ	0,393
		$> 0,83$ МоМ	0
	Уровень ХГЧ	$\leq 0,51$ МоМ	0,245
		$> 0,51$ МоМ	0
	Концентрация ЩФ в сыворотке крови	$> 499$ Ед/л	0,191
		$\leq 499$ Ед/л	0
<b>Суммарный прогностический коэффициент <math>&gt; 0,393</math> свидетельствует о высокой вероятности преждевременных родов (чувствительность 100%, специфичность 97,1%)</b>			
Выход мекония в амниотическую жидкость	Концентрация эстрадиола в сыворотке крови	$> 27,9$ нмоль/л	0,591
		$\leq 27,9$ нмоль/л	0
	Уровень PIGF	$\leq 0,6$ МоМ	0,317
		$> 0,6$ МоМ	0
	Наличие поражений печени во время беременности, родов и послеродовом периоде		

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

#### **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 холестаза 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  $\beta$ 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. Herraes [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. Лызиков [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.