

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
от «29» сентября 2016 года
Протокол №12

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ, СВЯЗАННЫЕ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ

1. Содержание:

Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9	2
Дата разработки протокола	2
Пользователи протокола	2
Категория пациентов	2
Шкала уровня доказательности	2
Определение	3
Классификация	3
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	6
Показания для госпитализации	28
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	28
Диагностика и лечение на стационарном уровне	29
Хирургическое лечение	35
Сокращение, используемые в протоколе	38
Список разработчиков протокола	40
Конфликта интересов	41
Список рецензентов	41
Список использованной литературы	41

2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
O21	Чрезмерная рвота беременных	—	—
O21.1	Чрезмерная или тяжёлая рвота беременных с нарушениями обмена веществ	—	—
O21.2	Поздняя рвота беременных	—	—
O26.6	Внутрипеченочный холестаз беременных	—	—
O26.6	Острая жировая дистрофия печени беременных	—	—
O14.2	HELLP-синдром	—	—
O80	Роды одноплодные, самопроизвольное родоразрешение	—	—
O82.0	Проведение элективного кесарева сечения. Повторное кесарево сечения БДУ	—	—
O82.1	Проведение срочного кесарева сечения	—	—
O82.2	Проведение кесарева сечения с гистерэктомией	—	—
O82.8	Другие одноплодные роды путем кесарева сечения	—	—
O82.9	Роды путем кесарева сечения неуточненного	—	—
O04	Медицинский аборт	—	—

3. Дата разработки протокола: 2016 год.

4. Пользователи протокола: ВОП, терапевты, гастроэнтерологи, акушеры-гинекологи, инфекционисты.

5. Категория пациентов: Беременные женщины.

6. Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение

экспертов.

7. Определение:

В данном протоколе рассматриваются следующие заболевания/состояния, связанные с беременностью:

- неукротимая рвота беременных;
- внутрипеченочный холестаз беременных;
- острая жировая дистрофия печени беременных;
- HELLP-синдром.

Неукротимая рвота беременных - связанная с беременностью патология, возникающая в первом триместре, и характеризующаяся тошнотой и рвотой тяжелой степени, приводящей к недостаточности питания, потере массы тела, дегидратации, электролитному дисбалансу, кетацидозу и часто – повышению активности трансаминаз.

Примечание*: Частота НРБ: 1-20 случаев на 1000 беременностей.

Внутрипеченочный холестаз беременных – доброкачественный холестаз неясной этиологии, возникающий во втором и третьем триместрах (чаще после 30 недели), очень редко в первом триместре и характеризующийся зудом, который ощущается на любых участках тела, но чаще на подошвах и ладонях, особенно в ночное время.

Примечание*: Частота ВХБ: 1случай на 2000-6000 беременностей.

Острая жировая дистрофия печени беременных – жизнеугрожающее для матери и плода осложнение, возникающее во второй половине беременности (чаще в третьем триместре), иногда - в послеродовом периоде, характеризующееся микровезикулярным стеатозом гепатоцитов вследствие нарушения метаболизма жирных кислот, и приводящее к острой печеночной недостаточности.

Примечание*: Частота ОЖДБП: 1случай на 10000-15000 беременностей.

HELLP-синдром – жизнеугрожающее для матери и плода осложнение, возникающее во втором-третьем триместрах беременности и в послеродовом периоде, характеризующееся гемолизом, повышением активности печеночных ферментов, уменьшением количества тромбоцитов, и приводящее к развитию острой печеночной недостаточности, полиорганной недостаточности, ДВС-синдрому, разрывам печени и гематомам различной локализации. Аббревиатура HELLP включает: Hemolysis (гемолиз), Elevated Liver enzymes (повышение активности печеночных ферментов), Low Plateles (уменьшение количества тромбоцитов).

Примечание*: Частота HELLP: 1-6 случаев на 1 000 беременных.

8. Классификация болезней печени, связанных с беременностью.

8.1 Классификация НРБ:

Симптомы	Легкая	Средняя	Тяжелая
Аппетит	умеренно снижен	выраженно снижен	отсутствует
Тошнота	умеренная	значительная	постоянная, мучительная

Саливация	умеренная	выраженная	густая вязкая
Частота рвоты (в сутки)	3-5 раз	6-10 раз	11-15 раз и чаще (до непрерывной)
Частота пульса	80-90	90-100	свыше 100
Систолическое АД	120-110 мм.рт.ст.	110-100 мм.рт.ст.	менее 100 мм. рт. ст.
Удержание пищи	в основном удерживают	частично удерживают	не удерживают
Снижение массы тела	1-3 кг (до 5% от исходной массы)	3-5 кг (1 кг в нед., 6- 10% от исходной массы)	более 5 кг (2-3 кг в нед., более 10% исходной массы)
Головокружение	редко	у 30-40% больных (выражено умеренно)	у 50-60% больных (выражено значительно)
Субфебрилитет	норма	наблюдается редко	у 35-80% больных
Желтушность склер и кожи	отсутствует	у 5-7% больных	у 20-30% больных
Гипербилирубинемия	отсутствует	21-40 мкмоль/л	выше 40 мкмоль/л
Сухость кожи	-/+	++	+++
Стул	норма	один раз в 2-3 дня	задержка стула
Диурез	900-800 мл	800-700 мл	менее 700 мл
Ацетонурия	отсутствует	периодически у 20- 50%	у 70-100%

Кроме того, для оценки тяжести рвоты беременных используется модифицированный индекс PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis/Nausea) [1,2]:

1 вопрос: как долго Вы чувствовали тошноту, неприятные ощущения или боль в желудке в течение последних 24 часов?

не было	1 час и меньше	2-3 часа	4-6 часов	более 6 часов
1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов

2 вопрос: были ли у Вас рвота к рвоте и сколько раз в течение последних 24 часов?

7 или более раз	5-6 раз (4)	3-4 раза (3)	1-2 раза (2)	не было
5 баллов	4 балла	3 балла	2 балла	1 балл

3 вопрос: сколько раз у Вас были позывы к рвоте или рвотные движения без срыгивания в течение последних 24 часов?

Не было	1-2 раза	3-4 раза	5-6 раз	7 раз или больше
---------	----------	----------	---------	------------------

1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов	времени
Сколько часов	Вы спали	за последние	24 часа?		

Назовите причины плохого сна

По шкале от 0 до 10, как бы вы оценили ваше самочувствие?

где 0 это наихудшее из возможных, а 10 – наилучшее.

Назовите причины плохого самочувствия

Оценка тошноты и рвоты во время беременности:

Степень	Баллы
Легкая тошнота/рвота	≤ 6 баллов
Умеренная	7-12 баллов
Выраженная	≥ 13 баллов

Факторами риска НРБ являются:

- НРБ в анамнезе;
- гипертиреоз;
- психические расстройства;
- СД;
- высокий ИМТ;
- плод женского пола;
- Нр-инфекция (требует дальнейшего изучения);

8.2. Классификация ВХБ: общепринятой классификации ВХБ не существует.

Факторами риска ВХБ являются:

- холестаз на фоне приема контрацептивов в анамнезе;
- семейный анамнез ВХБ;
- многоплодная беременность.

8.3 Классификация ОЖДПБ: общепринятой классификации ОЖДПБ не существует.

Факторами риска ОЖДПБ являются:

- анамнез ОЖДПБ при предшествующей беременности;
- анамнез нарушения окисления ЖК и синдрома Reye у детей;
- старший возраст;
- многоплодная беременность;
- презклампсия;
- плод мужского пола;
- низкий ИМТ;
- прием НПВП.

8.4 Классификация HELLP-синдрома: общепринятой классификации HELLP-синдрома не существует.

Факторами риска HELLP-синдрома являются:

- первородящие пациентки старшего возраста;
- наличие преэклампсии;
- многоплодная беременность;
- многоводие;
- семейный анамнез преэклампсии, сахарного диабета, артериальной гипертонии.

9. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

При беременности происходит ряд нормальных физиологических и биохимических изменений (Таблица 1), которые следует иметь ввиду при интерпретации результатов обследования.

Таблица 1. Анатомические, физиологические и биохимические изменения при нормальной беременности:

Повышение	Снижение	Без изменений
<ul style="list-style-type: none">• ОЦК, сердечный выброс;• ЩФ (за счет плацентарной функции);• Факторы свертывания;• 5' нуклеотидаза	<ul style="list-style-type: none">• Сократимость ЖП;• Hb;• Ht;• Мочевая кислота;• Альбумин;• Общий белок;• Антитромбин III	<ul style="list-style-type: none">• Объем и размеры печени;• Печеночный кровоток;• АЛТ, АСТ;• ГГТП;• Билирубин;• ПВ

2) Диагностический критерии представлены в Таблице 2:

Таблица 2. Диагностические критерии болезней печени, связанных с беременностью:

Нозология	Жалобы и анамнез	Физикальное обследование	Лабораторные исследования	Инструментальные исследования
НРБ	<ul style="list-style-type: none"> • тяжелая тошнота и рвота, возникающая в 1 триместре (чаще между 4-10 неделями), разрешается к 20 неделе; • похудение; • слюнотечение 	<ul style="list-style-type: none"> • признаки дегидратации, гиперсаливации, недостаточности питания, потери веса 	<ul style="list-style-type: none"> • изменение ФПП (в 67% случаев, чаще при более позднем дебюте, тяжелой кетонурии, нормализуются после регидратации) - ↑ трансаминаз, АСТ>АЛТ (2-5 ULN); • электролитные расстройства: - гипокалиемия; - гипонатриемия; - гипохлоремия; - гипомагниемия; • КОС: - метаболический ацидоз • кетонурия 	<ul style="list-style-type: none"> • УЗИ ОБП; • ЭКГ -признаки гипокалиемии: уплощение или инверсия зубца <i>T</i> и увеличение амплитуды зубца <i>U</i>; • ЭГДС.
ВХБ	<ul style="list-style-type: none"> • зуд, который ощущается на любых участках, чаще на подошвах и ладонях, особенно в ночное время 	<ul style="list-style-type: none"> • желтуха (в 17-75% случаев, чаще через 1-4 недели после возникновения зуда), на коже обнаруживаются экскориации (следы расчесов) 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ общий билирубин (чаще < 85 мкмоль/л); • ↑ ЩФ (до 4 норм и >, но это не показательно вследствие ее плацентарной продукции); • ↑ ГГТП (более показательно, но встречается < 30% чаще при наличии генетической предрасположенности); • ↑ АЛТ, АСТ > 40 МЕ/мл; • ↓ Альбумин; 	<ul style="list-style-type: none"> • УЗИ ОБП • МРХПГ; • ЭГДС.

			<ul style="list-style-type: none"> • ↑ МНО. 	
ОЖДПБ	<ul style="list-style-type: none"> • симптомы развиваются в течение нескольких дней или недель; • слабость; • отсутствие аппетита, тошнота и рвота (70%); • боль в правом верхнем квадранте и эпигастрии (50-80%); • полиурия и полидипсия. <p>У женщин с существующими заболеваниями печени и ЖКТ может быть атипичная симптоматика.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • АГ, отеки (наряду с протеинурией свидетельствуют о преэклампсии); • асцит; • желтуха; • кровотечения из верхнего отдела ЖКТ; • ФПН с ПЭ (60%); • ОПП (50%); • инфекции; • панкреатит. 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ АСТ, АЛТ (300-500 МЕ/л); • ↑ билирубина (обычно < 85 мкмоль/л, за счет прямой фракции); • гипогликемия (вследствие снижения глюконеогенеза на фоне поражения печени); • ↑ аммиака (вследствие нарушения процессов детоксикации в печени); • коагулопатия (признаки ДВС, в основном, за счет ↓ синтеза факторов свертывания): <ul style="list-style-type: none"> -↑ ПВ; -↓ фибриногена; -↓ антитромбина. • ↑ амилазы (вследствие панкреатита); • ↑ креатинина, мочевины, метаболический ацидоз (вследствие ОПП); • лейкоцитоз, нейтрофилия, ТЦП; • протеинурия 	<ul style="list-style-type: none"> • УЗИ ОБП - ↑ эхогенности печени в сравнении с корковым слоем почки (диагностическая значимость низкая ввиду микровезикулярного стеатоза), в ряде случаев асцит; • КТ ОБП - диффузное ↓ плотности печени, в ряде случаев асцит; • МРТ ОБП - ↓ интенсивности сигнала печени на T1- взвешенных изображениях, в ряде случаев асцит; • LBx - не выполняется и противопоказана из-за коагулопатии. Картинка микровезикулярного

				стеатоза с центрально расположенными ядрами гепатоцитов (аналогично синдрому Reye и вальпроат-индуцированному поражению печени).
--	--	--	--	--

Критерии Swansea

Шесть и более из перечисленных ниже признаков в отсутствие иной патологии:

- рвота;
- боль в животе;
- энцефалопатия;
- гипербилирубинемия (>14 мкмоль/л);
- гипогликемия (<4 ммоль/л);
- лейкоцитоз ($>11 \times 10^6$ /л);
- высокий уровень мочевой кислоты (>340 мкмоль/л);
- высокий уровень аммония (>42 МЕ/л);
- асцит или пониженная эхоплотность печени при УЗИ;
- высокий уровень аминотрансфераз (>42 МЕ/л);
- почечная недостаточность (уровень креатинина >150 мкмоль/л);
- коагулопатия (протромбиновое время >14 сек. или активированное частичное протромбиновое время >34 сек.);
- микровезикулярный стеатоз печени.

HELLP-синдром	• боль и дефанс в правом верхнем квадранте и	• желтуха (5%); • АГ (80%), генерализованные	• \downarrow Hb; • шистоциты, эхиноциты в мазке; • \uparrow непрямой фракции билирубина;	• УЗИ ОБП; • МРТ/КТ ОБП; • LBx:
----------------------	--	---	--	---------------------------------------

	<p>эпигастрии;</p> <ul style="list-style-type: none"> • рвота (иногда с кровью); • головная боль (30-60%); • нарушения зрения (17%) <p>Недомогание, гриппоподобные симптомы.</p>	<p>отеки (у большинства – преэклампсия);</p> <ul style="list-style-type: none"> • проявления ОПП, мультиорганной недостаточности; • ДВС (кровоизлияния в местах инъекций, кровотечения и т.д.); • подкапсульные гематомы и разрывы печени (клиника внутрибрюшного кровотечения и шок) кровоизлияния в ГМ, субдуральные гематомы (клиника ОНМК) 	<ul style="list-style-type: none"> • АСТ > 70 МЕ/л; • Тц < 100 000 / мм3; • ЛДГ > 600 МЕ/л; • нарушения коагуляции; • протеинурия (87%). 	<p>–необязательна;</p> <p>–фибриновые тромбы в синусоидах, геморрагии, некрозы.</p>
--	---	---	--	---

2) Диагностический алгоритм представлен в Таблице 3:

Таблица 3. Диагностический алгоритм болезней печени, связанных с беременностью в зависимости от ее сроков

До беременности	1 триместр	2 триместр	3 триместр	Послеродовый период
Предсуществующие	ХВГ, ПБЦ, ПСХ, АИГ, БВК, НАСГ, АСГ (в том числе ЦП в их исходе), синдром Бадда-Киари и другие сосудистые заболевания			
Острые, не связанные с беременностью	ОВГ, ЖКБ с клиническими проявлениями, лекарственно-индуцированный гепатит, острый алкогольный гепатит			
Связанные с беременностью	Неукротимая рвота беременных	--	--	--

	--	(Пре) эклампсия –HELLP	
	--	--	Острая жировая дистрофия печени беременных
--	--	Внутрипеченочный холестаз беременных	--

3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований, представлен в Таблице 4.

Таблица 4. Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Дифференциальный диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии диагноза
Неосложненная тошнота и рвота (в более чем 50% случаев, НРБ – в 0,5-1,5%)		<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты • БАК: АЛТ, АСТ, калий, натрий, хлор, магний, альбумин; • кетоны мочи. 	<ul style="list-style-type: none"> • рвота реже 5 раз в сутки; • отсутствие электролитно-метаболических нарушений; • отсутствие кетонов в моче; • отсутствие дегидратации, потери веса
ХГ, ЯБ	Наличие рвоты как общего симптома	<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+ тромбоциты; • кал на скрытую кровь; • ЭГДС; • консультация хирурга. 	<ul style="list-style-type: none"> • Наличие эндоскопического/морфологического изменения СОЖ и ДПК
Инфекционный гастроэнтерит		<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+ тромбоциты; • острофазовые показатели (СРБ); • копrogramма; • бактериологическое 	<ul style="list-style-type: none"> • острое начало; • признаки интоксикации; • диарейный синдром; • обнаружение патогенных микроорганизмов в кале.

		<p>исследование кала;</p> <ul style="list-style-type: none"> • консультация инфекциониста. 	
ВГ		<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+ тромбоциты; • маркеры ВГ: <ul style="list-style-type: none"> - Anti-HAV IgM ; - Anti-HEV Ig M ; - Anti-HCV; - HBsAg. • ПЦР HCV RNA (качественный); • ПЦР HBV DNA (качественный); • УЗИ ОБП 	<ul style="list-style-type: none"> • наличие маркеров и подтверждение репликации вирусов гепатита
Гипертиреоз		<ul style="list-style-type: none"> • тиреоидный статус: ТТГ, Т4 свободный, Анти-ТГ, Анти-ТТГ; • УЗИ щитовидной железы; • консультация эндокринолога 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ ТТГ; • ↑Антител к ТТГ; • ↑T4 свободного; • на УЗИ ЩЖ наличие гиперваскуляризации и повышения объема щитовидной железы
Диабетический кетоацидоз		<ul style="list-style-type: none"> • глюкоза крови/мочи; • HbA1C; • КОС; • анализ мочи на определение кетоновых тел; • консультация 	<ul style="list-style-type: none"> • наличие СД в анамнезе; • гипергликемия; • ↑ HbA1C; • глюкозурия; • кетонурия.

		эндокринолога.	
Мигрень		<ul style="list-style-type: none"> • ЭЭГ; • МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника; • УЗДГ сосудов шеи и головы; • консультация офтальмолога, невропатолога. 	<ul style="list-style-type: none"> • наличие характерной клинической картины (гемикрании) при отсутствии органической патологии
Панкреатит		<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; • БАК: панкреатическая амилаза, электролиты; • диастаза мочи; • эластаза кала; • копrogramма; • УЗИ ОБП; • МРТ ОБП. 	<ul style="list-style-type: none"> • болевой синдром; • стеаторея, креаторея; • на УЗИ/МРТ ОБП: увеличение поджелудочной железы, наличие кист, кальцинатов, ГПП более 2 см, гетерогенность паренхимы ПЖ, повышение эхогенности стенки протоков, неровность контуров.

Таблица 5. Дифференциальный диагноз ВХБ

Дифференциальный диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии диагноза
Дерматит	Наличие кожного зуда как общего симптома	<ul style="list-style-type: none">• БАК: АЛТ, АСТ;• ЩФ, ГГТП, общий билирубин;• МНО;• консультация дерматолога.	<ul style="list-style-type: none">• наличие кожного зуда, следов расчесов при отсутствии изменений ФПП
ВГ		<ul style="list-style-type: none">• Маркеры ВГ:<ul style="list-style-type: none">○ Anti-HAV IgM;○ Anti-HEV Ig M;○ Anti-HCV;○ HBsAg.• ПЦР HCV RNA (качественный);• ПЦР HBV DNA (качественный);• УЗИ ОБП.	<ul style="list-style-type: none">• наличие маркеров и подтверждение репликации вирусов гепатита
ЖКБ		<ul style="list-style-type: none">• ОАК+ тромбоциты;• БАК: АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, общий билирубин;• УЗИ ОБП;• консультация хирурга.	<ul style="list-style-type: none">• наличие ультразвуковых признаков конкрементов в желчном пузыре и/или желчевыводящих протоках на УЗИ ОБП

ОЖДПБ		<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; • ОАМ; • БАК: АЛТ, АСТ, билирубин по фракциям, глюкоза, креатинин, мочевина, амилаза, амиак; • Коагулограмма (ПВ, фибриноген); • маркеры ВГ: <ul style="list-style-type: none"> - Anti-HAV IgM ; - Anti-HEV Ig M ; - Anti-HCV ; - HBsAg. • УЗИ ОБП; • МРТ ОБП. 	<ul style="list-style-type: none"> • превалируют симптомы интоксикации при исключении маркеров ВГ и других причин ↑ ФПП; • ↑ АСТ, АЛТ (300-500 МЕ/л); • ↑ билирубина (обычно < 85 мкмоль/л, за счет прямой фракции); • гипогликемия (вследствие снижения глюконеогенеза на фоне поражения печени); • ↑ амиака (вследствие нарушения процессов детоксикации в печени); • коагулопатия (признаки ДВС, в основном, за счет ↓ синтеза факторов свертывания); • ↑ ПВ; • ↓ фибриногена; • ↑ амилазы (вследствие панкреатита); • ↑ креатинина, мочевины, метаболический ацидоз (вследствие ОПП); • лейкоцитоз, нейтрофилия, ТЦП; • протеинурия;
-------	--	---	---

			<ul style="list-style-type: none"> • УЗИ-признаки жирового гепатоза на УЗИ ОБП.
АИГ		<ul style="list-style-type: none"> • БАК: АЛТ, АСТ; • Ig G; • ANA, ASMA, LKM, SLA, pANCA. 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ трансаминаз; • ↑ IgG; • наличие специфических аутоантител.
ПБХ		<ul style="list-style-type: none"> • БАК: ЩФ, ГГТП; • Ig M; • AMA, AMA-M2. 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ ЩФ, ГГТП, Ig M; • наличие AMA/AMA-M2
ПСХ		<ul style="list-style-type: none"> • БАК: ЩФ, ГГТП; • Ig M, Ig G; • pANCA; • МР-энтерография • (MRCP). 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ ЩФ, ГГТП; • наличие ANCA; • наличие структур желчных протоков по данным МР-энтерографии (MRCP).
Гемолитическая		<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; 	<ul style="list-style-type: none"> • ретикулоцитоз;

анемия		<ul style="list-style-type: none"> • БАК: билирубин по фракциям; • ретикулоциты; • проба Кумбса; • консультация гематолога. 	<ul style="list-style-type: none"> • положительная пробы Кумбса.
---------------	--	---	---

Таблица 6. Дифференциальный диагноз ОЖДПБ

Дифференциальный диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии диагноза
ЛИПП (вызванные Парацетамолом и другими препаратами)	Наличие цитолиза как общего синдрома	<ul style="list-style-type: none"> • БАК: АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, билирубин по фракциям; • Ig E; • ANA, ASMA, LKM, SLA, pANCA; • AMA, AMA-M2; • Anti-HAV IgM, Anti-HEV Ig M, Anti-HCV HBsAg; • ПЦР HCV RNA (качественный); • ПЦР HBV DNA (качественный). 	<ul style="list-style-type: none"> • недавний прием гепатотоксичных препаратов в анамнезе; • исключение других заболеваний, вызвавших цитолиз.
HELLP-синдром		<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; • БАК: АЛТ, АСТ, билирубин по фракциям, ЛДГ; • коагулограмма; • ОАМ; • суточная протеинурия. 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Hb; • шистоциты, эхиноциты в мазке; • ↑ непрямой фракции билирубина; • АСТ > 70 МЕ/л; • Тц < 100 000 / мм3; • ЛДГ > 600 МЕ/л;

			<ul style="list-style-type: none"> • нарушения коагуляции; • протеинурия (87%)
Эклампсия, преэклампсия		<ul style="list-style-type: none"> • БАК: АЛТ, АСТ, ЩФ; • ОАМ; • суточная протеинурия. 	<ul style="list-style-type: none"> • развивается после 20-ой недели беременности; • стойкое повышение АД; • отеки; • протеинурия.
Синдром Reye у взрослых		<ul style="list-style-type: none"> • БАК: АЛТ, АСТ, общий билирубин, ЩФ, аммиак, глюкоза, альбумин; • коагулограмма. 	<ul style="list-style-type: none"> • Через 5-6 дней после начала вирусного заболевания; • в анамнезе — приём ацетилсалicyловой кислоты или АСК-содержащих препаратов; • нормальный уровень билирубина, ЩФ.
ВГ		<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; • маркеры ВГ: <ul style="list-style-type: none"> - Anti-HAV IgM; - Anti-HEV Ig M; - Anti-HCV; - HBsAg. • ПЦР HCV RNA; (качественный); • ПЦР HBV DNA (качественный); • УЗИ ОБП. 	<ul style="list-style-type: none"> • наличие маркеров и подтверждение репликации вирусов гепатита
АИГ		<ul style="list-style-type: none"> • БАК: АЛТ, АСТ; 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ трансамина;

		<ul style="list-style-type: none"> • Ig G; • ANA, ASMA, LKM, SLA, pANCA. 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ IgG; • наличие специфических аутоантител.
--	--	--	--

Таблица 7. Дифференциальный диагноз HELLP-синдрома.

Дифференциальный диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии диагноза
ВГ	цитолиз, тромбоцитопения, гипербилирубинемия	<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; • маркеры ВГ: <ul style="list-style-type: none"> - Anti-HAV IgM; - Anti-HEV Ig M; - Anti-HCV; - HBsAg. • ПЦР HCV RNA (качественный); • ПЦР HBV DNA (качественный); • УЗИ ОБП. 	<ul style="list-style-type: none"> • наличие маркеров и подтверждение репликации вирусов гепатита
Панкреатит		<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; • БАК: панкреатическая амилаза, электролиты; • диастаза мочи; • эластаза кала; • копrogramма; • УЗИ ОБП; • МРТ ОБП. 	<ul style="list-style-type: none"> • болевой синдром; • стеаторея, креаторея; • на УЗИ/МРТ ОБП - увеличение поджелудочной железы, наличие кист, кальцинатов, ГПП более 2 см, гетерогенность паренхимы ПЖ, повышение эхогенности стенки протоков, неровность

			контуров.
ЯБ		<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; • кал на скрытую кровь; • ЭГДС; • консультация хирурга. 	<ul style="list-style-type: none"> • наличие эндоскопического/морфологического изменения СОЖ и ДПК.
Аппендицит		<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; • УЗИ/КТ ОБП, малого таза; • диагностическая лапараскопия; • консультация хирурга; • консультация акушера-гинеколога; • консультация уролога. 	<ul style="list-style-type: none"> • положительные симптомы раздражения брюшины; • острофазовые показатели; • на УЗИ/КТ ОБП, малого таза утолщение червеобразного отростка более 6мм, наличие кальцификаторов или копролитов в просвете в сочетании с признаками периаппендикулярного воспаления.
ЖКБ		<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; • БАК: АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, общий билирубин; • УЗИ ОБП; • консультация хирурга. 	<ul style="list-style-type: none"> • наличие ультразвуковых признаков конкрементов в желчном пузыре и/или желчевыводящих протоках на УЗИ ОБП
Гематома		<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; • БАК: АЛТ, АСТ; • коагулограмма; • КТ/МРТ ОБП. 	<ul style="list-style-type: none"> • визуализация гематомы посредством УЗИ ОБП, КТ/МРТ ОБП
ОЖДПБ		<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; 	<ul style="list-style-type: none"> • превалируют симптомы

	<ul style="list-style-type: none"> • ОАМ; • БАК: АЛТ, АСТ, билирубин по фракциям, глюкоза, креатинин, мочевина, амилаза, аммиак; • коагулограмма (ПВ, фибриноген); • маркеры ВГ: <ul style="list-style-type: none"> - Anti-HAV IgM; - Anti-HEV Ig M ; - Anti-HCV; - HBsAg. • УЗИ ОБП; • МРТ ОБП. 	<p>интоксикации при исключении маркеров ВГ и других причин ↑ ФПП.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↑ АСТ, АЛТ (300-500 МЕ/л); • ↑ билирубина (обычно < 85 мкмоль/л, за счет прямой фракции); • гипогликемия (вследствие снижения глюконеогенеза на фоне поражения печени); • ↑ аммиака (вследствие нарушения процессов детоксикации в печени); • коагулопатия (признаки ДВС, в основном, за счет ↓ синтеза факторов свертывания); • ↑ ПВ; • ↓ фибриногена; • ↑ амилазы (вследствие панкреатита); • ↑ креатинина, мочевины, метаболический ацидоз (вследствие ОПП); • лейкоцитоз, нейтрофилия, ТЦП; • протеинурия;
--	---	---

			<ul style="list-style-type: none"> • УЗИ-признаки жирового гепатоза на УЗИ ОБП.
<p>Иммунная и тромботическая ТЦПП</p>		<ul style="list-style-type: none"> •ОАК+тромбоциты; •БАК: Общий белок, альбумин, АЛТ, АСТ, билирубин по фракциям, ЩФ, креатинин, мочевина, мочевая кислота, ЛДГ, глюкоза, С– реактивный белок; •коагулограмма; •прямая проба Кумбса; •миелограмма; •иммунологическое исследование ; •гистологическое исследование биоптата (селезенка, лимфоузел, гребень подвздошной кости); •УЗИ ОБП; •консультация невропатолога 	<ul style="list-style-type: none"> • тромбоцитопения вплоть до единичных при нормальном или даже ↑ уровне мегакариоцитов; • морфологические изменения в тромбоцитах: увеличение их размеров, появление малозернистых голубых клеток, также их пойкилоцитоз и уменьшение отростчатых форм тромбоцитов; • анемия при значительных кровотечениях; • миелограмма:↑ количества мегакариоцитов, отсутствие или малое количество свободно лежащих тромбоцитов, отсутствие других изменений (признаков роста опухоли) в костном мозге; • не характерны признаки гипокоагуляция; • иммунологическое исследование: обнаружение в крови антитромбоцитарных тромбоцитоассоциированных(Тр

			<p>A-IgG)антител;</p> <ul style="list-style-type: none"> • При тромботической ТЦПП: <ul style="list-style-type: none"> - наличие неврологической симптоматики; - образование множественных тромбов. • суставной синдром; • кепатосplenомегалия.
Гемолитический уремический синдром		<ul style="list-style-type: none"> •ОАК+тромбоциты; •БАК: Креатинин, мочевина, электролиты, общий белок, АЛТ, АСТ, билирубин по фракциям, С-реактивный белок, ЛДГ; •коагулограмма; •КОС; •ANA, ENA, ANCA, антитела к двуцепочечной ДНК; •проба Реберга-Тареева; •УЗИ почек. 	<ul style="list-style-type: none"> • гиперкалиемия; • гипонатриемия; • ↑ креатинина; • ↓ СКФ; • ↑ мочевины; • ↑ ЛДГ.
СКВ		<ul style="list-style-type: none"> •ОАК+тромбоциты; •ОАМ; •БАК: Общий белок, альбумин, белковые фракции, АЛТ, АСТ, билирубин по фракциям, С-реактивный белок, холестерин, креатинин, глюкоза, сывороточное 	<ul style="list-style-type: none"> •соответствует большим и малым критериям диагностики согласно соответствующему протоколу

	<p>железо;</p> <ul style="list-style-type: none"> • коагулограмма; • ANA, Антитела к одноцепочечной, двуцепочечной ДНК; • С3-С4 компоненты комплемента; • волчаночный антикоагулянт; • антитела к фосфолипидам; • антитела к кардиолипину. 	
--	--	--

4) Тактика лечения предусматривает режимные мероприятия, немедикаментозные методы и фармакотерапию. Немедикаментозные методы лечения болезней печени, связанных с беременностью, представлены в Таблице 8.

Таблица 8. Немедикаментозные методы лечения болезней печени, связанных с беременностью:

Нозология	Немедикаментозные методы лечения
НРБ	<ul style="list-style-type: none"> • Исключение триггеров (ароматы, парфюмерия, курение, приготовление пищи, определенная пища: остшая, соленая, жирная) (УД А) [1,9,12]; • Физиологический покой ЖКТ (УД А) [1,4, 8, 9,12]; • Дробное питание с ограничением жира (УД В) [1,4, 8, 9,12]; • Имбирь (УД В) [1,9,12]; • Акупунктура (УД С) [1,9,12]; • Сапплементация мультивитаминами (УД С) [1, 4, 8, 9,12].
ВХБ	<ul style="list-style-type: none"> • Тщательный фетальный мониторинг (УД А) [4,6,8,12]
ОЖДПБ	<ul style="list-style-type: none"> • Тщательный фетальный мониторинг (УД А) [4, 6, 8, 10, 12, 16, 17]
HELLP-синдром	<ul style="list-style-type: none"> • Тщательный фетальный мониторинг (УД А) [4, 8, 12, 14, 18]

Медикаментозные методы лечения:

При назначении лекарственных препаратов при беременности следует знать их класс безопасности (категории FDA) (Таблица 9).

Таблица 9. Категории FDA для лекарственных средств, при беременности [<http://www.fda.gov/>]

Категории	Интерпретация лекарственного средства
A	<ul style="list-style-type: none"> Контролируемые исследования на животных и беременных женщинах не выявили риска в 1 триместре и возможный вред для плода в последующем
B	<ul style="list-style-type: none"> Исследования на животных не выявили риска для плода, но контролируемые исследования на беременных женщинах не проводились; Исследования на животных выявили нежелательные явления, которые не подтвердились в контролируемые исследования на беременных женщинах
C	<ul style="list-style-type: none"> Исследования на животных выявили нежелательные явления, а контролируемые исследования на беременных женщинах не проводились; Исследования на животных и людях отсутствуют; Препараты назначают только в случае превышения пользы над риском
D	<ul style="list-style-type: none"> Выявлены потенциальные риски для плода, но польза превышает риск при жизнеугрожающих состояниях
X	<ul style="list-style-type: none"> Исследования на животных и людях выявили аномалии плода; Препараты противопоказаны

Фармакотерапия болезней печени, связанных с беременностью, представлена в Таблице 10.

Таблица 10. Медикаментозная терапия болезней печени, связанных с беременностью.

Нозология	Медикаментозные методы лечения	
НРБ	1 линия	<ul style="list-style-type: none"> пиридоксин 10-25 мг 3-4 раза в сутки внутрь в комбинации с доксиламином 12,5 мг 3-4 раза в сутки внутрь (УД В) [1,9,12]
	2 линия	<ul style="list-style-type: none"> прометазин 12,5 мг внутрь или ректально каждые 4 часа или дифенгидрамин 50-100 мг

	внутрь или ректально каждые 4-6 часов (УД В) [1,9,12]
ВХБ	<ul style="list-style-type: none"> • УДХК 1 г/сутки; • холестирамин 10-12 г/сутки (менее эффективен, применять с осторожностью, может вызвать коагулопатию у новорожденного) (УД В) [4,6,8,12]; • сапплементация жирорастворимыми витаминами А, Д, Е и К, особенно при назначении холестирамина (УД В) [4,6,8,12].
ОЖДПБ	<ul style="list-style-type: none"> • лечение проводится в условиях стационара (пункт 12.4.4 настоящего протокола) (УД А) [4, 6, 8, 10, 12]
HELLP-синдром	<ul style="list-style-type: none"> • лечение проводится в условиях стационара (пункт 12.4.5 настоящего протокола) (УД А) [4, 8, 12, 14, 18]

5) Показания для консультации специалистов:

НРБ	<ul style="list-style-type: none"> • консультация хирурга с целью исключения осложнений ЯБ; • консультация эндокринолога с целью исключения гипertiреоза, диабетического кетоацидоза; • консультация инфекциониста с целью исключения инфекционного; • гастроэнтерита, ВГ; • консультация невропатолога, офтальмолога с целью исключения мигрени.
ВХБ	<ul style="list-style-type: none"> • консультация дерматолога с целью исключения дерматита; • консультация гематолога с целью исключения гемолитической анемии; • консультация хирурга с целью исключения ЖКБ; • консультация инфекциониста с целью исключения В.
ОЖДПБ	<ul style="list-style-type: none"> • консультация инфекциониста с целью исключения ВГ; • консультация акушера-гинеколога с целью исключения кровотечений из влагалища.
HELLP-синдром	<ul style="list-style-type: none"> • консультация хирурга с целью исключения ЖКБ, аппендицита, осложнений ЯБ; • консультация инфекциониста с целью исключения ВГ; • консультация гематолога с целью исключения иммунной и тромботической ТЦПП; • консультация ревматолога с целью исключения СКВ; • консультация акушера-гинеколога при подозрении на внематочную беременность, апоплексию яичника, альгодисменорею, преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты;

	<ul style="list-style-type: none">• консультация уролога с целью дифференциальной диагностики при подозрении на обструкцию или инфекции мочевыводящих путей;• консультация невропатолога с целью исключения неврологических проявлений тромботической тромбоцитопенической пурпуры.
--	--

6) Профилактические мероприятия:

Таблица 11. Профилактические мероприятия болезней печени, связанных с беременностью

Нозология	Профилактические мероприятия
НРБ	<ul style="list-style-type: none"> сапплементация витаминами (УД С) [1,9,12]
ВХБ	<ul style="list-style-type: none"> не предусматриваются (УД В) [4,6,8,12]
ОЖДПБ	<p>У беременных с факторами риска ОЖДПБ:</p> <ul style="list-style-type: none"> диета с низким содержанием жира (УД С) [4, 6, 8]; недопустимость голодания (УД В) [4, 6, 8]
HELLP-синдром	<ul style="list-style-type: none"> не предусматриваются (УД С) [4, 8, 12, 14, 18]

7) Мониторинг состояния пациента представлено в Таблице 12:

Таблица 12. Мониторинг состояния пациента

НРБ	<ul style="list-style-type: none"> ОАК+тромбоциты не реже 1 раз в неделю; БАК: АЛТ, АСТ, альбумин, электролиты: калий, натрий, хлор, магний не реже 1 раз в неделю; в условиях палаты/отделения интенсивной терапии мониторинг данных показателей ежедневно.
ВХБ	<ul style="list-style-type: none"> ОАК+тромбоциты; БАК: АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, альбумин, МНО не реже 1 раз в неделю; в условиях палаты/отделения интенсивной терапии мониторинг данных показателей ежедневно.
ОЖДПБ	<ul style="list-style-type: none"> Лечение в условиях палаты/отделения интенсивной терапии с ежедневным мониторингом нижеперечисленных показателей: <ul style="list-style-type: none"> ОАК+тромбоциты; ОАМ; БАК: АЛТ, АСТ, билирубин по фракциям, ЛДГ, амилаза, креатинин, мочевина, глюкоза, аммиак; КОС; коагулограмма; суточная протеинурия (по показаниям).
HELLP-синдром	<ul style="list-style-type: none"> Лечение в условиях палаты/отделения интенсивной терапии с ежедневным мониторингом нижеперечисленных показателей: <ul style="list-style-type: none"> ОАК+тромбоциты, ретикулоциты; ОАМ; БАК АЛТ, АСТ, билирубин по фракциям, ЛДГ; коагулограмма; суточная протеинурия (по показаниям) .

8) Индикаторы эффективности лечения:

Таблица 13. Индикаторы эффективности лечения болезней печени, связанных с беременностью

НРБ	<ul style="list-style-type: none"> уменьшение кратности или исчезновение рвоты (нормализация ФПП, электролитно-метаболических нарушений, исчезновения кетонурии); рождение жизнеспособного ребенка.
ВХБ	<ul style="list-style-type: none"> исчезновение/уменьшение кожного зуда, желтухи, нормализации показателей ГГТП, ЩФ, АЛТ, АСТ, желчных кислот; рождение жизнеспособного ребенка.
ОЖДПБ	<ul style="list-style-type: none"> нормализация ФПП, регрессия показателей печеночной недостаточности; регрессия/исчезновение симптомов/выздоровление; рождение жизнеспособного ребенка.
HELLP-синдром	<ul style="list-style-type: none"> купирование гемолиза, нормализация ФПП, тромбоцитов; регрессия/исчезновение симптомов/выздоровление; рождение жизнеспособного ребенка.

10. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

10.1 Показания для плановой госпитализации: нет.

10.2 Показания для экстренной госпитализации.

Таблица 14. Показания для экстренной госпитализации:

Нозология	Показания для экстренной госпитализации
НРБ	<ul style="list-style-type: none"> постоянная рвота и непереносимость любых жидкостей; потеря веса более 5% от исходного веса и/или появление кетонурии, несмотря на проводимую терапию; изменение показателей жизненных функций, психического статуса; неэффективность лечения на амбулаторном уровне; диагностированная рвота беременных вне зависимости от степени тяжести при наличии сопутствующего заболевания, требующего назначения антибактериальных препаратов.
ВХБ	<ul style="list-style-type: none"> нарастание признаков печеночно-клеточной недостаточности (гипоальбуминемия, гипокоагуляция); прогрессирующий рост показателей холестаза и цитолиза (\uparrowАЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, ЖчК); неэффективность лечения на амбулаторном уровне.
ОЖДПБ	<ul style="list-style-type: none"> все беременные при диагностике и подозрении ОЖДПБ должны быть экстренно госпитализированы
HELLP-синдром	<ul style="list-style-type: none"> все беременные при диагностике и подозрении HELLP-синдрома должны быть экстренно госпитализированы

11. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ:

1) Диагностические мероприятия: представлены в Таблице 15.

Таблица 15. Диагностика болезней печени, связанных с беременностью, на этапе скорой неотложной помощи

Нозология	Диагностика на этапе скорой неотложной помощи
НРБ	<ul style="list-style-type: none"> глюкоза крови/мочи; определения кетоновых тел в моче/крови; сбор жалоб, анамнеза; физикальное обследование (осмотр, ЧСС, АД); ЭКГ.
ВХБ	<ul style="list-style-type: none"> не предусматривается
ОЖДПБ	<ul style="list-style-type: none"> измерение АД;
HELLP-синдром	<ul style="list-style-type: none"> ЭКГ.

2) Медикаментозное лечение представлено в Таблице 16:

Таблица 16. Лечение болезней печени, связанных с беременностью, на этапе скорой неотложной помощи

Нозология	Медикаментозное лечение на этапе скорой неотложной помощи
НРБ	<ul style="list-style-type: none"> Инфузационная терапия с целью коррекции дегидратации, гиповолемии, электролитных нарушений (УД А) [1,9,12]; Пошаговая фармакотерапия согласно пункту 12, подпункт 4, Таблица 18 настоящего протокола
ВХБ	<ul style="list-style-type: none"> Не предусматривается (УД А) [4,6,8,12]
ОЖДПБ	<ul style="list-style-type: none"> Стабилизация и поддержание АД < 160/105 мм рт. ст. (в/в гидralазин, лабеталол, сульфат магния 25% и другие одобренные препараты) (УД А) [4, 6, 8, 10, 12, 18];
HELLP-синдром	<ul style="list-style-type: none"> После стабилизации АД, при отсутствии угрозы жизни во время транспортировки – перевод в организацию родовспоможения третьего уровня (УД А) [4, 6, 8, 10, 12, 16, 17, 18]

12. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

1) **Диагностические критерии** на стационарном уровне: смотреть пункт 9, подпункт 1, Таблицы 2

2) **Диагностический алгоритм:** смотреть пункт 9, подпункт 2, таблица 3.

3) **Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий** представлено в таблице 17:

Таблица 17. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий

Нозология	Перечень основных мероприятий	Перечень дополнительных мероприятий
НРБ	<ul style="list-style-type: none"> ОАК+тромбоциты; БАК: АЛТ, АСТ, 	<ul style="list-style-type: none"> глюкоза крови/мочи; острофазовые показатели (СРБ);

	<p>билирубин, альбумин, электролиты (калий, натрий, хлор, магний);</p> <ul style="list-style-type: none"> • КОС; • анализ мочи на определение кетоновых тел; • УЗИ ОБП; • ЭКГ 	<ul style="list-style-type: none"> • БАК: панкреатическая амилаза; • HbA1C; • тиреоидный статус: ТТГ, Т4 свободный, Анти-ТГ, Анти-ТТГ; • маркеры ВГ: Anti-HAV IgM, Anti-HEV Ig M, Anti-HCV, HBsAg; • ПЦР HCV RNA (качественный), ПЦР HBV DNA (качественный); • диастаза мочи; • копrogramма; • эластаза кала; • кал на скрытую кровь; • бактериологическое исследование кала; • ЭГДС; • УЗИ щитовидной железы; • УЗДГ сосудов шеи и головы; • ЭЭГ; • МРТ ОБП; • МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника.
ВХБ	<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; • БАК: ЩФ, ГГТП, альбумин; • МНО; • УЗИ ОБП. 	<ul style="list-style-type: none"> • ретикулоциты; • ОАМ; • БАК: глюкоза, креатинин, мочевина, амилаза, аммиак; • желчные кислоты; • коагулограмма (ПВ, фибриноген); • маркеры ВГ: Anti-HAV IgM, Anti-HEV IgM, Anti-HCV, HBsAg; • ПЦР HCV RNA (качественный); • ПЦР HBV DNA (качественный); • ANA, ASMA, LKM, SLA, pANCA; • Ig M, Ig G; • AMA, AMA-M2, pANCA; • прямая проба Кумбса; • МРТ в холангирежиме (MRCP); • МРТ ОБП; • ЭГДС.

ОЖДПБ	<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты; • БАК: АЛТ, АСТ, билирубин по фракциям, ЛДГ, амилаза, креатинин, мочевина, глюкоза, аммиак); • КЩС; • коагулограмма; • УЗИ ОБП. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ig E; • ANA, ASMA, LKM, SLA, pANCA; • AMA, AMA-M2; • Anti-HAV IgM, Anti-HEV Ig M, Anti-HCV, HBsAg; • ПЦР HCV RNA(качественный); • ПЦР HBV DNA (качественный); • ОАМ; • суточная протеинурия; • УЗИ плевральных полостей; • LBx.
HELLP-синдром	<ul style="list-style-type: none"> • ОАК+тромбоциты, ретикулоциты; • БАК: АЛТ, АСТ, билирубин по фракциям, ЛДГ; • коагулограмма; • УЗИ ОБП. 	<ul style="list-style-type: none"> • прямая проба Кумбса; • ОАМ; • суточная протеинурия; • LBx.

4) Тактика лечения предусматривает режимные мероприятия, немедикаментозные методы и фармакотерапию.

Немедикаментозное лечение: смотреть пункт 9, подпункт 4, Таблица 8.

Медикаментозное лечение представлено в Таблице 18:

Таблица 18. Фармакотерапия НРБ

1 линия	<ul style="list-style-type: none"> • пиридоксин 10-25 мг 3-4 раза в сутки внутрь в комбинации с доксиламином 12,5 мг 3-4 раза в сутки внутрь (УД В) [1,9,12]
2 линия	<ul style="list-style-type: none"> • прометазин 12,5 мг внутрь или ректально каждые 4 часа или дифенгидрамин 50-100 мг внутрь или ректально каждые 4-6 часов (УД В) [1,9,12]
3 линия	<ul style="list-style-type: none"> • при отсутствии дегидратации: метоклопрамид 5-10 мг в/м или внутрь каждые 8 часов (УД А) [1,9,12, 15]; Прометазин 12,5-25 мг в/м, внутрь или ректально каждые 4 часа (УД В) [1,9,12] или триметобензамид 200 мг (после регистрации) ректально каждые 6-8 часов (УД-В) [1,9,12, 15]; • при наличии дегидратации: в/в инфузии, метоклопрамид 5 –10 мг в/в каждые 8 часов (УД А) [1,9,12, 15] или прометазин 12,5-25 мг в/в каждые 4 часа (УД А) [1,9, 11,12, 15].
4 линия	<ul style="list-style-type: none"> • + метилпреднизолон (с осторожностью) 16 мг каждые 8 часов в/в 3 дня со снижением дозы в течение 2 недель или ондансетрон 8 мг в/в каждые 12 часов (УД-А) [1,9,11, 12, 15];

Кроме того, необходимы адекватная регидратация, коррекция электролитного дисбаланса (инфузионная терапия), парентеральное питание (по показаниям), а также назначение тиамина (витамина В1) в дозе 100 мг в сутки в целях профилактики энцефалопатии Вернике (Wernicke).

В случае преждевременных родов между 26 и 35 неделями гестации обосновано внутримышечное введение десаметазона в дозе 6 мг в/м каждые 12 часов №4 перед родами в целях профилактики респираторного дистресс-синдрома плода.

• **Фармакотерапия ВХБ:** смотреть пункт 9, подпункт 4, Таблица 10. В случае преждевременных родов между 26 и 35 неделями гестации обосновано внутримышечное введение дексаметазона в дозе 6 мг в/м каждые 12 часов №4 перед родами в целях профилактики респираторного дистресс-синдрома плода [4,6,8,12].

• **Фармакотерапия ОЖДПБ:**

специфического лечения нет. Требуется срочное (минуты, часы) родоразрешение (УД А). Кроме этого, предусматриваются следующие мероприятия:

- коррекция гипогликемии (инфузии 5% декстрозы) под контролем уровня глюкозы до восстановления функции печени и возможности энтерального питания (УД А) [4, 6, 8, 10, 12, 16, 17];

- введение продуктов крови (по показаниям) (УД А) [4, 6, 8, 10, 12, 16, 17];

- коррекция водно-электролитного дисбаланса (УД А) [4, 6, 8, 10, 12, 16, 17];

- терапия осложнений (ОПП, тубулярного некроза, ГРС, ДВС, мультиорганной недостаточности и других) (УД А) [4, 6, 8, 10, 12, 16, 17];

- плазмаобмен, гемодиафильтрация, плазмаферез, альбуминовый диализ (требует дальнейшего изучения) (УД С) [4, 6, 8, 10, 12, 16, 17];

- продолжение интенсивной терапии и, возможно, перевод в центры ТП особенно в случаях коагулопатии, ПЭ, гипогликемии в том числе после родов (УД В) [4, 6, 8, 10, 12, 16, 17];

- прерывание беременности в соответствии с установленными показаниями, смотреть пункт 12, подпункт 5, Таблица 21 настоящего протокола (УД А) [4, 6, 8, 10, 12, 16, 17];

В случае преждевременных родов между 26 и 35 неделями гестации обосновано внутримышечное введение дексаметазона в дозе 6 мг в/м каждые 12 часов №4 перед родами в целях профилактики респираторного дистресс-синдрома плода (УД А) [4, 6, 8, 10, 12, 16, 17].

• **Фармакотерапия HELLP-синдрома:**

Единственным эффективным способом считается немедленное родоразрешение (УД А) [4, 8, 12, 14, 18]. Кроме этого, предусматриваются следующие мероприятия:

Введение тромбоконцентрата:

- при количестве Тц < 20 000/мм³ (УД А) [4, 8, 12, 14, 18];

- или < 50 000/мм³ и планируемом кесаревом сечении или любом кровотечении (УД-А) [4, 8, 12, 14, 18].

Выбор метода анестезии:

- единого мнения нет;

- В целом, эпидуральная анестезия противопоказана при количестве Тц < 75000/мм³

(УД С) [4, 8, 12, 14, 18].

Во время и после родов:

– во время и в течение первых 24 часов после родов - сульфат магния 25% (4 г нагрузочная доза, далее 2 г/ч) в целях профилактики судорог (УД А) [4, 8, 12, 14, 18];

– тщательный мониторинг, особенно в первые 48 часов после родов, на предмет возможного отека легких, почечной и печеночной дисфункции;

– лабораторные показатели начинают улучшаться через 48 часов после родов.

Прерывание беременности в соответствии с установленными показаниями смотреть пункт 12, подпункт 5, Таблица 21.

В случае преждевременных родов между 26 и 35 неделями гестации обосновано внутримышечное введение дексаметазона в дозе 6 мг в/м каждые 12 часов №4 перед родами в целях профилактики респираторного дистресс-синдрома плода.

Таблица 19. Перечень основных лекарственных средств НРБ, ВХБ
(<http://www.fda.gov>)

МНН	Фармакотерапевтическая группа	Категория безопасности при беременности по FDA
пиридоксин	Витамины. Прочие витамины в чистом виде. Код ATX: A11HA02	A
тиамин	Витамины. Прочие витамины в чистом виде. Код ATX: A11DA01	A
доксиламин	H ₁ -антигистаминные средства. Снотворные препараты. Код ATX: N05CM	B
прометазин	Блокаторы гистаминовых H ₁ -рецепторов. Противоаллергический препарат. Код ATX: R06AD02	C
дифенгидрамин	Антигистаминные препараты системного применения. Аминоалкильные эфиры. Дифенгидрамин. Код ATX: R06A A02	B
метоклопрамид	Противорвотные препараты центрального действия, blokiрующие допаминовые рецепторы. Код ATX: A03FA01	B
метилпреднизолон	Кортикостероидные средства для системного применения. Глюкокортикоиды. Код ATX: H02AB04	C

ондансетрон	Противорвотные средства. Серотонинергические средства. Код ATX: A04AA01	B
урсодезоксихолевая кислота	Препараты, влияющие на функции печени Код ATX A05AA02	B
холестирамин	Секвестранты желчных кислот. Код ATX: C10AC01	C

Таблица 20. Перечень дополнительных лекарственных средств:

МНН	Фармакотерапевтическая группа	Категория безопасности при беременности по FDA
р-р натрия хлорида	Солевые растворы. Натрия хлорид. Код ATX: B05CB01.	B
р-р декстрозы	Средства углеводного питания. Код ATX: B05BA03	C
р-р калия хлорида	Препараты, восполняющие дефицит калия в организме. Код ATX: B05XA01	C
р-р магния сульфата	Вазодилатирующие средства. Код ATX: B05XA05	D
р-р альбумина	Плазмозамещающие препараты. Препараты человеческого альбумина. Код ATX: B05AA01	C
СЗП	Компоненты крови	
тромбоконцентрат	Компоненты крови	
криопреципитат	Компоненты крови	
токоферол	Витамины. Прочие витамины в чистом виде. Код ATX: A11HA03	A
ретинол	Витамины. Прочие витамины в чистом виде. Код ATX: A11CA01	A
дексаметазон	Кортикостероидные средства для системного применения. Глюкокортикоиды. Код ATX: H02AB02	C
гидralазин	Антигипертензивные препараты. Миолитики прямые. Гидразинофталазиновые производные. Код ATX: C02DB02	C
смеси для парентерального питания	Аминокислоты для парентерального питания + Прочие препараты [Жировые эмульсии для	-

	парентерального питания + Декстроза + Минералы] (Aminoacids for parenteral nutrition+Other medicines [Fat emulsions + Dextrose + Multimineral]). Код ATX: B05BA10	
--	--	--

Хирургическое вмешательство: при родоразрешающей операции, смотреть клинический протокол диагностики и лечения «Кесарево сечение». Показания для прерывания беременности при связанных с ней болезнях печени представлены в Таблице 21.

5) Таблица 21. Показания для прерывания беременности

Нозология	Показания для прерывания беременности
НРБ	<ul style="list-style-type: none"> • непрекращающаяся рвота; • нарастающее обезвоживание организма; • прогрессирующее снижение массы тела; • прогрессирующая ацетонурия в течение 3-4 дней; • выраженная некупируемая тахикардия; • нарушение функций нервной системы (адинамия, апатия, бред, эйфория); • билирубинемия (свыше 100 мкмоль/л).
ВХБ	<ul style="list-style-type: none"> • нет единого мнения по сроку родов при ВХБ; • больше данных за целесообразность родоразрешения после 37 недель (при отсутствии акушерских показаний к более раннему родоразрешению).
ОЖДПБ	<ul style="list-style-type: none"> • незамедлительное родоразрешение независимо от срока беременности; • метод родоразрешения зависит от следующих факторов: <ul style="list-style-type: none"> – статус плода: Во многих случаях развивается асфиксия и гипоксия, поэтому необходим тщательный мониторинг; – коагуляционный статус матери: Пациентка может нуждаться в замещении факторов свертывания перед планируемым кесаревым сечением; – вероятность успешной индукции родов: Если роды не могут быть безопасно индуцированы в течение 24 часов с момента диагностики ОЖДПБ, оптимально произвести кесарево сечение.
HELLP-синдром	<ul style="list-style-type: none"> • при сроке > 34 недель: <ul style="list-style-type: none"> – незамедлительное родоразрешение. • при сроке < 34 недель и стабильном состоянии матери и плода: <ul style="list-style-type: none"> – в целях более полноценной гестации возможен курс КС (бетаметазон 12 мг в/м каждые 24 часа) дважды с родоразрешением через 24 часа после последней дозы при тщательном мониторинге;

	<ul style="list-style-type: none"> – в случае появления признаков ухудшения состояния матери и плода – незамедлительное родоразрешение. • если пациентка уже находится в родах: – при отсутствии признаков дистресса, коагулопатии, мультиорганной дисфункции, почечной недостаточности, разрывов – естественные роды продолжают; – при наличии указанных состояний – безотлагательное кесарево сечение.
--	---

- 6) **Показания для консультации специалистов** смотреть пункт 9, подпункт 5.
- 7) **Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации** представлено в Таблице 22:

Таблица 22. Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации

Нозология	Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации
НРБ	<ul style="list-style-type: none"> • постоянная рвота и непереносимость любых жидкостей; • изменение показателей жизненных функций, психического статуса; • потеря веса; • неэффективность лечения на амбулаторном уровне.
ВХБ	<ul style="list-style-type: none"> • нарастание признаков печеночно-клеточной недостаточности (гипоальбуминемия, гипокоагуляция); • прогрессирующий рост признаков холестаза и цитолиза (повышение АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, ЖчК); • неэффективность лечения на амбулаторном уровне.
ОЖДПБ	<ul style="list-style-type: none"> • все беременные при подозрении на ОЖДПБ или установленном диагнозе ОЖДПБ должны быть экстренно госпитализированы
HELLP-синдром	<ul style="list-style-type: none"> • все беременные при подозрении на HELLP-синдром и установленном диагнозе HELLP-синдрома должны быть экстренно госпитализированы

8) **Индикаторы эффективности лечения** смотреть пункт 9, подпункт 8, Таблица 13.

9) **Прогноз болезней печени, связанных с беременностью:** представлен в Таблице 23.

Таблица 23. Прогноз болезней печени, связанных с беременностью:

Нозология	Прогноз для матери	Прогноз для плода (ребёнка)
НРБ	<ul style="list-style-type: none"> • В целом, исходы = таковыми в общей популяции с минимальными осложнениями (нарушения КОС, электролитного баланса); • редко тяжелые осложнения: 	<ul style="list-style-type: none"> • при своевременном лечении исходы = таковыми в общей популяции; • в тяжелых случаях сниженный вес;

	<ul style="list-style-type: none"> - разрыв пищевода; - кровоизлияния в сетчатку; - пневмоторакс; - ОПП; - энцефалопатия Wernicke (чаще возникает при алкоголизме и приводит к смерти в 10-20%). 	<ul style="list-style-type: none"> • иногда преждевременные роды; • возможен риск СД2 и ССЗ.
ВХБ	<ul style="list-style-type: none"> • в целом, хороший ВХБ спонтанно разрешается после родов; • рецидивирует в 45-70% случаев последующих беременностей; • незначительный риск персистенции после родов и манифестации в качестве хронического заболевания 	<ul style="list-style-type: none"> • в 30-44% сл. преждевременные роды; • каждый 1 мкмоль/л повышения ЖчК увеличивает риск осложнений на 1-2%; • у 11-20% новорожденных повышен риск заболеваемости, включая развитие РДС; • повышен риск перинатальной смерти (3,5%).
ОЖДПБ	<ul style="list-style-type: none"> • случаи выздоровления до родов (родоразрешения) не описаны; • в большинстве случаев улучшение функции печени наступает в течение 48- 72 часов после родов, но может затянуться на недели и месяцы; • ранее смертность составляла до 70%, в настоящее время при своевременном лечении (родоразрешении) – 5-18%. 	<ul style="list-style-type: none"> • 75% преждевременных родов при среднем сроке 34%; • ранее смертность составляла до 85%, в настоящее время – 9-23%.
HELLP-синдром	<ul style="list-style-type: none"> • риск смерти 1-3,5%; • многообразные осложнения: отек легких, ОПП, ДВС, разрыв плаценты, печеночная недостаточность, гематомы и разрывы печени, ОРДС, отслойка сетчатки, гемотрансфузионные осложнения; • HELLP синдром в анамнезе – фактор риска преждевременных родов, преэклампсии (5-22%), повторного HELLP синдрома (3-27%) при последующей беременности, особенно если 	<ul style="list-style-type: none"> • риск смерти 7,4-20%, в зависимости от срока гестации (наибольший – при сроке <28 недель) и других факторов: Gestational Age from Estimated Date of Delivery); • осложнения: РДС, бронхопульмональная дисплазия, ВЧ кровоизлияния, некротизирующий энтероколит.

	диагностировался до 28 недели гестации, артериальной гипертонии (33%).	
--	--	--

13. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ: нет.

14. ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ: нет.

15. Сокращения, используемые в протоколе:

АГ	артериальная гипертония
АД	артериальное давление
АИГ	автоиммунный гепатит
АЛТ	аланинаминотрансфераза
Анти-ТГ	антитела к тиреоглобулину
Анти-ТТГ	антитела к рецептору тиреотропного гормона
АСГ	алиментарный стеатогепатит
АСТ	аспартатаминотрансфераза
БАК	биохимический анализ крови
БВК	болезнь Вильсона-Коновалова
ВГ	вирусный гепатит
ВХБ	внутрипеченочный холестаз беременных
Вч	внутричерепное
ГГТП	гамма-глутамилтранспептидаза
ГМ	головной мозг
ГПП	главный панкреатический проток
ГРС	гепаторенальный синдром
ГЧ	гиперчувствительность
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свёртывание
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДПК	двенадцатиперстная кишка
ЖК	жирные кислоты
ЖКБ	желчнокаменная болезнь
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЖчК	желчные кислоты
ИМТ	индекс массы тела
КОС	кислотно-основное состояние
КС	кортикоステроиды
КТ	компьютерная томография
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛИПП	лекарственно-индуцированное повреждение печени
МНО	международное нормализованное отношение
МРТ	магнитно-резонансная томография
МРХПГ	магнитно-резонансная холангография

НАСГ	неалкогольный стеатогепатит
НПВП	нестероидные противовоспалительные препараты
НРБ	неукротимая рвота беременных
ОАК	общий анализ крови
ОАМ	общий анализ мочи
ОБП	органы брюшной полости
ОВГ	острый вирусный гепатит
ОЖДПБ	острая жировая дистрофия печени беременных
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОПП	острое повреждение почек
ОРДС	острый респираторный дистресс синдром
ОЦК	объем циркулирующей крови
ПБЦ(Х)	первичный билиарный цирроз (холангит)
ПВ	протромбиновое время
ПЖ	поджелудочная железа
ПСХ	первичный склерозирующий холангит
ПЦР	полимеразная цепная реакция
Пч	печеночная
ПЭ	печеночная энцефалопатия
РДС	респираторный дистресс синдром
РКИ	рандомизированные контролируемые исследования
Р-р	раствор
СД	сахарный диабет
СЗП	свежезамороженная плазма
СКВ	системная красная волчанка
СОЖ	слизистая оболочка желудка
СРБ	С-реактивный белок
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
Т4	тиroxсин
ТП	трансплантация печени
ТТГ	тиреотропный гормон
Тц	тромбоциты
ТЦП	тромбоцитопения
ТЦПП	тромбоцитопеническая пурпурा
УДХК	урсодезоксихолевая кислота
УЗДГ	ультразвуковая допплерография
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФПН	фульминантная печеночная недостаточность
ФПП	функциональные пробы печени
ХВГ	хронический вирусный гепатит
ХГ	хронический гастрит
ЦП	цирроз печени
ЩЖ	щитовидная железа
ШФ	щелочная фосфатаза

ЭГДС	эзофагогастродуоденоскопия
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭЭГ	электроэнцефалография
ЯБ	язвенная болезнь
ANA	антинуклеарные антитела
ANCA	антинейтрофильные цитоплазматические антитела
Anti-HAV IgM	антитела класса IgM к вирусу гепатита А
Anti-HCV	антитела к антигенам вируса гепатита С
Anti-HEV Ig M	антитела класса IgM к вирусу гепатита Е
ASMA	антитела к гладкой мускулатуре
FDA	Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов)
Hb	гемоглобин
HbA1C	глицированный гемоглобин
HBsAg	поверхностный антиген вируса гепатита В
HCV RNA	рибонуклеиновая кислота вируса гепатита С
HELLP	Hemolysis(гемолиз), Elevated liver enzymes (повышение активности печеночных ферментов), Low platelet count (снижение количества тромбоцитов)
Ht	гематокрит
HBV DNA	дезоксирибонуклеиновая кислота вируса гепатита В
LBx	биопсия печени
LKM	антитела к микросомам печени
MRCP	магнитно-резонансная холангипанкреатография
pANCA	перинуклеарные антинейтрофильные цитоплазматические антитела
SLA	антитела к растворимому антигену печени
ULN	верхняя граница нормы
AMA/AMA-M2	антиmitохондриальные антитела антинейтрофильные цитоплазматические антитела антинейтрофильные цитоплазматические антитела
Hр	<i>Helicobacter pylori</i>
↑	повышение, увеличение
↓	снижение, уменьшение

16. Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- Нерсесов Александр Витальевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗСР РК, председатель Казахской ассоциации по изучению печени, член EASL, AASLD, APASL, Комитета экспертов ВОЗ, Алматы, Казахстан;
- Калиаскарова Кульпаш Сагындыковна – д.м.н., руководитель Центра гепатологии и гастроэнтерологии АО «Национальный научный центр онкологии и

трансплантологии» КФ «УМС», главный внештатный гастроэнтеролог-гепатолог МЗСР РК, заместитель председателя Казахской ассоциации по изучению печени, член EASL, Астана, Казахстан;

3) Доскожаева Сауле Темирбулатовна – д.м.н., профессор, проректор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Казахского медицинского университета непрерывного образования, Алматы, Казахстан;

4) Базылбекова Зейнеп Омирзаковна – д.м.н., заведующая отделением патологии беременности НЦ акушерства и гинекологии МЗСР РК, Алматы, Казахстан;

5) Бедельбаева Гульнара Габдуалиевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии Института последипломного образования Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан;

6) Джумабаева Алмагуль Еркеновна – магистр медицины, ассистент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗСР РК, секретарь Казахской ассоциации по изучению печени, член EASL, Алматы, Казахстан

7) Калиева Мира Маратовна – к.м.н., заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.

17. Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

18. Список рецензентов:

1) Пальгова Л. К. – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и дистологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, член EASL, APASL, г. Санкт-Петербург, Россия;

19. Условия пересмотра: пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов диагностики и лечения с уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы.

1) The Management of Nausea and Vomiting of Pregnancy and Hyperemesis Gravidarum//Green-top Guideline No. 69, June 2016//Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, NICE accredited.

2) Elisabeth Birkeland, Guro Stokke, Randi J. Tangvik, Erik A. Torkildsen, Jane Boateng, Anne L. Wollen, Susanne Albrechtsen, Hans Flaatten, Jone Trovik. Norwegian PUQE (Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea). Identifies Patients with Hyperemesis Gravidarum and Poor Nutritional Intake: A Prospective Cohort Validation Study. PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0119962. April 1, 2015.

3) Schutt VA and Minuk GY (2007) Liver diseases unique to pregnancy. Best Pract Res Clin Gastroenterol 21: 771- 792.

4) Khulood T.Ahmed, Ashraf A.Almashhrawi, Rubayat N.Rahman, Ghassan M. Hammoud, Jamal A. Ibdah. Liver diseases in pregnancy: Diseases unique to pregnancy.

- World J Gastroenterol. 2013 November 21; 19(43): 7639-7646. ISSN 1007-9327 (print). ISSN 2219-2840 (online).
- 5) David Friedel, Stavros Stavropoulos, Shahzad Iqbal, Mitchell S Cappell. Gastrointestinal endoscopy in the pregnant woman. World J Gastrointest Endosc. 2014 May 16; 6(5): 156-167. ISSN 1948-5190 (online).
 - 6) Kenya Kamimura, Hiroyuki Abe, Hirokazu Kawai, Hiroteru Kamimura, Yuji Kobayashi, Minoru Nomoto, Yutaka Aoyagi, Shuji Terai. Advances in understanding and treating liver diseases during pregnancy: A review. World J Gastroenterol. 2015 May 7; 21(17): 5183-5190. ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online).
 - 7) The management of severe pre-eclampsia/eclampsia. RCOG Guideline No. 10(A) 2010.
 - 8) Shashank Shekhar, Gaurav Diddi. Liver disease in pregnancy. Review Article. Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology, 54 (2015), 475e482.
 - 9) Howard Ernest Herrell. Nausea and Vomiting of Pregnancy. American Family Physician, Volume 89, Number 12, June 15, 2014.
 - 10) South Australian Perinatal Practice Guidelines «Obstetric cholestasis». South Australian Maternal & Neonatal Community of Practice. Last Revised: 19/4/2016.
 - 11) Iris J. Grootenhuis, Margot E. Vinke, Tessa J. Roseboom and Rebecca C. Painter. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Utility of Corticosteroids in the Treatment of Hyperemesis Gravidarum. Nutrition and Metabolic Insights 2015:8 (S1).
 - 12) Tram T. Tran, Joseph Ahn, Nancy S. Reau. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. Am J Gastroenterol advance online publication, 2 February 2016; doi: 10.1038/ajg.2015.430.
 - 13) Mario Festin. All rights reserved Nausea and vomiting in early pregnancy. BMJ Publishing Group Ltd 2014.
 - 14) Jill Ablett. Acute fatty liver of pregnancy guideline (GL780). March 2016.
 - 15) Amelia Tan, Therese Foran, Amanda Henry. Managing nausea and vomiting in pregnancy in a primary care setting. The Royal Australian College of General Practitioners, 2016.
 - 16) Susanna Timonen et all. Turun Yliopiston Julkaisuja – Annales Universitatis Turkuensis Sarja - ser. D osa - tom. 1215. Medica – Odontologica. Painosalama Oy - Turku, Finland 2016.
 - 17) Royal College of Obstetricians. Obstetric Cholestasis. RCOG Green-top Guideline No. 43. April 2011. NICE accredited.
 - 18) Ghassan M. Hammoud, Jamal A. Ibdah. Preeclampsia-induced Liver Dysfunction, HELLP
 - 19) Syndrome, and Acute Fatty Liver of Pregnancy. Clinical Liver Disease, Vol 4, No 3, September 2014.
 - 20) ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) Practice Bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. Obstet Gynecol. 2004 Apr. 103(4):803-14. [Medline];
 - 21) Heinrichs L. Linking olfaction with nausea and vomiting of pregnancy, recurrent abortion, hyperemesis gravidarum, and migraine headache. Am J Obstet Gynecol. 2002 May. 186(5 Suppl Understanding):S215-9.[Medline].
 - 22) Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2003. (4):CD000145. [Medline].

- 23) Kirsten J Sasaki, BS Anand. Liver Disease and Pregnancy. Medscape, updated: Aug 2015: <http://emedicine.medscape.com/article/188143-overview#a1>.
- 24) Spruill SC, Kuller JA. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke's encephalopathy. *Obstet Gynecol.* 2002 May. 99(5 Pt 2):875-7. [Medline].
- 25) Bolin M, Akerud H, Cnattingius S, Stephansson O, Wikstrom AK. Hyperemesis gravidarum and risks of placental dysfunction disorders: a population-based cohort study. *BJOG.* 2013 Apr. 120(5):541-7. [Medline].
- 26) Veenendaal MV, van Abeelen AF, Painter RC, van der Post JA, Roseboom TJ. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2011 Oct. 118(11):1302-13. [Medline]
- 27) Ayyavoo A, Derraik JG, Hofman PL, Biggs J, Bloomfield FH, Cormack BE. Severe hyperemesis gravidarum is associated with reduced insulin sensitivity in the offspring in childhood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Aug. 98(8):3263-8. [Medline].
- 28) Guntupalli SR and Steingrub J (2005) Hepatic disease and pregnancy: an overview of diagnosis and management. *Crit Care Med* 33 (Suppl): S332-S339.
- 29) Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology.* 2004 Aug. 40(2):467-74. [Medline].
- 30) Arrese M and Reyes H (2006) Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a past and present riddle. *Ann Hepatol* 5: 202-205.
- 31) Keitel V et al. (2006) Combined mutations of canalicular transporter proteins cause severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology* 131: 624-629.
- 32) Reyes H et al. (2006) Is a leaky gut involved in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy? *Hepatology* 43: 715-722; Hay JE (2008) Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 47: 1067-1076.
- 33) Heikkinen J, Mäentausta O, Ylöstalo P, Jänne O. Serum bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy during treatment with phenobarbital or cholestyramine. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1982 Dec. 14(3):153-62. [Medline].
- 34) Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2009 Feb 28. 15(8):897-906.[Medline].
- 35) Fidelma B Rigby, Ronald M Ramus. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Workup. Medscape, updated Apr 23, 2014: <http://emedicine.medscape.com/article/1562288-workup>.
- 36) Gurung V, Middleton P, Milan SJ, Hague W, Thornton JG. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013. 6:CD000493. [Medline].
- 37) Ribalta J, Reyes H, Gonzalez MC, Iglesias J, Arrese M, Poniachik J, et al. S-adenosyl-L-methionine in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with negative results. *Hepatology.* 1991 Jun. 13(6):1084-9. [Medline].
- 38) Palma J, Reyes H, Ribalta J, et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J Hepatol.* 1997 Dec. 27(6):1022-8. [Medline].

- 39) Kondrackiene J, Beuers U, Kupcinskas L. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid versus cholestyramine in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology*. 2005 Sep. 129(3):894-901. [Medline].
- 40) Alsulyman OM, Ouzounian JG, Ames-Castro M, Goodwin TM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Oct. 175(4 Pt 1):957-60. [Medline].
- 41) Jain R, Suri V, Chopra S, Chawla YK, Kohli KK. Obstetric cholestasis: outcome with active management. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013 May. 39(5):953-9. [Medline].
- 42) Wikstrom Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG*. 2013 May. 120(6):717-23. [Medline].
- 43) Rajasri AG, Srestha R, Mitchell J. Acute fatty liver of pregnancy (AFLP)--an overview. *J Obstet Gynaecol*. 2007 Apr. 27(3):237-40. [Medline].
- 44) Ahmed KT, Almashhrawi AA, Rahman RN, Hammoud GM, Ibdah JA. Liver diseases in pregnancy: diseases unique to pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 21. 19(43):7639-46. [Medline].
- 45) Bellig LL. Maternal acute fatty liver of pregnancy and the associated risk for long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme a dehydrogenase (LCHAD) deficiency in infants. *Adv Neonatal Care*. 2004 Feb. 4(1):26-32. [Medline].
- 46) Ibdah JA. Acute fatty liver of pregnancy: an update on pathogenesis and clinical implications. *World J Gastroenterol*. 2006 Dec 14. 12(46):7397-404. [Medline].
- 47) Benjaminov FS, Heathcote J. Liver disease in pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2004 Dec. 99(12):2479-88.[Medline].
- 48) Michael J Barsoom, Ronald M Ramus. Acute Fatty Liver of Pregnancy. Medscape, updated Jan 15, 2015: <http://emedicine.medscape.com/article/1562425-overview>.
- 49) Vigil-de Gracia P, Montufar-Rueda C. Acute fatty liver of pregnancy: diagnosis, treatment, and outcome based on 35 consecutive cases. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011 Sep. 24(9):1143-6. [Medline].
- 50) Jamjute P, Ahmad A, Ghosh T, Banfield P. Liver function test and pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009 Mar. 22(3):274-83. [Medline].
- 51) Sibai BM. Imitators of severe pre-eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009 Jun. 33(3):196-205. [Medline].
- 52) Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG. Acute fatty liver of pregnancy: clinical outcomes and expected duration of recovery. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Nov. 209(5):456.e1-7. [Medline].
- 53) Browning MF, Levy HL, Wilkins-Haug LE, Larson C, Shih VE. Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2006 Jan. 107(1):115-20. [Medline].
- 54) Martin JN Jr, Briery CM, Rose CH, Owens MT, Bofill JA, Files JC. Postpartum plasma exchange as adjunctive therapy for severe acute fatty liver of pregnancy. *J Clin Apher*. 2008. 23(4):138-43. [Medline].
- 55) Jin F, Cao M, Bai Y, Zhang Y, Yang Y, Zhang B. Therapeutic effects of plasma exchange for the treatment of 39 patients with acute fatty liver of pregnancy. *Discov Med*. 2012 May. 13(72):369-73. [Medline].

- 56) Chu YF, Meng M, Zeng J, Zhou HY, Jiang JJ, Ren HS, et al. Effectiveness of combining plasma exchange with continuous hemodiafiltration on acute fatty liver of pregnancy complicated by multiple organ dysfunction. *Artif Organs*. 2012 Jun. 36(6):530-4. [Medline].
- 57) Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P,. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut*. 2008 Jul. 57(7):951-6. [Medline];
- 58) Sibai BM. Imitators of severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2007 Apr. 109(4):956-66. [Medline]
- 59) Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Aug. 175(2):460-4. [Medline].
- 60) Martin JN Jr, Blake PG, Lowry SL, Perry KG Jr, Files JC, Morrison JC. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: how rapid is postpartum recovery?. *Obstet Gynecol*. 1990 Nov. 76(5 Pt 1):737-41. [Medline].
- 61) Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet*. 2010 Feb 13. 375(9714):594-605. [Medline].
- 62) Burwick RM, Feinberg BB. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome. *Placenta*. 2013 Feb. 34(2):201-3. [Medline]; Geary M. The HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997 Aug. 104(8):887-91. [Medline].
- 63) Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ, Dowswell T. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010. (9):CD008148.[Medline].
- 64) Habli M, Eftekhari N, Wiebracht E, et al. Long-term maternal and subsequent pregnancy outcomes 5 years after hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Oct. 201(4):385.e1-5. [Medline].