

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР  
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

Доцент  
БАЛЕЗИН Леонид Захарович

**НЕКОТОРЫЕ ГЕПАТО-ЭНДОКРИННЫЕ  
ВЗАИМООТНОШЕНИЯ И ОСОБЕННОСТИ  
ТЕЧЕНИЯ И ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ  
ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ**

(140001 — акушерство и гинекология)

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР  
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

Доцент  
БАЛЕЗИН Леонид Захарович

НЕКОТОРЫЕ ГЕПАТО-ЭНДОКРИННЫЕ  
ВЗАИМООТНОШЕНИЯ И ОСОБЕННОСТИ  
ТЕЧЕНИЯ И ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ  
ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

(140001 — акушерство и гинекология)

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Работа выполнена на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета Свердловского государственного медицинского института

### Научный консультант

Заслуженный деятель науки РСФСР,  
доктор медицинских наук, профессор *И. И. Бенедиктов*

### Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор *Г. М. Савельева*

Доктор медицинских наук, *Ю. М. Блошанский*

Доктор биологических наук, профессор *А. М. Генкин*

Отзыв о научно-практической ценности работы дан Ижевским государственным медицинским институтом.

Автореферат разослан *12 марта* 1974 г.

Защита диссертации состоится *12 апреля* 1974 г. на заседании Ученого совета Свердловского государственного медицинского института (ул. Репина, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института (ул. Ермакова, 17).

Ученый секретарь Совета доцент *З. М. Мельникова*

Экстрагенитальные заболевания неблагоприятно отражаются на течении беременности, родов и являются частой причиной антенатальных нарушений плода. В структуре экстрагенитальной патологии заболевания печени занимают не последнее место и имеют тенденцию к росту. При этом, заболевания печени у женщин встречаются чаще, чем у мужчин, также как и у беременных по сравнению с небеременными. Причины указанного обстоятельства во многом не ясны.

Клинические данные убедительно свидетельствуют о том, что заболевания печени отягощают течение беременности, а последняя является причиной проявления заболеваний печени и их обострения. Однако, патогенетическая сущность этой взаимосвязи далеко не выяснена. Можно предполагать, что это зависит от значительной перестройки обменных процессов и, в том числе гормональных, в организме беременных женщин. Известно, что даже при физиологически протекающей беременности имеется функциональная напряженность печени.

Во время беременности уровень половых гормонов увеличивается. Последние же оказывают влияние на энергетический и пластический обмен. И здесь имеется взаимосвязь, поскольку печень участвует в обмене половых гормонов и является важной составной частью в гормональной регуляции, обеспечивающей гомеостаз (Zondek, 1935; Kirgis, Rothchild, 1952; А. Фишер, 1961; И. И. Бенедиктов, 1970).

Анализ клинических данных указывает на наличие гормональных нарушений при заболеваниях печени. С другой стороны экспериментальные исследования свидетельствуют о токсическом действии на печень высоких концентраций эстрогенов (Мадьяр, 1962; Ю. Ф. Борисова, 1962; Jones, Cohen, 1963; Chull S. Song et. al., 1969).

В литературе представлено большое количество работ, посвященных белковообразовательной, пигментной, ферментативной, антиоксидантной и другим функциям печени во время беременности (С. И. Кошкина, 1961; А. Котасек, 1962; Bayer, 1970 и многие другие). Имеются исследования функционального состояния печени при ее заболеваниях у беременных, в основном при инфекционном гепатите (И. З. Закиров, 1958; В. И. Рычнев, 1965; Н. А. Фарбер, 1970; Munoz, Martinez, 1970 и другие). Но нам не удалось найти данных о комплексном изучении гепа-

то-эндокринных показателей у беременных с хроническими заболеваниями печени.

Несмотря на всю очевидность неблагоприятного течения беременности и ее исходов при заболеваниях печени, в клинической практике и акушерами и терапевтами не уделяется должного внимания соответствующему обследованию и планомерному лечению указанной группы беременных женщин. Особенно важна диагностика скрыто протекающей патологии печени и желчевыводящих путей, так как они нередко проявляются впервые с наступлением беременности и способствуют значительной частоте акушерской патологии. Следует отметить почти полное отсутствие диспансерного наблюдения за беременными с заболеваниями печени. При этом имеются весьма противоречивые мнения и, порой, необоснованные рекомендации о тактике ведения беременности и родов.

Все сказанное определило цель нашей работы — установить характер гепато-эндокринных взаимоотношений у беременных женщин, страдающих патологией печени. Для решения этой цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить особенности течения беременности и родов и выявить частоту акушерской патологии у беременных с хроническими заболеваниями печени.
2. Провести исследование некоторых гепато-эндокринных показателей у беременных с различными заболеваниями печени и при сочетании последних с рядом акушерской патологии.
3. Изучить изменение гепато-эндокринных показателей в процессе лечения беременных с заболеваниями печени.
4. Разработать методику комплексного обследования и лечения указанной группы беременных.

### **Объем работы и методика исследования**

Для решения поставленных задач, в клинико-лабораторном плане нами обследованы 750 беременных женщин, у которых выполнено 4400 лабораторных исследований.

Для выяснения частоты акушерской патологии проведен клинико-статистический анализ у 570 беременных и рожениц с заболеваниями печени.

Экскреция половых гормонов и функциональные показатели печени изучены у 110 здоровых беременных женщин, у 150 беременных с хроническими заболеваниями печени, у 40 беременных с инфекционным гепатитом, у 70 беременных с некоторой акушерской патологией без заболеваний печени.

В группе беременных с хроническими заболеваниями печени проведен анализ гепато-эндокринных показателей соответственно имеющейся акушерской патологии (ранние и поздние токси-

козы, угроза прерывания беременности в различных сроках, анемия, сосудистая гипотония, кровотечения в родах).

Для выяснения динамики гепато-эндокринных показателей у беременных с заболеваниями печени до и после гепатотропной терапии проведен анализ указанных показателей у 35 беременных с хроническими заболеваниями печени и у 30 беременных с инфекционным гепатитом. Причем, экскреция половых гормонов и функциональные пробы печени определялись от 3 до 6 раз в процессе лечения с интервалом 3—7 дней. Этот своеобразный «клинический эксперимент» проводился с целью изучения экскреции половых гормонов в зависимости от функционального состояния печени, а также для выяснения связи гормональных изменений с клиническими особенностями течения акушерской патологии при заболеваниях печени в процессе лечения.

Кроме общеклинического обследования определялись следующие показатели: общий белок сыворотки крови рефрактометрическим методом; белковые фракции методом электрофореза на бумаге по А. Е. Гурвичу; концентрация фибриногена по методу Р. А. Рутберг; сулемово-осадочная реакция по Гринстед; тимоловая реакция по методу Мак Лагана; аланиновая (АЛТ) и аспарагиновая (АСТ) трансаминазы по методу Т. С. Пасхиной; фибринолитическая активность крови по методу Ковальского с соавторами; концентрация билирубина по Ендрасику; концентрация холестерина сыворотки крови по Энгельгард—Смирновой в модификации Левченко. Содержание суммарного количества нуклеиновых кислот в крови определялось спектрофотометрическим методом по П. В. Симакову. Определение экскреции эстрогенов по фракциям проводилось методом Wgown, в модификации О. Н. Савченко и Г. С. Степанова. Экскреция прегнандиола проводилась по методу Klopffer с соавторами.

### **Особенности течения беременности и родов при хронических заболеваниях печени**

По общему мнению, такие острые и особенно хронические заболевания печени как холециститы, гепато-холециститы, холестисто-холангиты, остаточные явления инфекционного гепатита и другие, встречаются у беременных чаще других заболеваний, в том числе и болезни Боткина, как таковой. Однако, подавляющее большинство исследований посвящено инфекционному гепатиту у беременных и совершенно недостаточно работ, отражающих особенности течения и взаимовлияния хронических заболеваний печени у беременных. Почти отсутствуют данные о конкретных цифровых значениях частоты акушерской патологии у указанной группы беременных.

Учитывая выше изложенное, нами проведен клинико-статистический анализ течения и исходов беременности и родов у 570 беременных с хроническими заболеваниями печени, а также с перенесенным в прошлом инфекционным гепатитом.

Полученные данные свидетельствуют о том, что у беременных чаще приходится встречаться с хроническим гепато-холециститом (45,6%), реже с хроническим холециститом (17,5%) и еще реже с хроническим холецисто-холангитом (5,3%). Инфекционный гепатит в анамнезе был отмечен у 171 беременной (30%).

Из общего числа обследованных женщин, у 88% заболевание печени диагностировано более чем за 3 года до наступления настоящей беременности. В течение последних 3-х лет — у 12%.

В связи с настоящей беременностью обострение хронических заболеваний печени отмечены у 33%, а в связи с настоящей и предыдущей беременностями частота обострения составила 43,5%. Необходимо отметить, что более 60% обострений наблюдались во втором триместре беременности (16—26 недель). При этом наблюдалась самая различная симптоматика: диспептические расстройства, кожный зуд, боли в области печени, запоры, желтушность кожных покровов (реже) и другие. Плохая переносимость беременности была у 41% женщин. Имеются определенные трудности дифференцировки некоторых из указанных симптомов. В частности речь идет о диспептических расстройствах в случаях, нередко присоединяющегося, раннего токсикоза беременных.

Хронические заболевания печени у беременных чаще встречаются до 35 лет. Причем, почти половина (250 женщин), от общего числа обследованных, была в возрасте до 26 лет. До 30 лет было 70% из числа обследованных, и всего 8% беременных были старше 35 лет. Некоторое смещение частоты в сторону более молодого возраста у беременных, в наших исследованиях, логично объяснить выраженностью происходящих гормональных изменений во время беременности.

В обследованных группах беременных нам не удалось отметить особой частоты каких-либо заболеваний в прошлом.

Первобеременных, из общего числа обследованных, было 231 женщина. Первые роды предстояли 363 женщинам (64%). Такое расхождение между первой беременностью и первыми родами объясняется значительным числом самопроизвольных выкидышей и, возможно, необоснованным прерыванием беременности по медицинским показаниям. Повторнородящих женщин было 207 (36%). Из них, одни роды в анамнезе были у 165 женщин; 2 родов — у 32; 3 и более родов — у 10 женщин.

У обследованных беременных с хроническими заболеваниями печени отмечена различная акушерская патология; токсикоз

беременных (тошнота, рвота) наблюдался у 35,1% женщин; поздний токсикоз (водянка, нефропатия) — у 28%; сочетание раннего и позднего токсикозов — у 14% женщин; угрожающее прерывание беременности наблюдалось у 44% женщин. Причем, угрожающие выкидыши — у 27%, а преждевременные роды — у 17% женщин. В ряде случаев угроза прерывания неоднократно повторялась на протяжении беременности. Наиболее часто угрожающее прерывание наблюдалось во втором триместре беременности (более 60%). Беременность прервалась до срока у 21% женщин. Здесь же следует сказать, что у обследованных женщин при предыдущей беременности самопроизвольное ее прерывание составило более 30% (без учета искусственных абортов по медицинским показаниям). Сочетание угрожающего прерывания с ранними и поздними токсикозами беременных выявлено у 20% женщин.

Из общего числа обследованных, у 24% беременных наблюдалась сосудистая гипотония и у 29% — анемия.

В процессе родового акта, в послеродовом и раннем послеродовом периодах также отмечена патология. Слабость родовой деятельности была у 18% рожениц; кровотечения в послеродовом и раннем послеродовом периоде составили 33%; травматизм в родах — 22,5%. Несвоевременное излитие околоплодных вод наблюдалось в 21% от числа родов; вскрытие плодного пузыря произведено в 15%.

У беременных с заболеваниями печени нередко страдает плод. Так угрожающая асфиксия плода на нашем материале соответствовала 14%; нарушение мозгового кровообращения отмечено у 7% новорожденных; различная степень гипотрофии была у 20% новорожденных. Другие осложнения (желтуха, пневмония и др.) встретились у 11% новорожденных детей.

Таким образом, данные клинического анализа течения беременности и родов при патологии печени показали значительную частоту обострения хронических заболеваний печени и наличия акушерской патологии при этом. Если взаимоотношения влияния заболеваний печени и беременности в настоящее время не вызывает сомнения и является общепризнанным, то патогенетическая сущность такой взаимосвязи во многом остается не выясненной.

### **Гепато-эндокринные показатели у здоровых беременных и при заболеваниях печени**

Сложные и многогранные нейро-гуморальные сдвиги, происходящие в организме беременной женщины, обуславливают ряд характерных изменений со стороны различных ее органов и функциональных систем, в особенности со стороны обмена веществ. Это, естественно, не может не отразиться на состоянии и

динамике столь важных показателей обмена, как содержание гормонов, белков, ферментов и т. д.

Учитывая значительную гормональную перестройку во время беременности, принимая во внимание влияние половых гормонов на различные стороны обмена веществ, изучение гепато-эндокринных взаимоотношений представляет большой интерес с научной и практической точки зрения.

Анализ гепато-эндокринных показателей у 110 здоровых беременных женщин показал, что с прогрессированием беременности экскреция эстрогенов и прегнандиола увеличивается особенно, начиная со второго триместра беременности. Указанные гормональные изменения сопровождались увеличением концентрации холестерина в сыворотке крови, уровня нуклеиновых кислот крови, умеренным увеличением общего билирубина в сыворотке. Изменение показателей белковообразовательной функции печени характеризовалось снижением содержания альбуминов в сыворотке крови, увеличением глобулиновых фракций особенно  $\alpha$ -глобулинов, и показателей осадочных реакций. Активность трансаминаз существенно не менялась.

Наибольшая выраженность изменений гепато-эндокринных показателей обнаружена во втором триместре беременности и совпадает с периодом активации обменных процессов в целом, в том числе со значительной гормональной перестройкой в этот период, (таблица 1).

В конце первого и, особенно, во втором триместре беременности отмечено значительное увеличение экскреции половых гормонов, которые могут оказывать влияние на различные обменные процессы. Учитывая большое участие печени в связывании, инаktivации и выведении половых гормонов, нагрузка на печень, в связи с указанным выше обстоятельством, значительно увеличивается.

В ранние сроки беременности при хронических заболеваниях печени выявлено увеличение концентрации холестерина сыворотки крови, умеренные изменения показателей белковообразовательной функции печени (снижение фракции альбуминов, повышение  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$ -глобулиновых фракций, положительные осадочные реакции), увеличение аланиновой трансаминазы, увеличение уровня нуклеиновых кислот. Указанные изменения сопровождались снижением экскреции различных фракций эстрогенов, увеличением экскреции прегнандиола. (таблица 1).

Во втором триместре беременности наблюдаются наиболее выраженные изменения гепато-эндокринных показателей. У беременных с хроническими заболеваниями печени в указанный период отмечена диспротеинемия, положительные осадочные реакции, гиперхолестеринемия. Происходит снижение уровня нуклеиновых кислот и трансаминазной активности. Изменение

Таблица I

Гепато-эндокринные показатели у здоровых беременных и при хронических заболеваниях печени ( $X \pm m$ , P)

	I триместр		II триместр		III триместр	
	контроль (здоровые беремен.)	беремен. с хрон. заб. печени	контроль (здоровые беремен.)	беремен с хрон. заб. печени	контроль (здоровые беремен.)	беремен. с хрон. заб. печени
Холестерин (мг%) . . . . .	163,7 ± 9,8	198,9 ± 13,2 P < 0,05	193,6 ± 14,4	337 ± 7,1 P < 0,001 P <sub>1</sub> < 0,001	232 ± 14,6	242 ± 8,5 P > 0,05 P <sub>2</sub> < 0,01
Прегнандиол (мг/24 ч) . . . . .	7,26 ± 1,0	10,7 ± 1,35 P < 0,05	11,95 ± 0,9	14,1 ± 0,78 P < 0,05 P <sub>1</sub> < 0,001	23,0 ± 2,9	16,0 ± 1,3 P < 0,05 P <sub>2</sub> > 0,001
Эстрон (мкг/24 ч) § . . . . .	90 ± 12,6	28,6 ± 3,8 P < 0,05	185 ± 18,2	297 ± 31 P < 0,01 P <sub>1</sub> < 0,001	277 ± 16,1	422 ± 47 P < 0,01 P <sub>2</sub> < 0,05
Эстрадиол (мкг/24 ч) . . . . .	50,4 ± 3,6	20,0 ± 9,1 P < 0,05	152,8 ± 12,8	181 ± 20 P > 0,05 P <sub>1</sub> < 0,001	197 ± 15,9	333 ± 41 P < 0,01 P <sub>2</sub> < 0,001
Эстриол (мкг/24 ч) . . . . .	545,7 ± 79,0	427 ± 62,4 P > 0,05	3605 ± 309	4866 ± 292 P < 0,01 P <sub>1</sub> < 0,001	6426 ± 771	9363 ± 803 P < 0,05 P <sub>2</sub> < 0,001
Эстрогены суммарно (мкг/24 ч)	689 ± 79,2	474 ± 64,6 P < 0,05	3950 ± 292	5344 ± 326 P < 0,05 P <sub>1</sub> < 0,001	6899 ± 735	10108 ± 849 P < 0,05 P <sub>2</sub> < 0,001
Нуклеиновые кислоты (мг% НК P) . . . . .	8,3 ± 0,4	9,68 ± 0,4 P < 0,01	9,6 ± 0,5	8,6 ± 0,25 P < 0,05 P <sub>1</sub> < 0,05	10,3 ± 0,7	12,3 ± 0,33 P < 0,05 P <sub>2</sub> < 0,05
АСТ (ед.) . . . . .	19,0 ± 1,2	16,7 ± 2,1 P > 0,05	20,4 ± 1,7	15,1 ± 1,1 P < 0,05 P <sub>1</sub> > 0,05	17,9 ± 1,7	16,3 ± 1,06 P > 0,05 P <sub>2</sub> > 0,05
АЛТ (ед.) . . . . .	19,1 ± 1,0	23,4 ± 1,9 P < 0,05	24,1 ± 1,2	20,7 ± 1,1 P < 0,05 P <sub>1</sub> > 0,05	21,2 ± 1,5	19,2 ± 0,72 P > 0,05 P <sub>2</sub> > 0,05
Билирубин (мг%) . . . . .	0,34 ± 0,03	0,52 ± 0,03 P < 0,001	0,36 ± 0,08	0,58 ± 0,03 P < 0,01 P <sub>1</sub> > 0,05	0,39 ± 0,06	0,58 ± 0,04 P < 0,01 P <sub>2</sub> > 0,05
Общий белок (г%) . . . . .	7,27 ± 0,1	7,25 ± 0,09 P > 0,05	7,21 ± 0,13	7,17 ± 0,05 P > 0,05 P <sub>1</sub> > 0,05	7,2 ± 0,14	7,5 ± 0,08 P < 0,05 P <sub>2</sub> < 0,05

Т а б л. 1 (продолжение)

	I триместр		II триместр		III триместр	
	контроль (здоровые беремен.)	беремен. с хрон. заб. печени	контроль (здоровые беремен.)	беремен. с хрон. заб. печени	контроль (здоровые беремен.)	беремен. с хрон. заб. печени
Альбумины (г%) . . . . .	3,5±0,2	3,0±0,08 P<0,05	3,3±0,15	2,6±0,13 P<0,05 P <sub>1</sub> <0,05	2,8±0,16	2,6±0,14 P>0,05 P <sub>2</sub> >0,05
α <sub>1</sub> -глобулины (г%) . . . . .	0,47±0,05	0,67±0,07 P<0,05	0,51±0,05	0,73±0,09 P<0,05 P <sub>1</sub> >0,05	0,75±0,1	0,93±0,07 P>0,05 P <sub>2</sub> <0,05
α <sub>2</sub> -глобулины (г%) . . . . .	0,82±0,07	1,0±0,06 P<0,05	0,99±0,05	1,25±0,05 P<0,05 P <sub>1</sub> <0,05	1,08±0,05	1,20±0,07 P>0,05 P <sub>2</sub> >0,05
β-глобулины (г%) . . . . .	1,05±0,06	1,2±0,09 P<0,05	1,1±0,6	1,3±0,09 P<0,05 P <sub>1</sub> >0,05	1,13±0,12	1,33±0,06 P<0,05 P <sub>2</sub> >0,05
γ-глобулины (г%) . . . . .	1,39±0,15	1,34±0,06 P>0,05	1,3±0,09	1,45±0,05 P<0,05 P <sub>1</sub> >0,05	1,4±0,14	1,5±0,14 P>0,05 P <sub>2</sub> >0,05
Фибриноген (мг%) . . . . .	337±13,4	286,9±10,0 P<0,05	390±13,5	312,7±7,4 P<0,05 P <sub>1</sub> <0,05	434±30,5	349,7±7,7 P<0,05 P <sub>2</sub> <0,05
Фибринолитическая активность (мин) . . . . .	178,4±9,0	199,3±10,8 P>0,05	181±10,6	172±6,0 P>0,05 P <sub>1</sub> <0,05	233±21,7	173±7,5 P<0,05 P <sub>2</sub> >0,05
Сулемово-осадочная реакция (мл.) . . . . .	2,4±0,04	1,98±0,05 P<0,05	2,04±0,02	1,94±0,14 P<0,05 P <sub>1</sub> >0,05	2,0±0,03	1,9±0,03 P<0,05 P <sub>2</sub> >0,05
Тимоловая реакция (ед.) . . . .	12,0±1,1	18,03±1,7 P<0,05	16,4±1,2	20,5±0,84 P<0,05 P <sub>1</sub> >0,05	17,6±2,2	26,9±1,6 P<0,05 P <sub>2</sub> >0,05

Примечание: В таблице I P—достоверность различия группы беременных с хроническими заболеваниями печени относительно соответствующего срока у здоровых беременных; P<sub>1</sub>—больные II и I триместра; P<sub>2</sub>—больные III и II триместра беременности.

указанных показателей функции печени сопровождался значительным повышением экскреции половых гормонов.

В третьем триместре беременности увеличилась выраженность диспротеинемии, отмечено снижение ферментативной активности, повышение уровня нуклеиновых кислот. Концентрация холестерина значительно снизилась. Экскреция эстрогенов продолжала увеличиваться, экскреция прегнандиола — снижена.

Следует отметить, что со стороны некоторых функциональных тестов печени у обследованных беременных не удалось выявить отклонения от нормальных величин. Этот факт соответствует имеющимся в литературе данным (Н. А. Фарбер, 1970). Поэтому для правильной оценки показателей, исследования должны проводиться в динамике.

Характер изменений некоторых показателей у беременных с инфекционным гепатитом, в определенной степени, аналогичен данным в группе беременных с хроническими заболеваниями печени, хотя при этом имеется ряд отличий. Прежде всего, обращает на себя внимание высокий уровень экскреции эстрогенов и снижение экскреции прегнандиола во всех триместрах беременности. Отмечается значительное нарушение соотношения фракций эстрогенов в сторону повышения «активных» фракций во втором триместре беременности. Если сумма эстронов и эстрадиола при хронических заболеваниях печени была равна 489 мкг/24 ч, то при инфекционном гепатите эта цифра составила 1290 мкг/24 ч. Со стороны функциональных показателей печени при инфекционном гепатите наблюдаются более выраженные изменения. Отмечается высокая трансаминазная активность сыворотки крови, значительное увеличение концентрации билирубина. Уровень холестерина в сыворотке крови увеличивается во II и снижается в III триместре беременности. Более выраженные изменения отмечены и со стороны осадочных реакций (таблица 2).

При инфекционном гепатите у беременных отмечается взаимосвязь гепато-эндокринных показателей с тяжестью заболевания и временем начала терапии.

Полученные данные у беременных с заболеваниями печени позволяют предполагать об отрицательном влиянии высокого уровня половых гормонов (в частности эстрогенов) на другие функциональные показатели печени. В свою очередь изменение некоторых видов обмена при патологии печени обусловило наличие значительных гормональных нарушений. Частота и форма последних носила различный характер.

В ранние сроки беременности, а также в конце ее чаще наблюдался гипоэстрогенизм. Гипопрогестеронизм отмечен равномерно во все сроки беременности, но превалировал в III триместре беременности. Гиперпрогестеронизм зафиксирован чаще

Таблица 2

Экскреция половых гормонов и некоторые показатели функции печени у беременных с инфекционным гепатитом ( $X \pm m$ , P)

Показатели	I триместр	II триместр	P	III триместр	P <sub>1</sub>
Холестерин (мг%) . . .	201 ± 14,2	240 ± 15,3	< 0,05	173 ± 11,0	< 0,05
Прегнадиол (мг/24 ч)	5,12 ± 0,32	6,0 ± 0,38	> 0,05	10,56 ± 0,94	< 0,05
Эстрон (мкг/24 ч) . . .	172 ± 20,2	533 ± 29,2	< 0,05	524 ± 56,4	> 0,05
Эстрадиол (мкг/24 ч) . . .	220 ± 30,7	772 ± 51,6	< 0,05	393 ± 56	< 0,05
Эстриол (мкг/24 ч) . . .	907 ± 26,3	5093 ± 315,6	< 0,05	11527 ± 886	< 0,05
Сумма эстрогенов (мкг/24 ч) . . . . .	1304 ± 36,4	6401 ± 614	< 0,05	12434 ± 908	< 0,05
Билирубин (мг%) . . . . .	5,31 ± 1,07	4,79 ± 1,6	< 0,05	5,38 ± 0,5	> 0,05
АСТ (ед.) . . . . .	166,5 ± 36,3	178,3 ± 73,6	> 0,05	94,0 ± 14,1	> 0,05
АЛТ (ед.) . . . . .	221 ± 39,3	225,6 ± 75,4	> 0,05	120,5 ± 15,4	> 0,05
Сулемовая реакция (мл.)	1,92 ± 0,07	1,89 ± 0,02	< 0,05	1,88 ± 0,06	> 0,05
Тимоловая реакция (ед.)	19,0 ± 1,1	21 ± 1,3	> 0,05	26,3 ± 1,6	< 0,05

Примечание: В данной таблице P — достоверность различия в группах II и I триместров, P<sub>1</sub> — III и II триместров.

во II триместре и начале III триместра. Гиперэстрогенизм преваляровал у беременных II-го и в начале III триместров. Следует отметить сочетание гиперэстрогенизма с нарушением соотношения фракций эстрогенов в сторону увеличения эстрона и эстрадиола. Обращает на себя внимание и нарушение естественно: соотношения эстрогенов и прогестерона, что не может способствовать физиологическому течению беременности.

Из общего числа обследованных, описанные формы эндокринных нарушений выявлены нами у 40% беременных. У ряда больных имели место сочетанные формы (гиперэстрогенизм и гиперпрогестеронизм, гипозэстрогенизм и гипопрогестеронизм и другие).

Проведенные исследования у беременных с заболеваниями печени выявили тесную взаимосвязь гормональных изменений с другими функциональными показателями печени. Эта закономерность характерна для группы беременных с хроническими заболеваниями печени (гепато-холецистит, холецисто-холангит, дискинезии желчных путей) и при наличии инфекционного гепатита как в анамнезе, так и при настоящей беременности. Указанный факт имеет большое практическое значение, так как позволяет понять частоту гормональных нарушений при столь разных формах патологии печени и определяет соответствующую тактику ведения беременных.

Следует отметить, что некоторые функциональные пробы печени часто находятся в пределах физиологических колебаний. Это затрудняет диагностику ранних форм заболеваний печени. Наши исследования показали, что определение экскреции поло-

вых гормонов является одним из чувствительных методов для оценки функционального состояния печени.

Таким образом, у беременных с заболеваниями печени нарушения отдельных видов обмена (белкового, пигментного, липоидного и др.) снижает способность печени в поддержании гормонального гомеостаза. Возникающие вследствие этого эндокринные нарушения, в свою очередь, неблагоприятно отражаются на функциональном состоянии печени. Клинически такая отрицательная взаимосвязь и взаимообусловленность влечет за собой и частоту обострений хронических заболеваний печени, их более тяжелое течение и разнообразие сопутствующей акушерской патологии.

### **Гепато-эндокринные отношения при сочетании некоторой акушерской патологии и хронических заболеваний печени**

Литературные данные, а также проведенный нами анализ течения беременности и родов при хронических заболеваниях печени свидетельствуют о значительной частоте такой акушерской патологии как угрожающее прерывание беременности, токсикозы, сосудистая гипотония, анемия, кровотечения в родах и др.

Наиболее частыми причинами самопроизвольного прерывания беременности являются хроническая инфекция и нейро-эндокринные нарушения (Е. И. Кватер, 1956; И. И. Бенедиктов, 1962; Л. А. Мозжухина, 1966; Acevedo et al, 1969; Ferreri, 1969; И. С. Розовский, 1970; В. И. Бодяжина, 1971; М. А. Петров—Маслаков, 1971). При этом гормональные нарушения могут быть обусловлены гипофункцией яичников, нарушением функции коры надпочечников, расстройством процессов синтеза стероидных гормонов и т. д.

Целью наших исследований явилось установление не только частоты угрожающего прерывания беременности при хронических заболеваниях печени, но и выяснение роли возможных гепато-эндокринных нарушений при указанной патологии.

Гепато-эндокринные показатели изучены у 50 женщин с хроническими заболеваниями печени при угрожающем прерывании беременности. Из них: 15 беременных — с угрожающими выкидышами до 14 недель, 35 беременных — с угрожающим прерыванием в сроки 15—28 недель.

Для сравнения изучены гепато-эндокринные показатели у 35 женщин с угрожающим прерыванием беременности (в соответствующих сроках) без заболевания печени. Полученные результаты сопоставлялись не только между двумя указанными

группами, но и с результатами в группе здоровых беременных и в группе беременных в целом с заболеваниями печени.

Характер изменений гепато-эндокринных показателей был различным в зависимости от срока беременности. При заболеваниях печени у беременных с угрожающими выкидышами в ранние сроки, экскреция эстрогенов и прегнандиола была значительно снижена по сравнению с группой здоровых беременных, группой беременных с заболеваниями печени (в целом) и группой с угрожающим прерыванием беременности без заболеваний печени. Наиболее выраженная разница наблюдалась у изучаемой группы по сравнению со здоровыми беременными и беременными с угрожающими выкидышами без заболеваний печени. Если сумма эстрогенов в группе здоровых беременных составила  $689 \pm 79,2$  мкг/24 часа, в группе с угрозой прерывания без заболеваний печени  $440,5 \pm 40$  мкг/24 часа, то в группе с угрожающими ранними выкидышами у беременных с заболеваниями печени экскреция эстрогенов составила  $260 \pm 30,7$  мкг/24 часа (таблица 3). Изменение отдельных фракций эстрогенов носило почти аналогичный характер. Экскреция прегнандиола была равна соответственно  $7,26 \pm 1,0$  мг/24 часа;  $8,4 \pm 0,6$  мг/24 часа и  $6,6 \pm 0,43$  мг/24 часа.

Указанные изменения в уровне половых гормонов сопровождались изменениями ряда функциональных показателей печени. Концентрация холестерина сыворотки крови в группе с угрожающим прерыванием беременности увеличена по сравнению с группой здоровых беременных. Отмечается снижение аспарагиновой и аланиновой трансаминаз. Со стороны показателей белковообразовательной функции печени существенных изменений не выявлено. Однако имеется легкая степень диспротеинемии, выражающаяся в некотором повышении фракции глобулинов, особенно  $\gamma$ -глобулинов. Уровень общего белка существенно не изменен. Концентрация фибриногена снижена. Содержание нуклеиновых кислот имеет тенденцию к повышению.

У беременных с заболеваниями печени и угрожающем прерывании в сроках 15—28 недель гормональные изменения носили иной характер. А именно, экскреция эстрогенов в сумме значительно превышала таковую, по сравнению с группой здоровых беременных и группой беременных с угрожающим прерыванием без заболевания печени. При этом, увеличение экскреции эстрогенов в целом происходило за счет эстриола и в какой-то степени, эстрона. Экскреция последнего была отчетливо повышена по сравнению с группой здоровых беременных и умеренно выражена по сравнению с угрозой прерывания беременности без заболевания печени. Существенных изменений экскреции эстрадиола не обнаружено (таблица 3). Экскреция прегнандиола была увеличена по сравнению с группой здоровых беременных. В то же время выявлено относительное снижение экскре-

Гепато-эндокринные показатели при угрожающем прерывании беременности ( $X \pm m, P$ )

Показатели	I триместр			II триместр		
	без забол. печени	с хронич. забол. печени	P	без забол. печени	с хронич. забол. печени	P
Холестерин (мг%) . . . . .	242,5 ± 14,6	228 ± 26	> 0,05	260 ± 12,2	224 ± 8,6	> 0,05
Прегнандиол (мг/24 ч) . . . . .	8,4 ± 0,6	6,6 ± 0,43	< 0,05	20,3 ± 1,5	15,8 ± 0,7	< 0,05
Эстрон (мкг/24 ч) . . . . .	98,2 ± 12,2	23,4 ± 2,6	< 0,05	214,8 ± 34,8	265 ± 23	> 0,05
Эстрадиол (мкг/24 ч) . . . . .	67,8 ± 7,3	37,9 ± 3,2	< 0,05	199,3 ± 48,7	182 ± 23	> 0,05
Эстриол (мкг/24 ч) . . . . .	273,2 ± 26,7	195 ± 13,9	< 0,05	2826 ± 509	4566 ± 340	< 0,05
Сумма эстрогенов (мкг/24 ч) . . . . .	440 ± 40	260 ± 30,7	< 0,05	3240 ± 674	5003 ± 323	< 0,05
НК (мг% НК P) . . . . .	10,06 ± 0,62	10,3 ± 0,6	> 0,05	9,48 ± 0,5	10,2 ± 0,4	> 0,05
АСТ (ед.) . . . . .	25,1 ± 2,4	10,5 ± 1,2	< 0,05	18,8 ± 2,0	12,9 ± 0,8	< 0,05
АЛТ (ед.) . . . . .	29,0 ± 3,7	19,6 ± 2,5	< 0,05	25,3 ± 2,7	18,7 ± 1,2	< 0,05
Общий белок (г%) . . . . .	7,26 ± 0,25	7,5 ± 0,19	> 0,05	7,5 ± 0,15	7,49 ± 0,1	> 0,05
Альбумины (г%) . . . . .	3,7 ± 0,42	3,5 ± 0,2	> 0,05	2,72 ± 0,16	2,87 ± 0,15	> 0,05
$\alpha_1$ -глобулины (г%) . . . . .	0,63 ± 0,05	0,62 ± 0,09	> 0,05	0,72 ± 0,06	0,78 ± 0,09	> 0,05
$\alpha_2$ -глобулины (г%) . . . . .	0,73 ± 0,13	0,84 ± 0,1	> 0,05	1,3 ± 0,02	1,15 ± 0,04	< 0,05
$\beta$ -глобулины (г%) . . . . .	1,06 ± 0,03	1,03 ± 0,1	> 0,05	1,24 ± 0,08	1,29 ± 0,09	> 0,05
$\gamma$ -глобулины (г%) . . . . .	1,14 ± 0,13	1,5 ± 0,1	< 0,05	1,56 ± 0,13	1,45 ± 0,09	> 0,05
Фибриноген (мг%) . . . . .	330 ± 13,7	225 ± 10	< 0,05	322 ± 19,9	254 ± 13,2	< 0,05
Фибринолитическая активность (мин.)	209 ± 18,5	219 ± 18,4	> 0,05	189 ± 30,8	157 ± 13,6	> 0,05
Сулемовая реакция (мл) . . . . .	1,9 ± 0,04	2,0 ± 0,11	> 0,05	2,1 ± 0,1	1,9 ± 0,03	> 0,05
Тимоловая реакция (ед.) . . . . .	13,7 ± 1,1	18,5 ± 3,5	> 0,05	13,0 ± 1,9	21 ± 2,6	< 0,05
Билирубин (мг%) . . . . .	0,4 ± 0,08	0,4 ± 0,05	> 0,05	0,6 ± 0,08	0,51 ± 0,04	> 0,05

ции прегнандиола при угрожающем прерывании и заболеваниях печени по сравнению с аналогичной патологией у беременных, но без заболеваний печени.

Со стороны функциональных показателей печени отмечены более выраженные изменения. Последние проявлялись диспротеинемией: снижением фракции альбуминов и увеличением глобулиновых фракций, особенно  $\alpha_1$  и  $\alpha_2$ -глобулинов. Кроме того, изменены осадочные реакции. Концентрация холестерина у описываемой группы беременных снижена особенно, по сравнению с группой беременных с заболеваниями печени в целом. Активность аспарагиновой и аланиновой трансаминаз уменьшена. Уровень нуклеиновых кислот несколько повышен.

Частота угрожающего прерывания беременности при хронических заболеваниях печени может быть объяснена сочетанием инфекции и гормональных нарушений. Последние вероятно имели место до наступления данной беременности о чем свидетельствует нарушение менструального цикла с самопроизвольные выкидыши в анамнезе. Таким образом, отмеченные выше гормональные изменения у беременных с заболеваниями печени могли быть обусловлены влиянием хронической инфекции на организм в целом, на формирование и развитие плодного яйца (в том числе плаценту). В более поздние сроки беременности не исключается снижение инактивирующей способности печени.

Исследованиям функционального состояния печени при ранних и поздних токсикозах беременных посвящено большое количество исследований (А. А. Лебедев, 1935; М. А. Петров—Маслаков, Ю. И. Новиков, 1955; Kubbi, 1961; В. Г. Бутомо, В. А. Повжитков, 1962; Strauss, 1963; Н. А. Фарбер, 1966; И. И. Бенедиктов, А. М. Шевченко, 1968; В. И. Лейтан, 1970; С. М. Беккер, 1970).

Среди множества теорий, предложенных для объяснения патогенеза токсикозов, следует упомянуть и эндокринную гипотезу, которая в большей степени учитывает патологию печени.

В доступной литературе нам не встретилось данных о гепато-эндокринных показателях при хронических заболеваниях печени у беременных с ранними и поздними токсикозами. В то же время, этот вопрос представляет определенный интерес, т. к. у беременных с заболеваниями печени токсикозы встречаются значительно чаще.

Гепато-эндокринные показатели при раннем и позднем токсикозе нами изучены у 40 беременных с хроническими заболеваниями печени (по 20 женщин в каждой группе). Мы умышленно исключили из анализа тяжелые формы токсикозов беременных, поскольку они сами по себе могут определить значительные изменения функции печени и других органов.

При раннем токсикозе (легкой и средней формы) у беременных с хроническими заболеваниями печени отмечено увеличе-

ние экскреции половых гормонов. Если показатель эстриола у здоровых беременных равнялся 545,7 мкг/24 часа, в группе беременных с ранним токсикозом, без заболевания печени — 483 мкг/24 часа, то при сочетании токсикоза и заболевания печени, экскреция эстриола составила 3241 мкг/24 часа. Изменение указанной фракции эстрогенов определило и суммарный их уровень, который был равен соответственно 689, 629 и 3599 мкг/24 часа. Обращает на себя внимание также преобладающее увеличение экскреции эстрона над эстрадиолом. Если первый увеличился с 80 до 261 мкг/24 часа, то второй — с 50,4 до 107,5 мкг/24 ч.

Изменение экскреции прегнандиола у беременных с хроническими заболеваниями печени и ранним токсикозом происходило, в основном, аналогично динамике эстрогенов и увеличилось до 11,1 мг/24 ч. по сравнению с 7,26 мг/24 ч. в контрольной группе беременных. Уровень прегнандиола, при сочетании токсикоза и заболеваний печени был выше также по сравнению с группой беременных при наличии раннего токсикоза, но без заболеваний печени (соответственно — 11,1 и 8,24 мг/24 ч.). Указанные гормональные изменения сопровождались увеличением концентрации холестерина, уровня нуклеиновых кислот, концентрации билирубина, показателей осадочных реакций, относительным увеличением активности аланиновой трансаминазы и глобулиновых фракций белка.

Указанная взаимозависимость гепато-эндокринных показателей согласуется и с клиническими особенностями течения раннего токсикоза у беременных при хронических заболеваниях печени. Прежде всего, частота токсикозов у данной группы беременных совпадает с периодом гормональных нарушений. Нередко, появление симптомов обострения хронических гепато-холециститов сочетается с возникновением токсикоза. При этом затрудняется дифференциальная диагностика между ними, особенно в случаях выраженных диспептических расстройств.

Тесная взаимосвязь гепато-эндокринных взаимоотношений подтверждается и характером клинико-лабораторных изменений под влиянием лечения токсикоза в комплексе с гепатотропной терапией.

У беременных с поздним токсикозом без заболеваний и с заболеваниями печени экскреция половых гормонов снижена по сравнению со здоровыми беременными, и особенно, группой беременных в целом с патологией печени. Если в последней показатель экскреции эстрогенов был равен  $10108 \pm 849$  мкг/24 часа, то у беременных с токсикозом она соответственно составила  $5616 \pm 660$  и  $6725 \pm 750$  мкг/24 ч. При этом, обращает на себя внимание увеличение фракции эстрона (с  $277 \pm 16,1$  до  $478 \pm 68,3$  мкг/24 ч.). Отмеченные гормональные изменения сопровождались снижением концентрации холестерина до

$187 \pm 7,6$  мг% с  $232 \pm 14,6$  мг% в контрольной группе и с  $242 \pm 8,5$  мг% при заболеваниях печени у беременных (группа в целом). Отмечено увеличение концентрации билирубина, активности аланиновой трансаминазы сыворотки крови. Значительно снижается уровень нуклеиновых кислот. Изменения протеинограммы характеризовались увеличением  $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -глобулиновых фракций белка, снижением концентрации фибриногена, положительными осадочными реакциями.

Многочисленные клинические данные свидетельствуют о выраженной частоте анемии у беременных (Г. А. Алексеев, 1953; С. М. Омаров, 1966; С. Х. Хакимова с соавторами, 1968; И. И. Бенедиктов, Г. А. Глазков, В. В. Якушева, 1970). Наиболее часто встречается железодефицитная, гипохромная анемия. Влияние беременности и родов на гемопоэз, по-видимому, не ограничивается избыточной утилизацией железа и истощением его резервов в организме. Оно, безусловно, связано также с эндокринной перестройкой и наводнением организма женщины ингибирующими эритропоэз стероидами (С. Х. Хакимова с соавторами, 1971; Л. И. Киреева, 1971; С. И. Рябов, 1971).

Анализ нашего материала показал, что при хронических заболеваниях печени анемия наблюдалась почти у 30% беременных, то есть значительно чаще, чем при отсутствии патологии печени. Учитывая это, мы провели сопоставление гепато-эндокринных показателей у 20 беременных с анемией при хронических гепато-холеститах и у 15 женщин с анемией беременных без патологии печени. Полученные результаты сравнивались также с группой здоровых беременных и при заболеваниях печени у беременных (группа в целом).

Исследования показали, что экскреция половых гормонов при анемии беременных как с патологией печени, так и без нее, значительно снижена. Если у здоровых беременных женщин эстрогены (в сумме) составили  $5375 \pm 542$  мкг/24 ч., в группе беременных с заболеваниями печени (в целом) —  $7964 \pm 738$  мкг/24 ч., то у беременных с анемией без заболевания печени экскреция эстрогенов составила  $3100 \pm 561$  мкг/24 ч. и с анемией при заболеваниях печени —  $4922 \pm 536$  мкг/24 часа. Изменение экскреции суммарных эстрогенов происходило в основном за счет фракции эстриола, кроме того, обращает на себя внимание относительное увеличение эстрона. В результате неравномерного изменения экскреции трех фракций эстрогенов при анемии беременных с хроническими заболеваниями печени, коэффициент отношения эстриола к сумме эстрона и эстрадиола сдвигается в сторону преобладания активных фракций и становится равным 6,0 по сравнению с 11,0 у здоровых беременных.

Аналогично эстрогенам меняется и экскреция прегнандиола. При анемии беременных она равна  $9,9 \pm 1,01$  мг/24 ч. (без патологии печени) и  $13,1 \pm 1,06$  мг/24 ч. (при заболеваниях печени)

по сравнению с  $17,5 \pm 1,5$  мг/24 ч. в контрольной группе и  $15,7 \pm 1,04$  мг/24 ч. в целом по группе беременных с заболеваниями печени.

У беременных при хронических заболеваниях печени в сочетании с анемией на фоне снижения уровня половых гормонов нами отмечено относительное увеличение экскреции и эстрогенов и прегнандиола.

Описанные гормональные сдвиги сопровождалась изменением ряда функциональных показателей печени. В том числе достоверным снижением в сыворотке крови концентрации холестерина, уровня нуклеиновых кислот, трансаминазной активности. Протеинограмма характеризуется снижением общего белка, частично за счет альбуминов, увеличение  $\beta$ -глобулинов. Показатели осадочных реакций и концентрации билирубина были увеличены.

Взаимосвязь сосудистых изменений с гормональными нарушениями известна давно. Однако многие аспекты данного вопроса остаются невыясненными.

Мы не ставили специальной задачей изучение сосудистой гипотонии у беременных, в то же время, в рамках настоящей работы провели анализ гепато-эндокринных показателей у 20 беременных с гипотонией и хроническими заболеваниями печени. Интерес этого вопроса, по нашему мнению, обусловлен прежде всего частотой сосудистой гипотонии у изучаемых женщин. Если по сводным данным литературы гипотония во время беременности отмечена в 12,3% случаев (Л. В. Тимошенко, А. Н. Гайструк, 1972), то на нашем материале, при хронических заболеваниях печени у беременных, сосудистая гипотония выявлена у 24% женщин. Кроме того, имеются данные о неблагоприятном влиянии гипотонии на функциональное состояние печени, а при патологии последней нередко имеется гипотония (И. З. Закиров, 1965; Н. А. Фарбер, 1966).

Результаты исследований свидетельствуют о снижении экскреции эстрогенов и прегнандиола при хронических заболеваниях печени у беременных с сосудистой гипотонией. В частности, сумма трех фракций эстрогенов составила  $3533 \pm 579$  мкг/24 ч. по сравнению с  $5164 \pm 326$  мкг/24 ч. в группе в целом. Причем, это происходило в основном за счет фракций эстриола. Экскреция его составила  $3008 \pm 526$  мкг/24 ч.

Экскреция прегнандиола у беременных с анемией и патологией печени была равной  $12,0 \pm 0,5$  мг/24 ч., а в целом по группе она составила  $14,1 \pm 0,78$  мг/24 ч.

Указанные гормональные изменения сопровождалась снижением концентрации холестерина сыворотки крови, трансаминазной активности, уровня общего белка за счет альбуминовых фракций. При этом были увеличены концентрация билирубина и уровень нуклеиновых кислот.

У беременных с заболеваниями печени нередко отмечается сочетание гипотонии и анемии. Обнаруженные изменения гепато-эндокринных показателей, по-видимому, объясняются чувствительностью ткани печени к гипоксии, которая может быть обусловлена анемией и гипотонией. В результате уровень обменных процессов в печени снижается. Мы не можем исключить также отрицательного влияния гипотонии и анемии на маточно-плацентарное кровообращение, в частности на функцию плаценты, как гормонального органа.

Исследование гепато-эндокринных показателей у повторно-родящих женщин с хроническими заболеваниями печени не выявило существенных изменений по сравнению с группой в целом. Однако имеется тенденция увеличения экскреции прегнандиола и эстрогенов, особенно фракции эстрона. Это позволяет предполагать снижение инактивирующей способности печени при повторной беременности.

При заболеваниях печени у беременных послеродовый и ранний послеродовый периоды нередко осложняются повышенной кровопотерей. Анализ гепато-эндокринных показателей свидетельствует о снижении концентрации фибриногена и увеличение фибринолитической активности крови. При этом экскреция эстрогенов снижена, а прегнандиола — увеличена. По-видимому, снижение коагуляционной способности крови и нарушение соотношения половых гормонов определяют в совокупности частоту патологической кровопотери при заболеваниях печени.

Проведенный анализ гепато-эндокринных показателей при некоторой акушерской патологии позволил выявить ряд характерных особенностей. При хронических заболеваниях печени у беременных в сочетании с такой акушерской патологией, как угроза прерывания беременности в различные сроки, ранние и поздние токсикозы, гипотония и анемия беременных, обнаружены гормональные нарушения. Характер последних, был различным при каждой конкретной патологии.

Обнаруженные изменения гепато-эндокринных показателей безусловно явились, если не определяющим, то, по крайней мере, способствующим фактором возникновения перечисленной акушерской патологии, которая у беременных с заболеваниями печени встречается значительно чаще.

Клинические проявления патологии печени, возникающие в связи с беременностью, частота акушерской патологии при заболеваниях печени, изменение уровня половых гормонов и функциональных показателей печени позволяют говорить о гепато-эндокринном синдроме беременных. Признание «гепато-эндокринного синдрома беременных» необходимо не в плане теоретической дискуссии, а прежде всего с практической точки зрения, так как соответствующее обследование и патогенетическая терапия способствуют снижению акушерской патологии.

## Динамика печеночно-эндокринных показателей у беременных с заболеваниями печени в процессе лечения

Изучение динамики экскреции половых гормонов в данной группе беременных под влиянием терапии мы рассматривали, как своеобразный клинический эксперимент.

После определения экскреции половых гормонов, функциональных показателей печени и проведения общих методов обследования, совместно с терапевтом назначалась гепатотропная терапия. При этом учитывали: форму и тяжесть заболевания печени; сроки проведения лечения (особое внимание было уделено срокам 8—12 и 18—22 недель беременности); гепатотропная терапия сочеталась с терапией, имеющейся акушерской патологии; характер конкретных нарушений гормональных или других видов обмена, т. е. учитывались особенности имеющегося «гепато-эндокринного синдрома беременных».

Анализ полученных данных свидетельствует о различном характере изменений гепато-эндокринных показателей под влиянием терапии и их зависимости от срока беременности. В группе женщин до 12 недель беременности выявлено увеличение экскреции эстриола при относительно снижении эстрона и эстрадиола. Уровень суммарных эстрогенов увеличивался. Экскреция прегнандиола у этих беременных после терапии также нарастала.

Под влиянием терапии изменились и функциональные показатели печени. Увеличился уровень общего белка ( $P < 0,05$ ); имелась тенденция к нарастанию альбуминов, при снижении  $\alpha_1$ - и  $\beta$ -глобулиновых фракций;  $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -глобулины существенно не изменились, но тенденция к снижению их также имелась. Кроме того, снизились показатели сулемовой и тимоловой реакций, что свидетельствует также об улучшении белковообразовательной функции печени. Концентрация билирубина в сыворотке после лечения уменьшилась с  $0,64 \pm 0,09$  мг% до  $0,38 \pm 0,06$  мг%. Снижение трансaminaзной активности сопровождалось соответствующим изменением уровня нуклеиновых кислот. Концентрация холестерина существенно не менялась.

При сочетании заболеваний печени с угрожающим прерыванием беременности, в случае низкого исходного уровня эстрогенов и прегнандиола, под влиянием гепатотропной терапии отмечено увеличение последних, что нужно рассматривать как весьма благоприятный факт. В частности, экскреция эстриола у таких женщин увеличилась со  $140 \pm 53,6$  мкг/24 ч. до  $329 \pm 56,8$  мкг/24 ч. Сумма эстрогенов до лечения составила  $187 \pm 54,2$  мкг/24 ч., после лечения —  $370 \pm 62,5$  мкг/24 ч. Экскреция прегнандиола также увеличилась (таблица 4).

Динамика гепато-эндокринных показателей у беременных с хроническими заболеваниями печени под влиянием гепатотропной терапии ( $X \pm m$ , P)

	7—12 недель беременности			15—32 недели беременности		
	до лечения	после лечения	P	до лечения	после лечения	P
Холестерин (мг%) . . . . .	234 ± 12,2	242 ± 11,7	> 0,05	241 ± 11,3	204 ± 8,6	< 0,05
Прегнандиол (мг/24 ч) . . . . .	8,4 ± 1,0	13,8 ± 2,5	< 0,05	21,1 ± 2,6	14,4 ± 2,1	< 0,05
Эстрон (мкг/24 ч) . . . . .	23,0 ± 2,1	18,5 ± 2,5	> 0,05	380 ± 45	247 ± 51	< 0,05
Эстрадиол (мкг/24 ч) . . . . .	30,8 ± 17,1	17,7 ± 5,4	> 0,05	218 ± 43	190 ± 26	> 0,05
Эстриол (мкг/24 ч) . . . . .	139,5 ± 53	329 ± 56,8	< 0,05	6901 ± 711	4860 ± 600	< 0,05
Сумма эстрогенов (мкг/24 ч) . . . . .	187 ± 54,2	370 ± 62,5	< 0,05	7509 ± 781	5291 ± 802	< 0,05
Нуклеиновые кислоты (мг% НК Р)	10,9 ± 0,5	8,8 ± 0,69	< 0,05	11,1 ± 0,42	9,9 ± 0,72	> 0,05
АСТ (ед.) . . . . .	17,5 ± 1,3	11,0 ± 1,6	< 0,05	15,5 ± 1,56	12,2 ± 1,1	> 0,05
АЛТ (ед.) . . . . .	26,0 ± 3,3	21,7 ± 2,3	> 0,05	23,9 ± 1,98	17,4 ± 1,4	< 0,05
Общий белок (г%) . . . . .	7,4 ± 0,03	7,6 ± 0,04	< 0,05	7,3 ± 0,04	7,8 ± 0,04	< 0,05
Альбумины (г%) . . . . .	3,19 ± 0,11	3,29 ± 0,23	> 0,05	2,7 ± 0,13	3,5 ± 0,15	< 0,05
α <sub>1</sub> -глобулины (г%) . . . . .	0,7 ± 0,01	0,57 ± 0,04	< 0,05	0,84 ± 0,05	0,7 ± 0,05	< 0,05
α <sub>2</sub> -глобулины (г%) . . . . .	0,99 ± 0,03	0,98 ± 0,02	> 0,05	1,16 ± 0,04	0,85 ± 0,07	< 0,05
β-глобулины (г%) . . . . .	1,15 ± 0,05	0,85 ± 0,1	< 0,05	1,38 ± 0,07	1,18 ± 0,06	< 0,05
γ-глобулины (г%) . . . . .	1,34 ± 0,16	1,32 ± 0,14	> 0,05	1,65 ± 0,08	1,39 ± 0,09	< 0,05
Фибриноген (мг%) . . . . .	220 ± 14,3	291 ± 16,4	< 0,05	251 ± 8,9	285 ± 8,3	< 0,05
Фибринолитическая активность (мин.)	187 ± 4,6	202 ± 5,1	< 0,05	173 ± 15,1	185 ± 19,7	> 0,05
Сулемовая реакция (мл.) . . . . .	1,9 ± 0,04	2,1 ± 0,03	< 0,05	1,8 ± 0,02	2,05 ± 0,04	< 0,05
Тимоловая реакция (ед.) . . . . .	22,5 ± 3,6	11,7 ± 2,4	< 0,05	23,5 ± 2,9	11,4 ± 2,6	< 0,05
Билирубин (мг%) . . . . .	0,64 ± 0,09	0,38 ± 0,06	< 0,05	0,63 ± 0,03	0,39 ± 0,03	< 0,05

У беременных с хроническими заболеваниями печени при сочетании с ранним токсикозом средней тяжести, при высоком исходном уровне гормонов, в процессе лечения экскреция эстрогенов снижалась.

При хронических заболеваниях печени в более поздние сроки беременности (15—32 недели), под влиянием гепатотропной терапии выявлено снижение экскреции эстрогенов и прегнандиола по сравнению с высоким исходным уровнем. Если до лечения сумма эстрогенов была равна  $7509 \pm 871$  мкг/24 ч., то после лечения она составила  $5291 \pm 802$  мкг/24 ч. Это снижение обусловлено в основном фракцией эстриола. Изменение экскреции эстрадиола было менее выражено. Экскреция прегнандиола в процессе лечения снизилась у данной группы беременных с  $21,1 \pm 2,6$  мг/24 ч. до  $14,4 \pm 2,1$  мг/24 ч.

Изменение функциональных показателей печени выражалось уменьшением активности аланиновой и аспарагиновой трансаминаз, снижением концентрации билирубина и холестерина. Улучшились показатели белковообразовательной функции печени (увеличение общего белка и фракции альбуминов, снижение глобулиновых фракций). Отмечено также снижение показателей осадочных реакций. Уровень нуклеиновых кислот существенно не изменен, но имел тенденцию к снижению.

Таким образом, улучшение функционального состояния печени способствовало снижению высокого исходного уровня экскреции половых гормонов. По-видимому, это связано с нормализацией биосинтеза последних и улучшением инактивирующей способности печени. Отмеченные выше изменения были типичными для большинства беременных данной группы. Однако, у некоторых женщин выявлена низкая экскреция половых гормонов. В таких случаях гепатотропная терапия способствовала увеличению уровня эстрогенов и прегнандиола. Восстанавливалось нормальное соотношение экскреции основных фракций эстрогенов. Анализ гепато-эндокринных показателей у беременных с хроническими заболеваниями печени в процессе лечения выявил зависимость между уровнем экскреции половых гормонов, содержанием холестерина в сыворотке крови, показателями протеинограммы, трансаминазной активностью, нуклеиновыми кислотами.

Показательным подтверждением зависимости изменения уровня половых гормонов от функционального состояния печени являются данные, полученные в процессе лечения у беременных с инфекционным гепатитом. Если сумма эстрогенов до лечения составляла в среднем  $9605 \pm 897$  мкг/24 ч., то после лечения она была равна  $5090 \pm 667$  мкг/24 ч.

Особенно важно отметить выравнивание соотношения фракций эстрогенов за счет снижения эстрона и эстрадиола. До лечения сумма последних составляла более 1050 мкг/24 ч., после

лечения — 723 мкг/24 ч. Экскреция прегнандиола у беременных с инфекционным гепатитом имела тенденцию к увеличению.

Изменение экскреции половых гормонов можно объяснить улучшением функционального состояния печени, о чем свидетельствует динамика показателей в уровне аспарагиновой и аланиновой трансаминаз, билирубина, сулемовой реакции и т. д. Указанные тесты до и после лечения были соответственно равны: АСТ —  $210 \pm 15,2$  и  $32,5 \pm 2,4$ ; АЛТ —  $285 \pm 16,6$  и  $45,0 \pm 6,1$ ; билирубин —  $9,1 \pm 1,9$  и  $1,7 \pm 0,5$ ; сулемовая реакция —  $1,6 \pm 0,02$  и  $1,9 \pm 0,02$ . Можно также предположить, что при уменьшении экскреции эстрогенов снижалось их гепато-токсическое действие. Это обстоятельство могло способствовать дальнейшему улучшению функционального состояния печени.

Приведенные выше данные отражают динамику гепато-эндокринных показателей в целом по группам до и после лечения. При анализе же случаев с многократным определением экскреции половых гормонов у беременных с инфекционным гепатитом в процессе лечения следует отметить волнообразность изменений (определенную ритмичность). При нарастании симптомов инфекционного гепатита и его тяжести экскреция эстрогенов значительно увеличивалась, что свидетельствовало о сниженной способности печени инактивировать гормоны. При улучшении функции печени под влиянием лечения экскреция эстрогенов снижалась, однако, при благоприятном течении и прогрессировании беременности экскреция эстрогенов относительно нарастала. Этот факт отмечался в случаях значительного интервала между исследованиями и свидетельствовал о достаточно полноценной функции плаценты, как гормонального органа. При наиболее тяжелых формах инфекционного гепатита, уровень экскреции эстрогенов после предварительного подъема резко падал, что может быть связано с нарушением обменных процессов под влиянием инфекции в системе плацента — плод. В таких случаях прогноз для дальнейшего развития беременности неблагоприятный.

Нормализация гормонального баланса и обменных процессов в печени вообще, под влиянием гепатотропной терапии способствуют благополучному развитию беременности, уменьшению симптомов угрожающего прерывания беременности, токсикозов и другой акушерской патологии.

### **Ведение беременности и родов при заболеваниях печени**

За последние годы достигнуты определенные успехи в гепатологии, улучшилась диагностика, в результате внедрения в практику новых методов исследования, используются новые методы комплексной терапии. Однако, чрезвычайно мало уделяется внимания, на наш взгляд, изучению особенностей пато-

логии печени и желчных путей у беременных женщин. Инфекционный гепатит, острые и хронические гепато-холециститы, холангиты, дискинезии желчных путей приводят к нарушению физиологического течения беременности и родов. Несмотря на важность данного вопроса, он не нашел должной практической реализации. Особенно, когда речь идет о скрытопротекающих, субклинических формах различных заболеваний печени у беременных.

В результате проведенных клинико-лабораторных исследований, и согласно данным литературы, мы попытались наметить тактику ведения беременности и родов при некоторых заболеваниях печени, а также определить оптимальную комплексную терапию.

Прежде всего, при наступлении беременности необходимо решить вопрос о возможности вынашивания или прерывания ее. Показанием для прерывания беременности являются дистрофия и цирроз печени, а также тяжелые формы хронического гепатита. При указанных заболеваниях беременность часто прерывается самопроизвольно в первые 3 месяца. Крайне нецелесообразным является искусственное прерывание беременности в острой стадии болезни Боткина, хронических холецисто-гепатитов, холангитов, дискинезиях желчных путей и т. д. Вопрос о прерывании в поздние сроки беременности может быть решен положительно только после клинико-лабораторного обследования при прогрессирующем нарушении функции печени. По нашему мнению, при таких хронических заболеваниях печени, как гепато-холецистит, холецисто-холангит, дискинезии желчных путей и т. п. практически врачи, без всякого к тому основания, не дают четкой рекомендации о возможности вынашивания беременности. Такая тактика определяет необоснованный завышенный процент прерывания беременности.

Начиная с ранних сроков беременности, при заболеваниях печени, кроме общепринятых методов обследования беременных и выяснения клинических симптомов указанной патологии, необходимо проводить широкодоступные лабораторные методы исследования: концентрацию билирубина, общий белок и белковые фракции сыворотки крови, сулемовую и тимоловую пробы, трансаминазы сыворотки крови, холестерин, гормональные исследования (эстрогены, прегнандиол, 17-кетостероиды). Следует помнить, что функциональные пробы печени не всегда отражают тяжести процесса и должны оцениваться в комплексе с клиническими данными.

Исследование функционального состояния печени должно проводиться не только при сочетании беременности с патологией печени, но и при ранних и поздних токсикозах, некоторых формах угрожающего прерывания беременности, анемии, гипотонии и т. д. Кроме того, выяснение гепато-эндокринных взаимо-

отношений важно у беременных, работа которых связана с профессиональными вредностями, особенно на предприятиях химической промышленности.

При проведении терапии заболеваний печени у беременных нужно учитывать: 1. форму и тяжесть заболевания; 2. возможность проведения лечебного и профилактического курсов; 3. сочетание гепатотропной терапии с терапией, имеющейся акушерской патологии; 4. сроки проведения лечения. При этом особое внимание должно быть уделено в сроки 8—12 и 18—22 недели беременности. Последнее обстоятельство обусловлено тем, что в указанные сроки наиболее часто отмечается нарушение физиологического течения беременности при заболеваниях печени, обострение их и наличие гормональных расстройств.

Лечение хронических заболеваний печени желчных путей имеет целью воздействовать на все патогенетические факторы: уменьшить воспалительный процесс, улучшить отток желчи и моторную функцию желчного пузыря и протоков, устранить по возможности обменные нарушения.

С коррекцией для каждого конкретного случая гепатотропная терапия у беременных с заболеваниями печени включала: диету, витамины группы В, витамин Е, аскорбиновую кислоту, которая назначается в больших дозах; желчегонные препараты (предпочтение должно быть отдано настоям лекарственных трав), спазмолитические средства; белковые препараты, особенно смесь аминокислот; антибактериальные средства. Гормональные препараты назначать в зависимости от формы эндокринных нарушений и только после определения уровня экскреции половых гормонов. Применение кортикостероидов оправдано при тяжелых формах патологии печени. Использование гормональных препаратов, а также антибиотиков должно быть крайне ограничено, особенно на ранних стадиях эмбриогенеза. Серьезное внимание должно уделяться нормальному функционированию кишечника, так как при этом улучшается энтеро-гепатическая циркуляция половых гормонов.

У беременных с заболеваниями печени в послеродовом периоде (в ближайшие 2—4 недели) оправдано назначение профилактического курса гепатотропной терапии. В течение 2—3 лет после родов наступление беременности нежелательно.

## ВЫВОДЫ

1. При физиологической беременности имеет место функциональная напряженность печени, которая наряду с другими факторами обусловлена гормональной перестройкой. Изменение экскреции половых гормонов тесно связано с показателями белковообразовательной, пигментной, липоидной, ферментативной функциями печени и содержанием нуклеиновых кис-

лот в сыворотке крови. Наиболее выраженные изменения гепато-эндокринных показателей отмечаются во втором триместре и соответствуют максимальной гормональной перестройке в этот период беременности.

2. Беременность и заболевания печени оказывают взаимотогущающее влияние друг на друга. Об этом свидетельствует проявление при беременности скрытопротекающей патологии печени, обострение хронических заболеваний ее, а также наличие разнообразной акушерской патологии (токсикозы, невынашивание, гипотония, анемия, слабость родовой деятельности, кровотечения в родах и т. д.).

3. Заболевания печени, перенесенные в детском возрасте, отрицательно влияют на становление полового цикла, что выражается нарушением менструальной, а в дальнейшем генеративной функции. И потому настоящая беременность, наступает и развивается уже на фоне сниженной способности печени в поддержании гормонального гомеостаза. Все это говорит о значительной роли печени в системе, регулирующей половой цикл.

4. Гепато-эндокринные нарушения у беременных с заболеваниями печени носят сложный характер и зависят от формы и степени тяжести заболевания, срока беременности, наличия конкретной акушерской патологии.

5. В первом триместре беременности при заболеваниях печени, по сравнению со здоровыми беременными, обнаружено снижение экскреции эстрогенов. В сроки беременности 14—28 недель отмечен гиперэстрогенизм, гиперпрогестеронизм, нарушение соотношения прегнандиола и эстрогенов (низкий уровень экскреции прегнандиола при наличии гиперэстрогенизма), а также отдельных фракций эстрогенов. В более поздние сроки беременности характер гормональных нарушений зависит от сочетанной акушерской патологии.

6. При инфекционном гепатите у беременных, независимо от срока беременности, выявлено значительное увеличение экскреции эстрогенов, нарушение соотношения их фракций, выраженное снижение экскреции прегнандиола. Функциональные показатели печени также значительно изменены. Характер гепато-эндокринных изменений зависит от тяжести заболевания и времени начала лечения.

7. Наибольшая частота гормональных нарушений у беременных с заболеваниями печени отмечена во втором триместре беременности. Это совпадает с периодом полного формирования плаценты как гормонального органа. Способность печени инaktivировать половые гормоны значительно снижается.

8. Изменения протеинограммы, показателей холестерина, билирубина, уровня нуклеиновых кислот в сыворотке крови взаимобусловлены и взаимосвязаны с характером гормональных сдвигов. Значительное увеличение уровня эстрогенов и прегнан-

диола сопровождается чаще гиперхолестеринемией, умеренным повышением билирубина, нуклеиновых кислот, глобулиновых фракций белка, снижением альбуминов.

9. Сравнительное изучение экскреции половых гормонов у беременных с инфекционным гепатитом в анамнезе, при хронических заболеваниях печени (гепато-холециститы, холецисто-хопангиты, дискинезии желчных путей и т. п.), а также при инфекционном гепатите при данной беременности, показало однотипный характер гормональных нарушений. Однако, выраженность их зависела от тяжести заболевания.

10. Гормональные нарушения являются одной из причин возникновения и частоты угрожающего прерывания беременности, токсикозов, сосудистой гипотонии, анемии и слабости родовой деятельности у беременных с заболеваниями печени. При этом характер дисгормональных сдвигов находится в определенной генетической связи с конкретной акушерской патологией.

11. Под влиянием гепатотропной терапии улучшается функция печени в том числе ее инактивирующая способность. Снижается гепатотоксическое действие эстрогенов. Нормализуется биосинтез половых гормонов. Восстановление гормонального баланса способствует улучшению клинического течения как акушерской, так и сопутствующей патологии печени.

12. Частота обострений хронических заболеваний печени у беременных, частота акушерской патологии, наличие гормональных нарушений, а также динамика печеночно-эндокринных показателей под влиянием гепатотропной терапии, позволяют говорить о «гепато-эндокринном синдроме беременных».

13. Все беременные женщины, независимо от давности и формы заболевания печени, подлежат диспансерному наблюдению. Гепатотропную терапию необходимо проводить у беременных с латентнопротекающей патологией печени, при обострениях хронических гепато-холециститов, холецисто-хопангитов, дискинезиях желчных путей, при наличии инфекционного гепатита в анамнезе и при настоящей беременности. Гепатотропная терапия должна назначаться в комплексе с терапией имеющейся акушерской патологии. Особое внимание должно быть уделено в сроки 8—12 и 18—24 недели беременности. В послеродовом периоде также оправдано проведение курса гепатотропной терапии.

14. Раннее выявление беременных с патологией печени, специальное обследование и соответствующая терапия будут способствовать снижению и профилактике некоторой акушерской патологии и антенатальных нарушений плода.

### Список научных работ по теме диссертации

1. О соотношении в изменении содержания меди и некоторых факторов ССК во время беременности. Матер. научн. конф. «Микроэлементы в медицине», г. Свердловск, 1965, 10—12 (соавт. В. Н. Кожевников).
  2. Уровень 17-гидрокортикостероидов плазмы крови рожениц и родильниц при нормальных и осложненных родах. «Вопросы гинекологической эндокринологии», труды СГМИ, вып. 51, г. Свердловск, 1966, 137—143 (соавт. И. И. Бенедиктов, Э. З. Наугольних, В. Ф. Игошев).
  3. К вопросу о функциональном состоянии печени и кровотечениях в родах. «Функциональная напряженность и патология», труды СГМИ, вып. 54, г. Свердловск, 1968, 118—120.
  4. Экскреция эстрогенов у беременных женщин с нарушенной функцией печени. «Очерки по эндокринологии женщин», труды СГМИ, вып. 62, г. Свердловск, 1970, 129—133 (соавт. В. Д. Криволишин).
  5. Изменение экскреции гормонов у небеременных женщин в течение болезни Боткина. Матер. научн. конф. по эндокринологической гинекологии, г. Свердловск, 1970, 18—19 (В. Д. Криволишин).
  6. Экскреция эстрогенов и прогестина у беременных с хроническими заболеваниями печени. Матер. научн. конф. по эндокринологической гинекологии, г. Свердловск, 1970, 67—69.
  7. Особенности функции печени во время беременности. Матер. 32—33 годичных научных сессий СГМИ, г. Свердловск, 1970, 253—254.
  8. Функция печени и экскреция эстрогенов при угрозе прерывания беременности. Матер. 32—33 годичных научных сессий СГМИ, г. Свердловск, 1970, 268.
  9. О некоторых гепато-эндокринных взаимоотношениях у беременных здоровых и страдающих хроническими заболеваниями печени. В книге: «Обмен биоактивных веществ», г. Свердловск, 1971, 133—139.
  10. Гепато-эндокринные показатели при угрожающем прерывании беременности. Матер. III-го съезда акушеров-гинекологов РСФСР, 1971, 64—65.
  11. Течение беременности и родов при заболеваниях печени. Методическое письмо, г. Свердловск, 1972.
  12. Хронические заболевания печени и антенатальная охрана плода. Некоторые вопросы акушерства и гинекологии, матер. VII Республ. конф. акуш.-гинеколог. БАССР, Уфа, 1973, 39—40 (соавт. И. И. Бенедиктов).
  13. Гепато-эндокринные показатели в первой половине беременности. Некоторые вопросы акушерства и гинекологии, матер. VII Республ. конф. акуш.-гинеколог. БАССР, Уфа, 1973, 20—21.
  14. Патология печени и беременность. Акушерство и гинекология. Принята к печати в 1973 г.
- Материалы диссертации докладывались: на итоговых научных сессиях СГМИ в 1970, 1971, 1972, 1973. На обществе акушеров-гинекологов г. Свердловска, III-ем съезде акушеров-гинекологов РСФСР; на конференции по эндокринологической гинекологии, г. Свердловск, 1970; VII Республиканской конференции акушеров-гинекологов, г. Уфа, 1973.