

Сложности дифференциальной диагностики внутрипеченочного холестаза беременных

Ю. Б. Успенская, к.м.н.¹

И. В. Кузнецова, д.м.н., проф.¹

А. А. Шептулин, д.м.н., проф.²

¹Кафедра акушерства и гинекологии № 1, ²кафедра пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

Difficulties in differential diagnosis of intrahepatic cholestasis in pregnant women

Yu.B. Uspenskaya, I.V. Kuznetsova, A.A. Sheptulin

First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

В статье обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики внутрипеченочного холестаза беременных и заболеваний печени, осложняющих течение беременности. В качестве иллюстрации диагностических сложностей представлены собственные клинические наблюдения нарушения функции печени во время беременности.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз беременных, нарушения функции печени, желчные кислоты, дифференциальная диагностика.

Summary

The article discusses the differential diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnant women and liver diseases that complicate the course of pregnancy. As an illustration of the diagnostic difficulties, one's own clinical observations of liver dysfunction during pregnancy are presented.

Key words: intrahepatic cholestasis of pregnant women, liver function disorders, bile acids, differential diagnostics.

Одной из нерешенных проблем современного акушерства является внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ). ВХБ занимает первое место среди заболеваний печени, специфичных для периода беременности [16]. Отсутствие четкого понимания причин ВХБ, предикторов его возникновения и надежных маркеров развития акушерских осложнений, ассоциированных с повышенной неонатальной заболеваемостью и смертностью, а также отсутствие лекарственных препаратов с гарантированной эффективностью в отношении ВХБ побуждают к проведению новых исследований. Наряду с перечисленными проблемами еще одним важным вопросом, требующим решения, является диагностика ВХБ. Диагностические возможности, позволяющие вовремя идентифицировать заболевание и дифференцировать его с другой патологией печени, осложняющей течение беременности, ограничены. В настоящее время диагностический поиск в направлении ВХБ начинается при предъявлении беременной жалоб на кожный зуд или при обнаружении повышенного уровня печеночных трансаминаз.

Согласно определению ВХБ представляет собой холестатическое заболевание, характеризующееся кожным зудом, развивающимся во втором или третьем триместре беременности, повышением уровня сывороточных аминотрансфераз и желчных кислот и спонтанным разрешением симптомов в течение 2–3 недель после родов [21].

Таким образом, ВХБ в подавляющем большинстве случаев воспринимается априори как заболевание печени, исключительно сочетающееся с кожным зудом. Примечательно, что кожный зуд сопровождает около 23 % беременностей, но из них лишь в 1,6 % случаев является отражением ВХБ [13]. В связи с этим при проведении дифференциальной диагностики у беременных пациенток, имеющих кожный зуд, в первую очередь необходимо исключать заболевания кожи. Дерматозы беременных (пемфигоид беременных, полиморфный дерматоз беременных, атопический дерматит беременных, зудящий фолликулит беременных) характеризуются выраженными кожными высыпаниями, что позволяет отличить их от манифестной формы ВХБ, при которой

высыпания в виде экскориаций носят в основном вторичный характер [25]. Аллергические реакции, атопию или кожные проявления на фоне системных заболеваний можно заподозрить на основании изучения анамнеза [26].

В последнее время в литературе появляются публикации о бессимптомных формах ВХБ [7, 20]. Данные проведенного нами исследования (2018) подтверждают наличие субклинических форм ВХБ, ускользающих из поля зрения клиницистов [4]. Эти данные имеют большую практическую значимость, поскольку согласно полученным нами результатам, бессимптомные формы ВХБ сопровождаются той же частотой опасных гестационных осложнений, что и манифестные формы заболевания [4].

Установление диагноза ВХБ на основе стандартных лабораторных методик может представлять определенные трудности, так как лабораторные маркеры холестаза, используемые для диагностики холестатических заболеваний печени (гамма-глутамилтранспептидаза, билирубин), при ВХБ повышаются не всегда и поэтому имеют при этом заболевании значительно меньшую значимость [6]. Щелочная

фосфатаза (ЩФ) также не может служить надежным признаком ВХБ. Концентрация ЩФ во второй половине беременности существенно повышается, однако это изменение носит физиологический характер за счет активно продуцируемой в этот период плацентарной фракции [19]. Наиболее информативным лабораторным маркером ВХБ считается увеличение уровня сывороточных желчных кислот (ЖК) свыше 10 мкмоль/л [15]. Определение сывороточных ЖК позволяет не только диагностировать ВХБ, в том числе и его бессимптомные формы, но и может служить прогностическим маркером развития неблагоприятных исходов беременности. Концентрация ЖК более 40 мкмоль/л взаимосвязана с повышенным риском антенатальной гибели плода, преждевременных родов и дистресса плода [12]. Однако определение ЖК доступно в небольшом числе отечественных лечебных учреждений, что ограничивает возможности лабораторной диагностики оценкой традиционных лабораторных показателей поражения печени и, как следствие, часто приводит к неверной интерпретации клинической картины.

Одной из таких диагностических ошибок является постановка диагноза ВХБ при выявлении изолированно повышенного уровня трансаминаз печени. Это принципиально неверно, поскольку увеличение уровня аланин-аминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ) служит проявлением синдрома цитолиза и лишь свидетельствует о наличии повреждения гепатоцитов, которое может иметь разную этиологию. Вдобавок к этому ВХБ не всегда сопровождается повышением уровня АЛТ и АСТ [6]. Увеличение уровня печеночных трансаминаз во второй половине беременности может быть проявлением скрыто или субклинически развивающейся преэклампсии или эклампсии, а также других серьезных заболеваний (HELLP-синдром, острая жировая печень беременных) [26]. В связи с относительной редкостью этих осложнений терапевты и гастроэнтерологи мало знакомы с их клинической картиной и не всегда включают данные заболевания в круг диагностического поиска.

Терминами «преэклампсия» и «эклампсия», используемыми за рубежом, или термином «гестоз», до сих пор порой употребляющимся в отечественной клинической практике, обозначается синдром полиорганной функциональной недостаточности, патогенетически связанный с беременностью, характеризующийся генерализованным сосудистым спазмом и перфузионными нарушениями в жизненно важных органах и плаценте [2]. Распространенность гестоза остается стабильно высокой и варьирует, по разным данным, в диапазоне от 7 до 22%. Помимо высокой распространенности, преэклампсия занимает значимое место в структуре причин перинатальной заболеваемости, материнской и перинатальной смертности [3].

Характерными и значимыми для диагноза преэклампсии признаками являются артериальная гипертензия, протеинурия, тромбоцитопения, повышение уровня креатинина, отеки. При вовлечении в процесс печени (в рамках системных поражений при преэклампсии) могут отмечаться боли в эпигастральной области, тошнота, рвота [3].

HELLP-синдром (Hemolysis — гемолиз, Elevated Liver enzymes — повышение ферментов печени, Low Platelet counts — низкое число тромбоцитов) рассматривается как крайне тяжелое осложнение эклампсии, которое сопровождается разнообразными клиническими проявлениями. В клинической картине наблюдаются головная боль, тошнота, рвота, нарушения зрения, отеки, асцит. При этом подъем артериального давления и протеинурия при HELLP-синдроме не относятся к его постоянным проявлениям [23]. При лабораторном обследовании обнаруживаются признаки гемолиза (снижение содержания гаптоглобина, повышение уровня билирубина, шистоцитоз), повышение активности АСТ и АЛТ не более чем в три раза, снижение уровня тромбоцитов. В 12–65% случаев при HELLP-синдроме возникают тяжелые, угрожающие жизни осложнения: ДВС-синдром, преждевременная отслойка плаценты, острая почечная недостаточность, отек легких, выраженный асцит, разрыв или инфаркты печени [5].

Другим акушерским осложнением, сопровождающимся поражением печени и связанным с преэклампсией или эклампсией, является острая жировая печень беременных (ОЖПБ). Распространенность ОЖПБ невысока и составляет 1 случай на 7000–16000 беременностей [8]. Заболевание ассоциировано с высокой материнской (7–18%) и перинатальной смертностью (9–23%). В основе патогенеза заболевания лежит врожденное нарушение процессов митохондриального β -окисления жирных кислот с развитием мелкокапельной инфильтрации ткани печени, острой печеночной недостаточности и энцефалопатии [24]. ОЖПБ манифестирует преимущественно в третьем триместре беременности. Клинические проявления неспецифичны: слабость, утомляемость, головная боль, тошнота, рвота, боли в эпигастральной области или в правом подреберье, желтуха. При сочетании данного заболевания с преэклампсией могут наблюдаться повышение артериального давления, протеинурия, асцит. Нарушения в системе свертывания крови сопровождаются развитием коагулопатических кровотечений. В тяжелых случаях при развитии печеночно-клеточной недостаточности наблюдаются признаки энцефалопатии: возбуждение, спутанность сознания, сонливость, кома [8].

При лабораторном обследовании определяются лейкоцитоз, тромбоцитопения. Выявляются маркеры повреждения печени: повышение активности АСТ и АЛТ, как правило, до 300–500 Ед/л. При массивном некрозе гепатоцитов в тяжелых случаях увеличение показателей трансаминаз может быть умеренным. Повышается уровень ЩФ и связанной фракции билирубина. Нарушения синтетической функции печени отражаются в гипогликемии, снижении содержания протромбина, фибриногена и увеличении протромбинового времени. При присоединении панкреатита определяются повышенные показатели активности амилазы и липазы. Возможно повышение уровня креатинина и мочевой кислоты с развитием метаболического ацидоза [3].

Помимо рутинно исключаемых неакушерских причин поражения печени (токсический, вирусные гепатиты, хронические аутоиммунные заболевания печени — первичный билиарный холангит, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит), необходимо помнить и о более редких заболеваниях печени, сопровождающихся повышением уровня трансаминаз (болезнь Вильсона-Коновалова, гемохроматоз, недостаточность альфа-1-антитрипсина) [17].

Вместе с тем в практике могут встречаться случаи, когда даже после исключения всех перечисленных акушерских и неакушерских причин нельзя однозначно определить этиологию поражения печени.

В качестве иллюстрации приводим следующие клинические наблюдения, заслуживающие, на наш взгляд, большого внимания.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка С., 33 лет. Беременность 33 недели. Обратилась с диагнозом направившего лечебного учреждения (женская консультация по месту жительства), звучавшим как ВХБ.

Данная беременность — первая, наступила самопроизвольно. На ранних сроках гестации беременность протекала с явлениями токсикоза легкой степени. Согласно данным анамнеза, со срока 26 недель беременности при плановом обследовании неоднократно отмечалось изолированное повышение уровня АСТ до 3N. Уровень сывороточных ЖК не определялся. До беременности исследование лабораторных показателей функции печени не проводилось. Жалобы на кожный зуд больная не предъявляла.

При проведении клинико-лабораторного обследования поражение печени вирусной, аутоиммунной и токсической этиологии, а также патология печени, ассоциированная с беременностью (преэклампсия, острая жировая печень беременных, HELLP-синдром), не подтвердились. Уровень ЖК варьировал в диапазоне 2–7 мкмоль/л. При дальнейшем динамическом контроле на протяжении беременности уровень АСТ оставался прежним, несмотря на назначение

гепатотропной терапии (препараты урсоедоксихолевой кислоты [УДХК], эссенциальные фосфолипиды). На сроке 39–40 недель беременности произошли своевременные самопроизвольные роды. Родилась девочка массой 3 700 г, длиной 53 см. Была оценена по шкале Апгар в 8–9 баллов.

В последующем на протяжении шести месяцев контроля биохимических параметров функции печени отмечено отсутствие динамики уровня АСТ. При повторных клинико-лабораторных обследованиях и консультациях различных специалистов (гастроэнтеролог, гепатолог, ревматолог, гематолог, нефролог, инфекционист, кардиолог) какой-либо патологии выявлено не было.

Учитывая данные анамнеза и проведенных обследований, не подтвердившие признаков поражения печени, был сделан вывод о наличии у пациентки синдрома макро-АСТ, биохимического феномена, характеризующегося образованием комплексов АСТ с различными конъюгатами (иммуноглобулины, липопротеины, фрагменты клеток, лекарства). Данные макроферментные комплексы являются крупными молекулами и обладают высокой стабильностью, хуже фильтруются почечными клубочками, имеют меньшую скорость кинетики и почечного клиренса и, как следствие, дольше циркулируют и накапливаются в кровотоке [1, 14].

Лабораторное подтверждение макроферментемии требует применения специальных методик иммунохимического анализа, доступных в ограниченном числе лабораторий [18]. Повышение уровня макро-АСТ может сопровождать различные заболевания (аутоиммунные, онкологические, сердечно-сосудистые и хронические заболевания печени), а также выявляться у здоровых людей [1, 10, 11]. Данное состояние предлагается рассматривать как лабораторный феномен; оно имеет доброкачественное течение и не требует специального лечения [9].

Таким образом, приведенное клиническое наблюдение демонстрирует неправильную постановку диагноза ВХБ пациентке с наличием редкого синдрома макро-АСТ, повлекшую за собой необоснованное назначение

лекарственной терапии. Против диагноза ВХБ у пациентки свидетельствовали отсутствие кожного зуда и нормальный уровень сывороточных ЖК.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка Р., 28 лет. Беременность 37–38 недель. Госпитализирована в клинику с подозрением на ВХБ. При поступлении предъявляла жалобы на умеренно выраженный кожный зуд.

Соматический анамнез больной отягощен миопией легкой степени, варикозным расширением вен ног. В личном и семейном анамнезе отсутствовали указания на заболевания гепатобилиарной системы.

Акушерский анамнез: данная беременность — третья, наступила самопроизвольно. Первые две беременности завершились самопроизвольными выкидышами на ранних сроках гестации.

Данная беременность в I триместре протекала с явлениями угрозы прерывания, в связи с чем больная получала терапию, направленную на пролонгирование беременности (препараты прогестерона, спазмолитические препараты до срока 16 недель беременности), а также витаминотерапию. На сроке 35 недель гестации пациентка отметила появление умеренно выраженного кожного зуда в области боковых поверхностей туловища и живота, который купировался при использовании косметических средств. При лабораторном обследовании было выявлено изолированное повышение уровня ЩФ до 3N.

На основании совокупности клинико-лабораторных параметров был поставлен диагноз ВХБ и начата терапия УДХК в дозе 750 мг в сутки. Несмотря на проводимую терапию, отмечалось дальнейшее постепенное повышение уровня ЩФ, достигшего к 38-й неделе беременности 5N. Выраженность кожного зуда не менялась. При обследовании было выявлено нормальное содержание сывороточных желчных кислот. В связи с этим диагноз ВХБ был пересмотрен. Для обнаружения источника повышенной продукции ЩФ был проведен анализ с разделением фракций изоформ ЩФ (костной, плацентарной, печеночной, кишечной). Исследование

проводилось с использованием электрофоретического разделения фракций ЩФ на агарозном геле в системе Hydrazys 2 фирмы Sebia (Франция). Проведенный анализ показал, что преобладающей изоформой ЩФ оказалась плацентарная фракция, доля которой составила 76,9% от общего содержания фермента. Доля печеночного изофермента составила 2,7%, костного — 17,8% и кишечного — 2,5% (что не превышало пределы нормальных референтных значений: 76,3; 67,7 и 20,6% соответственно).

Данное клиническое наблюдение подтверждает низкую информативность изолированного повышения ЩФ в диагностике ВХБ. Нетипичная локализация кожного зуда и отсутствие лабораторного подтверждения ВХБ (нормальные показатели стандартных маркеров холестаза и уровня ЖК) в данном наблюдении привели к неверной интерпретации клинической ситуации и неправильному ведению пациентки.

Третье клиническое наблюдение демонстрирует позднюю диагностику ВХБ у пациентки с бессимптомным течением заболевания.

Клиническое наблюдение 3

Пациентка И., 28 лет. Госпитализирована в отделение патологии беременности акушерского стационара с диагнозом направившего учреждения: «Беременность 36–37 недель. Головное предлежание. Угрожающие преждевременные роды».

Соматический анамнез пациентки отягощен хроническим тонзиллитом, миопией легкой степени.

Согласно акушерскому анамнезу данная беременность — первая, наступила самопроизвольно. В I триместре беременность протекала с явлениями токсикоза легкой степени до срока 10 недель гестации. Во II триместре отмечалась анемия легкой степени, в связи с чем пациентка принимала препараты железа. В III триместре на сроке 31–32-й недель беременности у женщины возникли симптомы угрожающих преждевременных родов. Больная была госпитализирована в стационар, где была назначена спазмолитическая и магнезиальная терапия с хорошим эффек-

том. При обследовании пациентки отклонений в лабораторных показателях выявлено не было. Вместе с тем следует отметить, что биохимические маркеры нарушения функции печени не определялись. Пациентка была выписана домой в сроке 33–34-й недель беременности в удовлетворительном состоянии.

В сроке 35–36-й недель беременности у пациентки вновь возникли симптомы угрожающих преждевременных родов, в связи с чем была произведена данная повторная госпитализация. При обследовании в стационаре на себя обращало внимание повышение уровня ЖК до 32 мкмоль/л, активности АЛТ до 1,5N. Другие стандартные лабораторные показатели, включая клинический анализ крови, маркеры вирусных гепатитов, коагулограмма, общий анализ мочи, оказались в пределах нормальных значений. При ультразвуковом обследовании признаков нарушений со стороны печени и желчевыводящих путей выявлено не было. Учитывая повышенный уровень ЖК в отсутствии клинических симптомов (кожный зуд) было высказано предположение о наличии у больной бессимптомной формы ВХБ. Пациентке была назначена терапия, направленная на пролонгирование беременности, а также начато лечение УДХК в дозе 1000 мг в сутки. Несмотря на проводимое лечение, у больной продолжилось дальнейшее повышение концентрации ЖК: спустя четыре дня от начала терапии уровень ЖК составил 46 мкмоль/л. Доза УДХК была увеличена до 1500 мг в сутки, однако спустя сутки у пациентки произошло преждевременное излитие мекопально окрашенных околоплодных вод. Учитывая наличие преждевременного излития околоплодных вод у беременной с ВХБ, признаки внутриутробной гипоксии плода, было произведено экстренное родоразрешение путем операции кесарева сечения. Родился живой недоношенный мальчик длиной 48 см, массой 2980 г. Новорожденный был оценен в 6–7 баллов по шкале Апгар.

В данном клиническом наблюдении отсутствие клинических про-

явлений ВХБ привело к поздней постановке диагноза, что повлекло за собой отсроченное начало лечения и развитие у беременной поздних гестационных осложнений (преждевременные роды, внутриутробная гипоксия плода). Можно предположить, что угроза прерывания беременности, наблюдавшаяся у беременной задолго до установления диагноза, могла быть следствием скрыто протекавшего ВХБ.

Заключение

Таким образом, сложность диагностики и дифференциальной диагностики ВХБ определяется непостоянством клинических проявлений и ограниченностью специфических лабораторных маркеров заболевания. Наиболее информативным биохимическим маркером ВХБ является повышение уровня сывороточных ЖК. Существование бессимптомных форм ВХБ указывает на необходимость проведения скрининга на содержание ЖК у беременных при наличии кожного зуда, а также у женщин, не имеющих кожных симптомов, но имеющих факторы, потенциально взаимосвязанные с ВХБ. К ним относятся указания на гестационные осложнения (анамнестические или во время данной беременности), наличие родственников с анамнезом ВХБ, выявление отклонений в лабораторных печеночных показателях [4]. Дифференциальная диагностика ВХБ должна включать широкий круг частых и редких акушерских и неакушерских причин поражения печени. Правильная и своевременная постановка диагноза ВХБ позволит выбрать адекватную тактику ведения больных и снизить вероятность развития неблагоприятных исходов беременности.

Список литературы

1. Губергриц Н. Б., Алхазов Ю. М., Голубова О. А., Василенко И. В., Зубов А. Д., Лукашевич Г. М., Фоменко П. Г., Колкина В. Я., Кабанец Н. С., Пацкань И. И. МАКРО-АСТ-емия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012; 7: 85–90.
2. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В. Е. Радзинского. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЕОТАР — Медиа, 2014. — 944 с.

3. Сидорова И. С. Акушерство. Руководство для практикующих врачей. М.: МИА, 2013. — 1048 с.
4. Успенская Ю. Б., Шептулин А. А., Кузнецова И. В., Гитель Е. П., Мурашко А. В., Гончаренко Н. В., Герасимов А. Н., Мельник Е. В., Тарасова О. М., Корсунская Е. В., Тугаринова Г. В., Гиндис А. А., Середина Т. А. Бессимптомный внутрипеченочный холестаз беременных: особенности течения, диагностики и лечения. Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2018; 28 (2): 56–64.
5. Araujo AC, Leao MD, Nobrega MH, et al. Characteristics and treatment of hepatic rupture caused by HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol 2006; 195: 129–33.
6. Bacq Y, Sapay T, Brechot MC, Pierre F, Fignon A, Dubois F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. Hepatology. 1997; 26: 358–364.
7. Castano G, Lucangiolli S, Sookoian S, Mesquida M, Lemberg A, Di Scala M, Franchi P, Carducci C, Tripodi V. Bile acid profiles by capillary electrophoresis in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Clin Sci (Lond.) 2006; 110: 459–465.
8. Castro MA, Fassett MJ, Reynolds TB, Shaw KJ, Goodwin TM. Reversible peripartum liver failure: a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. Am J Obstet Gynecol 1999; 181 (2): 389–95.
9. Chtioui H., Mauerhofer O., Gunther B., Dufour J.-Fr. annals of hepatology. 2010; 9 (1): 93–95.
10. Collins J., Ritter D., Bacon B. R. Macro-aspartate aminotransferase in a female with antibodies to hepatitis C virus. Liver. 2002; 22: 501–506.
11. Galasso P. J., Litin S. C., O'Brien J. F. The macroenzymes: a clinical review. Mayo Clin. Proc. 1993; 68: 349–354.
12. Geenes V, Chappell LC, Seed PT, et al. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. Hepatology 2014; 59 (4): 1482–91.
13. Kenyon AP, Tribe RM, Nelson-Piercy C, Girling JC, et al. Pruritus in pregnancy: a study of anatomical distribution and prevalence in relation to the development of obstetric cholestasis. Obstet Med. 2010; 3 (1): 25.
14. Lee M., Vajro P., Keefe E. B. isolated aspartate aminotransferase elevation: Think macro-AST. Dig. Dis. Sci. 2011; 56: 311–3.
15. Maier K. P. Hepatitis — Hepatitisfolgen. Auflage. Bern, Hans Huber Verlag, 2010.
16. Marshall H. U., Wikström Shemer E., Ludvigsson J. F., Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. Hepatology. 2013 Oct; 58 (4): 1385–91.
17. Medical Position Statement: valuation of liver chemistry test. Gastroenterology 2002; 123: 136.
18. Moriyama T., Tamura S., Nakano K. Laboratory and clinical features of abnormal macroenzymes found in human sera. Biochim. Biophys. Acta. 2015; 1854: 658–667.
19. Palmer DG, Eads J. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a critical review. J Perinat Neonatal Nurs. 2000; 14: 39–51.
20. Pascual MJ, Serrano MA, El Mir MY, Macias RI, Jimenez F, Marin JJ. Relationship between asymptomatic hypercholanemia of pregnancy and progesterone metabolism. Clin Sci (Lond.) 2002; 102: 587–593.
21. Pust T, Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2007; 2:26. doi:10.1186/1750-1172-2-26.
22. Remaley A. T., Wilding P. Macroenzymes: biochemical characterization, clinical significance, and laboratory detection. Clin. Chem. 1989; 35:2261–2270.
23. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 1000–6.
24. Sibai BM. Imitators of severe preeclampsia. Obstet Gynecol 2007; 109 (4): 956–66.
25. White S; Philips R; Neill M; Kelly E. Pregnancy-Specific Skin Disorders. Skin Therapy Lett. 2014 Sep-Oct; 19 (5): 7–9.
26. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Obstet Gynecol 2014; 124: 120.



2019 КОНГРЕССЫ И СЕМИНАРЫ для акушеров-гинекологов



7–9 февраля
Санкт-Петербург



V Общероссийская конференция с международным участием
«ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА: ОТ ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ К ЗДОРОВОМУ МАТЕРИНСТВУ И ДЕТСТВУ»

Отель «Санкт-Петербург»

14–16 марта
Москва



IV Общероссийский семинар
РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ: ВЕРСИИ И КОНТРА-ВЕРСИИ. ВЕСЕННИЕ ЧТЕНИЯ»

отель «Рэдиссон Славянская»

25–27 апреля
Екатеринбург



IV Общероссийский научно-практический семинар
«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ: УРАЛЬСКИЕ ЧТЕНИЯ»

Центр международной торговли

16–18 мая
Москва



VII Общероссийский конгресс с международным участием
РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ: ОТ ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ К ЗДОРОВОЙ ГЕСТАЦИИ. ПРОБЛЕМЫ ВРТ»

Отель «AZIMUT Олимпик»

7–10 сентября
Сочи



XII Общероссийский научно-практический семинар
«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ: ВЕРСИИ И КОНТРА-ВЕРСИИ»
X Всероссийская научно-практическая конференция и выставка **«ГЛАВВРАЧ XXI ВЕКА»**

Зимний театр и гранд-отель «Жемчужина»

18–19 октября
Ростов-на-Дону



III Общероссийский научно-практический семинар
«РЕПРОДУКТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ РОССИИ: ДОНСКИЕ СЕЗОНЫ»

Конгресс-центр Don-Plaza

14–16 ноября
Москва



VI Общероссийская конференция
«ИНФЕКЦИИ И ИНФЕКЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ»

Гостиница «Рэдиссон Славянская»

+7 (499) 346 3902

info@praesens.ru

praesens.ru

vk.com/praesens

facebook.com/stpraesens

instagram.com/statuspraesens