

Акушерский

В.И. Медведь, д.м.н., профессор, **В.А. Данилко**, к.м.н.,
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев



В.И. Медведь

В настоящее время проблема акушерского холестаза (АХ) состоит в отсутствии общепринятых диагностических критериев и существовании ряда обозначений этого патологического состояния, что затрудняет возможность дать четкое определение заболевания, ограничивает предоставление детальных рекомендаций относительно ведения пациенток с этой проблемой, но в то же время предусматривает большие возможности для будущих исследований в данной сфере.

АХ (холестатический гепатоз беременных, внутрипеченочный холестаз беременных, доброкачественная желтуха беременных, идиопатическая внутрипеченочная желтуха беременных, возвратная холестатическая внутрипеченочная желтуха) является многофакторным состоянием, которое характеризуется сильным зудом при отсутствии кожной сыпи и нарушением функции печени.

Этиология и патогенез АХ точно не установлены. Предполагают, что существенную роль в развитии АХ у беременных играют генетические факторы; семейный анамнез отягощен в 40-45% случаев, частота рецидивов при последующих беременностях достигает 55% [4, 8, 9]. У женщин с АХ имеет место генетически обусловленная повышенная чувствительность к эстрогенам. Увеличение уровня эстрогенов у таких беременных приводит к нетипичной холестатической реакции. Считают, что избыток эндогенных половых гормонов, свойственный периоду беременности, оказывает стимулирующее влияние на процессы желчеобразования и ингибирующее – на желчевыделение, а снижение выделения желчи способствует обратной диффузии билирубина в кровь. Это предположение подтверждается тем, что данный патологический синдром развивается у 80-90% женщин во второй половине беременности и подъем уровня эстрогенов коррелирует у них с развитием кожного зуда [10]. Отмечена определенная взаимосвязь между возникновением АХ и желтухи, вызванной гормональными контрацептивами, хотя эти заболевания не идентичны. Определенная роль в развитии АХ отводится генетическим дефектам метаболизма половых гормонов, проявляющимся только во время беременности. Большая доза эстрогенов, продуцируемая плодово-плацентарным комплексом, подвергается метаболическим превращениям и конъюгации в печени матери. Кроме того, доказано, что гиперпродукции эстрогенов при АХ нет, а их низкая концентрация в моче у беременных с этой патологией подтверждает неспособность гепатоцитов адекватно осуществлять ферментативную инактивацию и конъюгацию стероидных гормонов с глюкуроновой и серной кислотой [4, 9].

Частота заболевания зависит от генетических особенностей женского населения, а также факторов окружающей среды. Подтверждение этому – крайне неоднородная частота АХ у беременных в различных странах и некоторых этнических группах. Так, АХ широко распространен в Чили (2,4%), Финляндии (0,5-1%), северных регионах России (до 2%) [2]. Заболеваемость АХ среди женщин в индийской популяции достигает 5% [1]. В различных субпопуляциях частота АХ составляет в среднем 1,5% [2]. Необходимо отметить, что причиной различной статистики могут быть, как уже говорилось, различия в терминологии и диагностических критериях.

АХ обычно проявляется в III триместре – на 28-35-й неделе. Ведущим и часто единственным симптомом является кожный зуд. Интенсивность его может быть разной – от легкой до выраженной мучительной. Зуд такой интенсивности приводит к экскориациям кожных покровов, имея тенденцию к усилению в ночное время, вызывает бессонницу, повышенную утомляемость, эмоциональные расстройства.

Типичная локализация кожного зуда при АХ:

- **передняя брюшная стенка;**
- **предплечья;**
- **кисти рук;**
- **голенки.**

Наличие желтухи является непостоянным симптомом (по разным данным, указанный симптом выявляется в 10-25% случаев) [3, 6, 7].

Больные могут предъявлять жалобы на:

- **тошноту;**
- **рвоту;**
- **незначительные боли в верхней части живота, чаще в правом подреберье.**

Печень и селезенка, как правило, не увеличены.

При лабораторных исследованиях выявляется значительный рост уровня желчных кислот (в 10-100 раз) [4, 6, 7]. Это является наиболее чувствительным маркером для установления диагноза АХ. Повышение их концентрации чаще происходит за счет холевой кислоты, реже – хенодезоксихолевой.

К специфическим и постоянным биохимическим маркерам АХ относят повышение активности экскреторных ферментов:

- **щелочной фосфатазы;**
- **гамма-глутамилтранспептидазы;**
- **5-нуклеотидазы.**

Активность трансаминаз (аланинаминотрансферазы – АЛТ, аспартатамино-трансферазы – АСТ) остается в пределах нормы или повышается незначительно. У большинства беременных с АХ увеличивается концентрация холестерина, триглицеридов, фосфолипидов, билирубина; очень часто снижаются показатели свертываемости крови (уровни факторов II, VII, IX, протромбина). В связи с нарушением всасывания витамина К возможно развитие гипопротромбинемии, увеличивается риск послеродовых кровотечений.

Дифференциальную диагностику АХ следует проводить с:

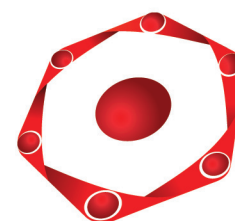
- **острым и хроническим гепатитом;**
- **холестазом, вызванным медикаментами;**
- **холелитиазом с обтурационной желтухой;**
- **первичным билиарным циррозом печени.**

Для АХ патогномичными симптомами являются следующие:

- **манифестация данного состояния во II и III триместрах беременности;**
- **рецидивирующий характер при последующих беременностях;**
- **отсутствие увеличения печени и селезенки;**
- **нормальные показатели активности трансаминаз у большинства пациенток;**
- **исчезновение всех симптомов через 1-2 нед после родов.**

Острый вирусный гепатит может развиваться на протяжении всего периода беременности. Для него характерны увеличение печени и очень часто селезенки,

холестаз



С О В Е Т
ГЕПАТОЛОГОВ

резкое повышение активности трансаминаз. Холелитиаз и обтурационная желтуха у беременных распознаются на основании известных клинических признаков, а также данных ультразвукового исследования гепатобилиарной системы.

АХ у большинства беременных протекает доброкачественно, все симптомы исчезают через 1-3 нед после родов. Даже при многократном рецидивировании во время последующих беременностей АХ не вызывает изменений со стороны печени у будущей матери.

Течение беременности и состояние плода на фоне АХ могут ухудшаться, повышается частота преждевременных родов и риск перинатальной смертности: согласно данным различных авторов, этот показатель варьирует от 4,7 до 11-13% случаев [1-4]. Отмечено также увеличение частоты гипоксии плода, недоношенности, задержки внутриутробного роста, послеродовых кровотечений. По данным Британского протокола, «настоящий процент мертворождаемости при АХ сопоставим с процентом в общей популяции». Увеличение частоты преждевременных родов, дистресса плода, родоразрешения при помощи кесарева сечения и послеродовых кровотечений было связано с АХ. Однако отмечено, что большинство случаев незрелости плода являлись ятрогенными (7-25%), риск спонтанных преждевременных родов незначительный (до 4% в сравнении с таковым в общей популяции). Частота кесарева сечения при АХ является высокой – 10-36% (хотя трудно определить, какой фактор является ведущим: АХ или другие акушерские показания, а также способ пациентки/акушера перестраховаться) [1-4, 8, 10].

Лечение

В настоящее время для терапии холестатических заболеваний применяют лекарства, действующие на холестаз, – препараты урсодезоксиголевой кислоты и S-аденозил-L-метионин (S-адеметионин) [2, 7-9].

Урсодезоксиголевая кислота в небольшом количестве присутствует в желчи человека. При холестатических заболеваниях происходит относительная замена липофильных токсичных желчных кислот гидрофильной цитопротекторной нетоксичной урсодезоксиголевой кислотой, а также под ее действием улучшается секреторная способность гепатоцитов и иммунорегуляторных процессов. Назначают урсодезоксиголевую кислоту по 250 мг 3 раза в сутки в течение 2-3 нед.

S-адеметионин (Гептрал) устраняет холестаз благодаря следующим эффектам:

- нормализует образование и выведение желчных кислот;
- восстанавливает текучесть и функцию мембран гепатоцитов;
- принимает участие в важных биологических процессах как донатор метильной группы во многих реакциях трансметилирования; в реакциях транссульфирования – как предшественник биохимических тиоловых соединений (цистеина, таурина, глутатиона и др.).

Глутатион, мощнейший антиоксидант, является важным компонентом в печеночной детоксикации. S-адеметионин повышает уровень глутатиона у пациентов с поражением печени. При легкой степени АХ его назначают внутрь по 400 мг 2 раза в сутки курсом 2-3 нед. При средней и тяжелой степени АХ S-адеметионин назначают в виде двухэтапной схемы: сначала внутривенно в дозе 400-800 мг 1 раз в сутки на протяжении 10-15 дней. Затем переходят на пероральный прием препарата по 400 мг 2 раза в сутки в течение 2 нед.

Проводится симптоматическая терапия, задача которой – подавление кожного зуда. Применяются препараты, связывающие избыток желчных кислот в крови. Холестирамин, помимо прерывания кишечно-печеночной циркуляции желчных кислот, тормозит всасывание жирорастворимых витаминов А, D, E, K и может влиять на возникновение послеродового кровотечения, внутрижелудочковых кровотечений у новорожденных, поэтому во многих странах его не применяют [1, 8].

Одновременно назначают блокаторы H₁-рецепторов. Однако существует недостаточно данных, подтверждающих эффективность перечисленных препаратов как для купирования симптомов АХ, так и для исходов беременности [5].

Из немедикаментозных методов лечения иногда применяют эфферентную терапию (плазмаферез, гемосорбцию), однако достоверных доказательств их эффективности нет.

При положительном действии от проводимой терапии родоразрешение показано в срок. Досрочное родоразрешение (до 37 нед) проводится в случае тяжелого течения АХ с нарастанием интенсивности зуда, желтухи и содержания желчных кислот при нарушении состояния плода.

Клинический случай

Пациентка Н., 29 лет, имеющая первую беременность (срок 35-36 нед), поступила в отделение внутренней патологии беременных ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии» с жалобами на ноющие боли внизу живота, выраженный нестерпимый зуд кожных покровов, нарушение сна.

Объективный осмотр. Выявлены небольшая желтушность кожных покровов, субиктеричность склер, следы расчесов на животе, бедрах, предплечьях, кистях рук. Матка при пальпации возбудима. Печень и селезенка не увеличены.

Лабораторное и инструментальное исследование. Имели место значительное повышение активности щелочной фосфатазы (350 Ед/л), повышение концентрации общего билирубина до 32 мкмоль/л, незначительное повышение активности аминотрансфераз (АЛТ до 75 Ед/л, АСТ до 56 Ед/л). Остальные показатели общеклинических анализов в пределах нормы. При ультразвуковом обследовании определено, что размеры печени не увеличены, эхогенность печеночной ткани однородная, желчный пузырь без особенностей, конкрементов в нем и желчевыводящих путях не выявлено.

Пациентке установлен **диагноз:** беременность 35-36 нед; холестатический гепатоз беременных; угроза преждевременных родов.

Лечение. Рекомендована терапия, направленная на пролонгирование беременности. С целью уменьшения симптомов АХ назначен S-адеметионин (Гептрал) по 400 мг 2 раза в сутки, экстракт артишока полевого по 2 таблетки 3 раза в сутки, энтеросорбенты. На фоне проводимого лечения при охранительном режиме признаки угрозы прерывания беременности купированы, значительно уменьшилась выраженность зуда, однако сохранялись связанные с ним нарушения сна. После 2 нед лечения была отмечена нормализация показателей трансаминаз и уровня общего билирубина, снижение активности щелочной фосфатазы. Беременность завершилась спонтанными родами в сроке 38 нед рождением девочки с массой тела 3200 г, ростом 52 см; оценка по шкале Апгар 7-8 баллов. Послеродовый период протекал без осложнений, к моменту выписки кожный зуд пациентку не беспокоил, данные клинико-лабораторного обследования находились в пределах нормы.

Литература

1. Акушерство и гинекология / Под общ. ред. А. де Черни, Н. Лорен. – Том 1, Акушерство. Пер. с англ. – М.: 2008. – 775 с.
2. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1200 с.
3. Айламазян Э.К. Акушерство. – СПб.: Специальная литература. – 2007. – 493 с.
4. Бабак О.Я. Синдром холестаза (причины, механизмы развития, клінічні прояви та принципи лікування) // Діагностика та лікування. – 2003. – № 2, с. 27-32.
5. Кокрановское руководство: Беременность и роды / Д.Ю. Хофмейер, Д.П. Нейлсон, З. Алфирович и др. / Пер. с англ. В.И. Кондора, О.В. Ереминой. Под общ. ред. Г.Т. Сухих. – М.: Логосфера, 2010. – 440 с.
6. Линева О.И., Романова Е.Ю., Желнова Т.И. Холестатический гепатоз беременных. – Самара: Перспектива, – 2002. – 135 с.
7. Негода В.В., Скворцова З.С., Скворцов В.В. К вопросу о синдроме внутрипеченочного холестаза у беременных // Лечащий врач. – 2003. – № 6. – с. 58-61.
8. Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии / Под общ. ред. М. Пирлман, Дж. Тинтиналли, П. Дин – М.: 2009. – 499 с.
9. Подымова С.Д. Современные представления о патогенезе и терапии внутрипеченочного холестаза // Русский медицинский журнал. – 2001. – № 2. – с. 1-4.
10. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М.: Триада-Х, 2011. – 896 с.