



Внутрипеченочный холестаз беременных — показание для назначения Урсофалька

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) — это холестатическое заболевание печени, которое обычно развивается в третьем триместре беременности, самостоятельно разрешается через несколько дней после родов и часто рецидивирует при последующих беременностях (В. Ивашкин, 2005).

Этиология, патогенез

Ведущую роль в развитии ВХБ придают повышенной чувствительности к холестатическим эффектам эстрогенов (Geenes V., 2009). Считается, что ВХБ развивается у генетически предрасположенных лиц, имеющих мутации генов ABCB4 или ABCB11. К факторам, провоцирующим развитие ВХБ, относят низкое содержание селена в продуктах питания, зимнее время года, инфицированность HCV, инфекции мочеполового тракта, прием антибактериальных препаратов (Brites D., 2002), а также многоплодную беременность и экстракорпоральное оплодотворение (Geenes V., 2009).

Клиника

Заболевание обычно начинается на 28-30-й неделе беременности. ВХБ манифестирует появлением кожного зуда, который захватывает туловище и конечности, включая ладони и стопы. Интенсивность зуда достигает максимума в ночные часы, провоцируя развитие бессонницы. Через несколько недель у небольшой части беременных (10-15%) появляется желтуха, сопровождающаяся потемнением мочи и осветлением кала. Беременные могут предъявлять жалобы на анорексию, абдоминальную боль несной локализации, стеаторею. Интенсивность кожного зуда прогрессирует с течением беременности и практически полностью исчезает через 48 ч после родов.

Ранее бытовало мнение, что ВХБ — это относительно доброкачественное заболевание, которое не оказывает негативного влияния на состояние ни матери, ни плода, поэтому практически не требует какого-либо медикаментозного лечения. Результаты последних исследований убедительно показывают, что повышение уровня желчных кислот (ЖК) в крови матери, амниотической жидкости (АЖ) и пуповинной крови может не только обусловить ухудшение состояния плода, но и привести к его внутриутробной гибели. Оказывается, увеличение концентрации ЖК в крови матери на 1 пмоль/л приводит к возрастанию фетального риска (преждевременных родов, асфиксии новорожденного — оценка по шкале Апгар <7 баллов на пятой минуте жизни или рН артериальной пуповинной крови <7,05, появления мекония в АЖ, патологии плаценты) на 1-2% (Geenes V., 2009). Необходимо отметить, что появление примесей мекония в АЖ при нормально протекающей беременности встречается в ≤15% случаев и не приводит к формированию фетального дистресс-синдрома. При ВХБ частота загрязнения АЖ меконием значительно возрастает и колеблется в пределах 16-58%.

Рост сывороточной концентрации ЖК негативно сказывается на деятельности сердечно-сосудистой системы плода. Кардиограмма регистрирует различные нарушения: изменение вариабельности сердечного ритма, тахикардию (>220-230 уд/мин), что может стать причиной фибрилляции предсердий во время родов.

ВХБ часто приводит к преждевременному прерыванию беременности. По данным различных авторов, риск преждевременных родов при ВХБ возрастает до 60% (в среднем 36-48%), при этом в некоторых исследованиях зафиксирована прямая корреляционная связь между сывороточной концентрацией ЖК и вероятностью преждевременного родоразрешения. Риск этого осложнения значительно

возрастает у матерей, у которых уровень ЖК в крови превышает 40 пмоль/л.

Еще одним частым осложнением при ВХБ является формирование респираторного дистресс-синдрома новорожденного (28,6%), что может стать причиной внутриутробной гибели плода (Geenes V., 2009). ВХБ ассоциируется с высокими показателями перинатальной смертности (10-15%), что обуславливает необходимость активного ведения такой беременности (тщательный мониторинг состояния плода, контроль биохимических показателей, оперативное родоразрешение на 37-38-й неделе гестации).

Диагностика

Характерным лабораторным признаком ВХБ является увеличение концентрации ЖК в крови (уровень ЖК может в 100 раз превышать нормативные значения), при этом содержание холевой кислоты (ХК) существенно возрастает, а концентрация хенодзоксиколевой кислоты (ХДХК) резко уменьшается, что ведет к росту соотношения ХК:ХДХК.

При ВХБ уровень АЛТ, АСТ может повышаться до или после увеличения сывороточной концентрации ЖК, при этом АЛТ является более чувствительным диагностическим маркером ВХБ. В большинстве случаев уровень общего билирубина остается в рамках нормативных значений, содержание γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) повышено (рост щелочной фосфатазы не является маркером ВХБ по причине физиологического повышения этого показателя при беременности).

Большим ВХБ свойственно нарушение толерантности к глюкозе, удлинение протромбинового времени, рост концентрации ЖК в моче. При ультразвуковом обследовании у 13% больных находят конкременты в желчном пузыре, при этом какие-либо патологические изменения со стороны внутрипеченочных желчных протоков отсутствуют.

Лечение

В качестве симптоматической терапии этого заболевания могут быть использованы разнообразные лекарственные средства (холестерамин, фенотербитал, дексаметазон, адеметионин), однако только один препарат был рекомендован Американской гастроэнтерологической ассоциацией для лечения холестатических заболеваний печени, возникших во время беременности: **этим препаратом является урсодезоксихолевая кислота — УДХК (Mahadevan U., 2006)**. Выбор экспертов обусловлен тем, что УДХК хорошо переносится, считается безопасной для беременной и плода.

Механизм действия УДХК связывают с защитой гепатоцитов от повреждающего действия ЖК, модуляцией иммунной системы, предупреждением апоптоза, холеретическими свойствами. Суточная дозировка УДХК при ВХБ колеблется от 12-16 до 20-25 мг/кг/сут (1,5-2 г/сут); доза препарата равномерно распределяется на 3-4 приема (Geenes V., 2009).

В обзоре литературы, выполненном D. Brites (2002), отмечается снижение концентрации ЖК ($p < 0,01$), а также уменьшение уровня ХК в сыровотке крови ($p < 0,01$) у больных ВХБ, принимавших УДХК в дозе 14 мг/кг/сут. В этом же обзоре подчеркивается, что ЖК могут проникать в АЖ и пуповинную кровь, провоцируя ухудшение состояния плода. Прием УДХК приводит к снижению концентрации общих

ЖК и ХК ($p < 0,05$), а также к нормализации соотношения глицин/таурин.

В работе G. Mazella et al. (2001) также анализировалось влияние УДХК на содержание ЖК в АЖ и пуповинной крови. Женщин, страдавших ВХБ, рандомизировали для приема УДХК в дозе 1,5-2 г/сут ($n=20$) или плацебо ($n=10$). В группе пациенток, получавших УДХК, ученые отметили положительную динамику в содержании ХК (снижение с $18,5 \pm 1,9$ до $10,5 \pm 1,9$ пмоль/л; $p < 0,01$) и ХДХК (снижение с $5,8 \pm 0,8$ до $2,97 \pm 0,7$ пмоль/л; $p < 0,01$). В группе плацебо концентрация ЖК существенно не менялась (ХК — с $20,0 \pm 3,1$ до $20,3 \pm 2,3$ пмоль/л; ХДХК — с $5,6 \pm 0,6$ до $5,4 \pm 0,5$ пмоль/л; $p > 0,05$). Содержание ХК и ХДХК в АЖ перед родами в группе УДХК составило, соответственно, $4,9 \pm 12,4$ и $4,8 \pm 7,7$ пмоль/л; в группе плацебо эти показатели были равны $17,9 \pm 27,5$ и $18,5 \pm 20,9$ пмоль/л. Концентрация первичных ЖК в пуповинной крови у новорожденных, матери которых получали УДХК, составила $6,0 \pm 0,9$ и $5,2 \pm 0,95$ пмоль/л (ХК и ХДХК соответственно); у беременных, принимавших плацебо, эти показатели были равны $21,9 \pm 5,6$ и $18,9 \pm 2,1$ пмоль/л. Таким образом, высокие дозы УДХК улучшают клинические исходы беременности при ВХБ.

Имеются сведения, что при ВХБ происходит увеличение экскреции ЖК в молоко ($p < 0,01$), а прием УДХК уменьшает концентрацию ЖК и ХК в молозиве (Brites D., 2002).

В ближайшем времени предполагается публикация результатов пилотного многоцентрового исследования PITCH (Pregnancy Intervention Trial in Cholestasis), в котором анализируется влияние высоких доз УДХК на сроки родоразрешения при ВХБ (Gurung V., 2009). Исследователи рандомизировали пациенток для приема УДХК (стартовая доза — 1000 мг/сут с последующим возможным увеличением дозировки на 500 мг каждые 3-14 дней с достижением максимальной дозы 2 г/сут; при отсутствии положительной динамики АЛТ, ЖК возможно увеличение дозы до 3 г/сут) или плацебо. Предполагается, что результаты этого исследования смогут показать безопасность приема высоких доз УДХК и снижение частоты преждевременных родов на фоне лечения УДХК.

Необходимо отметить результаты исследований, в которых сравнивалась эффективность различных препаратов в лечении ВХБ. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, выполненном A. Glantz et al. (2005), сопоставлялась результативность УДХК и дексаметазона. Пациенток ($n=130$) рандомизировали для приема УДХК (1 г/сут на протяжении 3 нед), дексаметазона (12 мг/сут в течение 1 нед с последующим переходом на плацебо на протяжении 2-3 нед) или плацебо в течение 3 нед. Наличие осложнений (преждевременные роды, асфиксия новорожденного, наличие мекония в АЖ, состояние плаценты) оценивали на момент родов. Достоверное снижение уровня АЛТ ($p=0,01$) и общего билирубина ($p=0,002$) имело место только в группе пациенток, получавших УДХК. При подгрупповом анализе в когорте пациенток, у которых на момент включения в исследование концентрация ЖК превышала 40 пмоль/л ($n=34$), зарегистрировано более быстрое снижение интенсивности кожного зуда (-75%), ЖК (-79%), АЛТ (-80%), билирубина (-50%), что

не отразилось на частоте появления осложнений у плода. Прием дексаметазона практически не повлиял на интенсивность кожного зуда, уровень АЛТ, ЖК, билирубина. A. Glantz et al. подчеркнули, что трехнедельный прием УДХК не только уменьшает выраженность клинических проявлений ВХБ, но и улучшает биохимические показатели.

В работе T. Binder et al. (2006) сравнивалась эффективность УДХК и адеметионина.

Больных ВХБ ($n=78$) рандомизировали для приема УДХК (250 мг 3 раза в сутки; $n=26$), адеметионина (внутривенная инфузия 400 мг 2 раза в сутки на протяжении 14 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата в дозе 400 мг 2 раза в сутки; $n=25$) или комбинированной терапии указанными препаратами ($n=27$) до родов.

Данное исследование показало, что:

- УДХК — эффективное лекарство для лечения не только легких, но и средних и тяжелых форм ВХБ.

- Адеметионин эффективен для лечения только легких форм ВХБ.

- Комбинация УДХК и адеметионина оказывает синергичный эффект в лечении внутрипеченочного холестаза ($p < 0,01$).

В другом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании не зафиксировано положительной клинико-биохимической динамики в состоянии больных ВХБ, получавших адеметионин (Ribalta J., 1991).

Клинический случай

Клинический случай тяжелого течения ВХБ описали венгерские ученые (Berkes E., 2009). Первые проявления ВХБ у 29-летней пациентки были диагностированы на шестой неделе беременности. Из анамнеза известно, что течение предыдущей беременности осложнилось развитием ВХБ в третьем триместре, появлением мекония в АЖ и формированием тяжелого церебрального паралича у плода.

На сроке гестации 9 нед зафиксировано десятикратное увеличение активности трансаминаз, незначительное повышение общего билирубина, уровень ГГТП не изменен, маркеры HBV, HCV отсутствуют. При лабораторно-инструментальном скрининге не выявлено аутоиммунной патологии, заболевания щитовидной железы, признаков желчнокаменной болезни. Пациентке рекомендован длительный прием УДХК в дозе 1250 мг/сут. Состояние плода до 32-й недели беременности было удовлетворительным, однако на 32-й неделе гестации зафиксированы признаки дистресс-синдрома, в связи с чем беременная была госпитализирована в стационар, где проведена коррекция медикаментозной терапии. Дополнительно назначен дексаметазон (24 мг/сут), фенотербитал (60 мг/сут), доза УДХК повышена до 1500 мг/сут. Несмотря на проводимую комбинированную терапию, состояние пациентки продолжало оставаться тяжелым, сохранялись признаки дистресс-синдрома плода, что послужило поводом для проведения ургентного кесарева сечения. Состояние новорожденного на первой минуте жизни оценено по шкале Апгар в 8 баллов, на пятой минуте — 9 баллов, масса ребенка при рождении — 2200 г. Постнатальный период протекал без особенностей. Проведение комбинированной медикаментозной терапии продолжалось в течение 25 дней после родоразрешения, на протяжении этого времени уровень трансаминаз, билирубина полностью нормализовался.

Таким образом, ВХБ — это тяжелое холестатическое заболевание печени, которое не только ухудшает качество жизни беременных, но и отрицательно влияет на состояние плода и течение беременности; препаратом выбора для лечения этой патологии является Урсофальк (таблетки 500 мг, капсулы 250 мг, суспензия).

Подготовила **Лада Матвеева**

