

ОПТИМИЗАЦИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ ВНУТРИПЕЧЁНОЧНОГО ХОЛЕСТАЗА БЕРЕМЕННЫХ

Хусанова Дурдона Тогоймуродовна

Резидент магистратуры I года обучения кафедры Акушерства и гинекологии
№ 3 Самаркандского государственного медицинского Университета
Зав. кафедрой Акушерства и гинекологии №3 DSc. Доц. **Шавази Н.Н.**
Самаркандского государственного медицинского Университета

Аннотация: В последнее десятилетие часто встречается патология гепатобилиарной системы беременных. Ввиду слабо выраженной клинической симптоматики ВХБ легкой степени не привлекает к себе особого внимания клиницистов и расценивается как вариант нормального течения беременности. Из-за этого ВХБ вовремя не диагностируется, беременная не получает своевременного и адекватного лечения. Поэтому проблема ВХБ является очень актуальной.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз беременных, урсодезоксихолевая кислота, зуд беременных.

Введение: Внутрипеченочный холестаз при беременности — редкая группа тяжелых воспалительных заболеваний кожи с зудом, специфически связанных с беременностью и/или ближайшим послеродовым периодом. Как и в общей популяции, у беременных женщин наблюдается высокая распространенность и ежегодный рост заболеваемости АД кожи. По последним данным, частота дерматоза среди беременных колеблется от 5 до 20%, а в промышленных городах и мегаполисах этот показатель еще выше.

Клиническая диагностика, основанная на морфологических критериях, по-прежнему очень важна для конкретных дерматозов беременных, поскольку лишь некоторые из них имеют окончательные диагностические тесты. При этом все эти заболевания объединяет общий симптом – сильный кожный зуд, существенно ухудшающий качество жизни беременной женщины.

Во время беременности все органы и системы претерпевают некоторую перестройку. С первых недель беременности в коже происходят функциональные изменения, проявляющиеся в изменениях микроциркуляции с усилением венозного застоя, снижением потоотделения, усилением салоотделения и пигментации (Wiinfon J.B., Lewis C.W., 2016, Reynold S., Wong D.M., et. др., 2017).

Проблема аллергодерматозов тесно связана с поливалентной сенсбилизацией населения, широким использованием полимерных материалов в производстве и в быту, неблагоприятной экологической обстановкой на планете, высокой солнечной активностью, стимулирующей их рост, и является одной из наиболее актуальность в современной медицине

[Вильямс Н.С., Страчан Д.П., Мэй Р.Дж., Верфель Т., Капп А., 2015, Рой Паттерсон, Лесли К., 2013, Эйзен М.А., Каур С.Л., Силм Х.А., 2016].

Механизмы возникновения и особенности этих заболеваний различны и до конца не изучены. Главное, по мнению (Vaughan Jones S.A. (2016), Engineer L., et al. (2015), Moin A. et al. (2018); Jomez M.L., 2015; Black M.M., et al. (2017), – это изменение гормонального баланса в организме беременной женщины, что в свою очередь влияет на функциональность иммунной и нервной систем, состояние желудочно-кишечного тракта, почек, сердечно-сосудистую деятельность, водно-солевой обмен и др.

Достаточно эффективных методов лечения этих заболеваний нет, что делает актуальной разработку и использование новых методов ранней диагностики и профилактики внутрипеченочного холестаза у беременных.

Цель исследования: Выявить прогностические предикторы развития внутрипеченочного холестаза у беременных и разработать меры ранней профилактики.

Научно-исследовательские цели:

1. Установить частоту встречаемости и клинические симптомы внутрипеченочного холестаза у беременных.
2. Выявить особенности влияния различных факторов на формирование внутрипеченочного холестаза у беременных.
3. Разработать и внедрить алгоритм ранней профилактики внутрипеченочного холестаза у беременных.

Материал и методы исследования:

Работы будут проводиться на базе Родильного комплекса №1 города Самарканда. Для проведения данной работы будет использоваться комплексный подход, включающий клинические, лабораторные, ультразвуковые и статистические методы исследования.

Перспективный анализ:

В основную группу войдут 85 беременных, которые будут разделены на III группу:

I группа – основная, в нее войдут 30 беременных с внутрипечёчным холестазом, которым назначили УДКХ и плазмоферез.

II группа — контрольная, в которую войдут 35 беременных с внутрипечёчным холестазом, которым был назначен УДКХ

III группа – контрольная группа -20 беременных женщин с физиологическим течением беременности и родов.

Методы исследования:

1. Анализ данных анамнеза перспективной группы.
2. Общеклинические методы исследования.
3. Биохимические методы исследования.

4. Инструментальные методы исследования.

5. Статистический анализ.

Результаты и обсуждения:

С давних пор существует мнение о наличии специфического токсикоза беременных с первичным поражением печени, который проявляется желтухой. Факт поражения печени с возникновением желтухи на высоте тяжелейшего токсикоза (неукротимой рвоты, эклампсии) признавался многими исследователями [76,85]. Первое описание предполагаемого токсикоза беременности с первичным поражением печени дал Brauer K. и назвал его токсической желтухой беременности. Клиническую картину этого токсикоза подробно описал Van den Velden. Он указывает, что, кроме желтухи, беременную беспокоит зуд, может быть рвота, отсутствуют увеличение печени и селезенки, имеются выраженные неврастенические явления (раздражительность, бессонница), кал ахоличен, в моче обнаруживаются пигменты и белок. После родов все эти явления исчезают, но желтуха может рецидивировать при следующих беременностях. Подобное описание токсической желтухи беременности также дал Mayer A. [6]. Клинические проявления и симптомы внутривисцерального холестаза беременных первым описал врач Ф. Алфелд [8].

Позже о токсикозе беременности, проявляющемся в виде желтухи печеночного происхождения, писали многие исследователи, называя его эмбриогенной желтухой, парахолией, идиопатической желтухой беременности, гепатопатией беременных, токсическим перерождением печени. Основываясь на большом количестве наблюдений Н.А. Фарбер предложил сначала название «поздний токсикоз беременности с печеночным синдромом», а затем как более удачное – «холестатический гепатоз беременных» [11].

По данным Courpas A.S., Dudley A.N., в 10 % случаев холестатический гепатоз может развиваться без предшествующего зуда кожи, часто сопровождается болями в эпигастрии, тошнотой, рвотой, диареей, в 5 % случаев увеличивается печень. Могут быть осложнения в виде цистопиелита, гастрита, колита. Однако не всегда наблюдаются боли в животе и пищеварительные расстройства, зуд иногда бывает без желтухи. При рецидивах этого токсикоза у большого количества беременных отмечается появление зуда кожи, возможен переход заболевания в тяжелое «критическое» состояние. В патогенезе ХГБ ряд исследователей придавали большое значение нарушениям в обмене женских половых гормонов, особенно эстрогенов. Фарбер Н.А. предложил концепцию о холангиоэндокринной недостаточности, как основу возникновения холестатического гепатоза беременных.

Последствия ХГБ для матери и ребенка были различными. Прогноз для матери считался благоприятным, для детей — плохим. У детей, рожденных от матерей, перенесших ХГБ, отмечались выраженные нарушения слуха и речи (Graf). По данным Fredlander P., Osier M., перинатальная смертность при данной патологии достигала 18 %. Причиной смерти детей в основном являлись легочные нарушения с явлениями ателектаза и развитием гиалиновых мембран. При терапии холестатического гепатоза беременных возникали большие трудности в борьбе с мучительным зудом кожи, из-за которого приходилось иногда прерывать беременность. Ряд исследователей отрицали возможность появления специфической желтухи у беременных [14].

В настоящее время часто встречается термин внутрипеченочный холестаза беременных (ВХБ), а также другие такие как: «доброкачественная желтуха беременных», «идиопатическая желтуха беременных», «синдром сгущения желчи», «холестатический гепатоз беременных». Этиологически это заболевание связано только с беременностью и является второй, после вирусного гепатита, причиной желтухи в третьем триместре беременности [8, 10, 26]. Необходимо учесть, что частота хронических заболеваний печени и желчевыводящих путей увеличилась и составляет на сегодняшний день 9,2 % у беременных, при этом, у 75 % из них, отмечается осложненное течение беременности и родов [12]. Внутрипеченочный холестаза беременных по разному распространен в различных странах мира: в Чили - 15,1 %, Швеции - 2 %, Боливии и Китае встречается 1 случай на 750 – 7000 беременностей [19]. Крайне редко холестаза беременных встречается у азиаток. В Швейцарии частота распространения 0,35 %, Соединенных Штатах Америки - 0,01 % [23].

Статистические данные о распространенности ВХБ по Узбекистане в настоящее время не установлены. Низкие цифры распространения ВХБ в Европе, говорят о недооценивании данной проблемы, так как легкие формы заболевания, проявляющиеся незначительным зудом и невыраженным увеличением ферментов печени, иногда вовремя не диагностируются. В настоящее время ранняя и точная диагностика данного заболевания приводит к увеличению показателей заболеваемости и позволяет проводить раннюю профилактику [107, 114]. Внутрипеченочный холестаза — это патологический процесс, в основе патогенеза которого лежит снижение тока желчи при отсутствии механической обструкции билиарного тракта. Морфологически - характеризуется накоплением желчи в клетках печени и желчных протоках, функционально – снижением каналикулярного потока желчи, клинически — задержкой в крови субстанций, в норме экскретируемых с желчью [22]. Синдром внутрипеченочного холестаза развивается под действием лекарств, инфекционных агентов, а также вследствие аутоиммунных, метаболических или генетических факторов [18].

Внутрипеченочный холестаза, в зависимости от уровня поражения печени, может быть классифицирован на междольковый (протоковый), связанный с деструкцией и сокращением числа малых междольковых протоков - дуктул, дукт и внутридольковый (печеночно-канальцевый), вызываемый недостаточной секрецией желчи клетками печени и желчными канальцами, из-за повреждений клеточных органелл [24]. Состав желчи

является достаточно сложным: вода, электролиты, неорганические (в том числе соли тяжелых металлов) и органические вещества (желчные кислоты и их соли, конъюгированный билирубин, холестерин, фосфолипиды, белки и цитокины). Желчные кислоты (ЖК) образуются только в печени. Из холестерина синтезируются первичные: холевая и хенодесоксихолевая кислоты. Под действием бактерий кишечника первичные ЖК образуются во вторичные желчные кислоты: дезоксихолевая и очень незначительное количество литохолевой. Третичные ЖК, в основном урсодесоксихолевая, образуются в печени путем изомеризации вторичных ЖК. Считается, что нарушение внутрипеченочного метаболизма желчных кислот играет важную роль в патогенезе холестаза и способствует развитию зуда [29]. Изменение текучести базолатеральной мембраны, находящейся в структуре гепатоцитов, и активности натрий-калиевой АТФ-азы также может приводить к развитию холестаза.

Wilkinson M.L., в эксперименте, проведенном на крысах, показал, что этинилэстрадиол снижает текучесть синусоидальных плазматических мембран. Целостность канальцевой мембраны может быть нарушена при повреждении микрофиламентов, ответственных за тонус и сокращения канальцев, или плотных контактов, например, под действием андрогенов. Разрыв плотных контактов под влиянием эстрогенов приводит к исчезновению разграничительного барьера между гепатоцитами и прямому попаданию крупных молекул из кровотока в канальцы, регургитации растворенных веществ желчи в кровь. Несмотря на этиологию холестаза, при электронной микроскопии изменения желчных канальцев неспецифичны и включают дилатацию, отек, утолщение и извитость, потерю микроворсинок. Наблюдаются вакуолизация аппарата Гольджи, гипертрофия эндоплазматического ретикулума, пролиферация лизосом, содержащих медь в соединении с белком. Везикулы вокруг канальцев, содержащие желчь, придают гепатоцитам «перистый» вид при световой микроскопии [28].

Tiechmarm W. провел биопсию печени у 20 беременных и показал, что при доброкачественном холестазе беременных сохраняется структура долек и портальных полей, признаки воспаления и некроза нет. Единственным патогенетическим признаком является очаговый холестаз с желчными тромбами в расширенных капиллярах и отложение желчного пигмента в соседних печеночных клетках [27]. Эти данные были подтверждены другими исследователями, которые выявили легкие признаки очагового холестаза: расширенные желчные протоки с наличием в них желчных тромбов. По мнению Wilkinson M.L. при внутрипеченочном холестазе беременных патогенетическим фактором, приводящим к повышению концентрации компонентов желчи в гепатоците, является уплотнение его билиарного полюса, снижение текучести (отсутствие пор) каналикулярной мембраны гепатоцитов при сохраненном внутриклеточном транспорте. Эту точку зрения в своих исследованиях подтвердили Яковенко Э.П. „доказав, что точкой приложения при развитии внутрипеченочного холестаза беременных является каналикулярный отдел внутрипеченочных желчных протоков [26].

При проведении статистических исследований многие зарубежные

авторы пришли к выводу, что риск развития внутрипечёночного холестаза выше у первобеременных, а также при наличии многоплодной беременности. При следующих беременностях в 40 — 60 % случаях отмечается склонность к рецидивам данного заболевания, при этом заболевание манифестирует раньше и протекает с более тяжелой клинической симптоматикой [29]. Многие авторы считают что в возникновении данного заболевания важную роль играет наследственный фактор. Так, Eleoranta (2001) обнаружил высокую частоту аллелей HLA-DPB 1*0402 среди чилийских пациентов одного семейства, где заболевание встречалось у бабушек, матерей и родных сестер, с многократно рецидивирующим холестазом беременных. Однако другие авторы считают, что семейный анамнез ВХБ обычно ассоциирован с гаплотипами HLA-B8 и HLA-Bw16 [28]. Логинов А.С. с соавт. показали, что HLA-B8, часто выявляемый при активных хронических поражениях печени, является антигеном, связанный с заболеваниями различной этиологии, но имеющими общие патогенетические черты. Авторы расценили антиген HLA-B8 как «маркер гипериммунности» у этих больных. Есть предположения, что наследование данного заболевания сцеплено с X-хромосомой [24].

За последние несколько лет появились работы иностранных авторов, в которых имеются данные о других генетических маркерах холестаза, в том числе внутрипеченочного холестаза беременных: BSEP (bile salt export pump gene) - ген, отвечающий за перенос солей желчи, FIC1 (familial intrahepatic cholestasis 1 gene) — ген семейного внутрипеченочного холестаза, MDR3 (multiple drug resistance 3 gene)- ген множественной лекарственной резистентности, кодирующий образование белка MDR3, способствующий секреции фосфолипидов в желчь. Те же данные получили и другие авторы, установив мутацию в MDR3 гене. Надо добавить, что женщины, имевшие холестаз во время беременности, были гетерозиготными по данному признаку [31]. Однако патогенез ВХБ обуславливается не только генетическими факторами. Проведенные клинические и экспериментальные данные позволили предположить, что низкий уровень поступления селена и обусловленное этим снижение активности глутатион-пероксидазы могут быть причиной развития холестаза во время беременности. Сезонные колебания заболеваемости в странах с высоким преобладанием холестаза во время беременности свидетельствуют о влиянии факторов окружающей среды. Например, в Финляндии и Швеции, ВХБ встречается чаще зимой, чем летом [23]. Некоторые исследователи считают, что частота выявления внутрипеченочного холестаза беременных нарастает в весенний и осенний периоды. Многие авторы утверждают то, что развитие внутрипеченочного холестаза непосредственно связано с беременностью. Беременность приводит к возникновению синдрома холестаза за счет сгущения и увеличения вязкости желчи, снижения тонуса желчевыводящих путей и повышения проницаемости желчных капилляров, избыточного накопления в организме прогестерона, нарушения обмена эстрогенов и тестостерона.

Так, у 50 % женщин во второй половине физиологически протекающей беременности, при осмотре можно обнаружить эритему ладоней и сосудистые

звездочки на коже груди и спины. При биохимическом исследовании сыворотки крови в последнем триместре беременности отмечается слабовыраженный холестаза, проявляющийся в умеренном повышении активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в 1,5 - 2 раза, уровня холестерина, α_1 - и α_2 - глобулинов, по сравнению с нормальными показателями. Активность у-глутамилтранспептидазы (ГГТП) остается в пределах нормы. Уровень желчных кислот незначительно повышается. Уровень билирубина и активность печеночных трансаминаз сохраняются в пределах нормы, уровень альбумина, мочевины и мочевой кислоты в сыворотке крови снижаются [27]. Данные изменения, имеющие место во II и III триместре физиологически протекающей беременности, являются предрасполагающими факторами для развития ВХБ. Большинство авторов утверждают мнение о роли гормональных изменений при беременности для возникновения ВХБ. Быстрое повышение продукции половых гормонов при беременности заметно усиливает экскреторную нагрузку на печень, что, в сочетании с предшествующей врожденной конституциональной неполноценностью ферментных систем печени, приводит к проявлению внутрипеченочного холестаза беременных [25]. Предполагается, что огромное влияние на патогенез ВХБ оказывает повышение концентрации эстрогенов в сыворотке крови, что ухудшает выделение желчных кислот, вызывающих холестатический синдром. Также учитывается роль нарушения метаболизма прогестерона во время беременности, что приводит к повышению уровня цитотоксичных эндогенных гидрофобных желчных кислот. В своих исследованиях Leslie КК. получил ряд доказательств, указывающих на участие эстрогенов, как первично-причинного агента при развитии внутрипеченочного холестаза беременных. Массивная доза эстрогенов, продуцируемая плодово-плацентарным комплексом, подвергается метаболическим превращениям и конъюгации в печени матери. Большинство авторов доказали, что гиперпродукции эстрогенов при ВХБ не существует, а их низкая концентрация в моче беременных с ВХБ подтверждает неспособность гепатоцитов у данной группы пациенток адекватно осуществлять ферментативную инактивацию и конъюгацию стероидных гормонов с глюкуроновой и серной кислотами. При использовании пероральных эстрогенсодержащих контрацептивов возможно развитие внутрипеченочного холестаза, очаговых некрозов печени, а также тромбозов печеночных вен и воротной вены, повышение риска развития аденом и узелковой гиперплазии печени. Также существует мнение о том, что прогестерон, применяемый с целью лечения угрозы невынашивания беременности, может являться одним из экзогенных факторов, вызывающих ВХБ, у конституционально предрасположенных к нему женщин. Установлено, что при многоплодной беременности риск развития ВХБ увеличивается в пять раз, поскольку вырабатывается больше гормонов, чем при одноплодной беременности. Однако внутрипеченочный холестаза может более часто встречаться у женщин с одноплодной беременностью, но с наличием генетической предрасположенности к этому заболеванию [22,24,30]. Также существует связь внутрипеченочного холестаза беременных с хронической

или острой инфекцией. При исследовании сыворотки крови у пациенток с ВХБ методом иммуноферментного анализа, впервые были выявлены высокие титры IgG к вирусу простого герпеса (ВПГ), высокие титры IgG и IgM к цитомегаловирусу (ЦМВ), непрерывно рецидивирующая аденовирусная инфекция, подтвержденная вирусологическими методами [10, 23].

Таким образом, можно предположить, что внутрипеченочный холестаз беременных является заболеванием полиэтиологического характера, проявляющимся в конституциональной несостоятельности ферментов во время беременности, в результате совместного воздействия экзогенных и эндогенных факторов.

В основе формирования клинических проявлений внутрипеченочного холестаза беременных есть три основных патогенетических фактора: чрезмерное поступление элементов желчи в кровь, снижение количества секретируемой желчи в кишечнике, токсическое воздействие компонентов желчи на гепатоциты и билиарные каналы. ВХБ обычно возникает в третьем триместре беременности.

Доминирующим и частым симптомом при холестазах беременных является интенсивный кожный зуд (без сыпи и других каких-либо видимых поражений кожи). У большинства пациенток (87 %) зуд появляется на 28 – 30 неделе гестации. В 20 % случаев может появиться желтуха через 1-4 недели после начала кожного зуда [26, 49, 65]. Однако многие авторы считают, что желтушность кожных покровов и слизистых оболочек при ВХБ встречается только в 10,8 % случаев. В 20 % случаев встречаются необычные формы данного заболевания такие как: начало ВХБ в раннем периоде беременности, зуд беременных без изменения печеночных ферментов, обострение болезни после родов, продолжающееся до 1 - 2 месяцев [13, 15]. Teichmann W. et al. предполагали, что кожный зуд в первой половине беременности является не чем иным, как начальной формой внутрипеченочного холестаза беременных. Кожный зуд более выражен на туловище, наружных поверхностях конечностей, который приводит к появлению эскориаций, бессоннице и повышенной утомляемости. Также наблюдаются тошнота, дискомфорт в эпигастральной области, анорексия, стеаторея (частый симптом, выраженность которого зависит от тяжести холестаза). Мальабсорбция является основной причиной снижения веса, уменьшения минерализации костей, дефицита жирорастворимых витаминов, особенно витамина К. Дефицит витамина К увеличивает протромбиновое время и, в редких случаях, является причиной внутричерепных кровоизлияний и маточных кровотечений. Желтуха не всегда является основным клиническим симптомом при данной патологии. После появления желтухи моча окрашивается в темный цвет, а кал обесцвечивается. [29,30,32].

По данным многих авторов болевой синдром не характерен для ВХБ.

Германов В.Т. с соавт. указывают на незначительное увеличение размеров печени и селезенки, которое можно обнаружить с помощью инструментальных методов исследования, но Шехтман М.М. с соавт. утверждали, что гепатоспленомегалия для внутрипеченочного холестаза беременных не характерна. К специфичным биохимическим маркерам

внутрипеченочного холестаза относятся щелочная фосфатаза и гамма-глутамилтранспептидаза, а также лейцинаминопептидаза и 5-нуклеотидаза. Активность ЩФ повышается при холестазе и в незначительной степени при поражении гепатоцитов. В пользу гепатобилиарного происхождения щелочной фосфатазы свидетельствует повышение активности ГГТП, которое происходит параллельно с повышением активности ЩФ. Активность ГГТП зависит от многих причин, что делает её малоспецифичной как диагностического маркера. К этим причинам относятся болезни печени и желчных путей, прием алкоголя и некоторых лекарственных средств [32].

Однако, известно, что диагностической особенностью внутрипеченочного холестаза беременных является отсутствие повышения уровня ГГТП, что и подтвердилось во многих исследованиях. Повышение активности других трансаминаз не столь значительно, как повышение уровня маркеров холестаза. В современной практике чаще наблюдается повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 2 - 3 раза, хотя в некоторых случаях повышение уровня трансаминаз происходит в 8 - 10 раз. У большей части беременных с ВХБ, отмечается повышение уровня липидов (холестерина, фосфолипидов, триглицеридов, липопротеидов, в основном за счет фракции низкой плотности), а- и р-глобулинов, незначительное снижение концентрации альбумина, протромбинового индекса, II, VII, IX факторов свертывания крови [6, 9, 17, 21].

Еще одним чувствительным тестом для установления диагноза ВХБ является измерение концентрации желчных кислот в сыворотке крови, повышение которых регистрируется еще до появления видимых клинических и биохимических признаков внутрипеченочного холестаза.

При определении уровня желчных кислот при холестазе беременных было установлено, что у данной категории пациенток выявлялись заметные изменения пропорции первичных желчных кислот. Вместе с повышением уровня холевой кислоты наблюдается снижение уровня хенодезоксихолевой кислоты, повышение соотношения холевая/хенодезоксихолевая кислота и снижение соотношения глицин/тазфин. При исследовании пула желчных кислот и метаболитов прогестерона в сыворотке крови и моче женщин с ВХБ было обнаружено увеличение концентрации конъюгированных желчных кислот, в то время как уровни неконъюгированных желчных кислот при внутрипеченочном холестазе беременных и при физиологическом течении беременности остаются одинаковыми. Также выявлено повышение концентрации сульфатированных метаболитов прогестерона в сыворотке крови при внутрипеченочном холестазе беременных [28,29,31].

По данным Васц У. И соавт. пул первичных желчных кислот при холестазе беременных составляет 88 % (холевая - 72,7 %, хенодезоксихолевая - 15,3 %); вторичных желчных кислот - 11,3 %; уровень третичной (урсодезоксихолевой) кислоты был зарегистрирован в очень низких концентрациях от уровня общих желчных кислот. При холестазе также нарушается плацентарный транспорт желчных кислот, снижается максимальная скорость транспорта и эффективность транспорта на плодовой поверхности трофобласта. Осадченко Е.Ю. предложила специальную балльную шкалу для оценки степени тяжести

внутрипеченочного холестаза беременных. Сумма баллов до 10 говорит о легкой степени ВХБ, от 10 до 25 - о средней тяжести, и более 25 - о тяжелой степени ВХБ. При установлении степени тяжести внутрипеченочного холестаза беременных следует учитывать оценки наиболее характерных субъективных (кожный зуд) и объективных клинических данных, данных лабораторных (биохимические тесты) и инструментальных методов исследования, то есть тех основных критериев, с помощью которых диагностируется наличие ВХБ [25,27].

Пунгина М.Ю. (2003) оценивала степень тяжести внутрипеченочного холестаза беременных с помощью коэффициента де Ритиса (соотношение АСаТ/АЛат), который при физиологическом течении беременности равняется $1,33 \pm 0,42$ и значительно снижается (менее 0,7) при поражении ткани печени. Средние значения коэффициента де Ритиса при внутрипеченочном холестазе беременных находятся в пределах $1,09 \pm 0,32$, в отличие от беременных без внутрипеченочного холестаза, у которых этот показатель составил $1,46 \pm 0,61$.

Тяжесть внутрипеченочного холестаза беременных связано с изменением этого коэффициента – при более тяжелых формах внутрипеченочного холестаза беременных происходит его снижение до 0,23 - 0,38. Автор также отметила, что для внутрипеченочного холестаза беременных характерно нарастание уровня трансаминаз на 1-2 сутки после родов. Возможно, это связано с резким выбросом эстрогенов в первые сутки после родов. Кроме того, отмечается умеренное снижение коэффициента де Ритиса [71]. За последнее время появились работы, посвященные состоянию иммунного статуса у беременных с внутрипеченочным холестазом, в которых показано, что при внутрипеченочном холестазе беременных имеется относительное преобладание Т-хелперов при выраженном дефиците Т-супрессоров. Существуют также данные, показывающие о значительных нарушениях в системе фагоцитирующих макрофагов [22]. По данным других авторов во II триместре беременности происходит повышение Т-лимфоцитов и количества Т-адреналин и Т-серотонин-чувствительных лимфоцитов в 2 раза. В III триместре также возрастает количество теофиллин-чувствительных лимфоцитов. Это приводит к иммуносупрессии гуморальных реакций и возрастанию клеточного иммунного ответа, что объясняет высокий процент невынашивания беременности, и свидетельствует о значительной патогенетической роли иммунных сдвигов при ВХБ. При наличии внутрипеченочного холестаза во время беременности заметно снижается активность Na - К-АТФазы, Са -АТФазы и Mg-АТФазы мембран эритроцитов. Интраэритроцитарный уровень Na и Са выше, чем уровень Mg⁺ при ВХБ. Эти данные, а также выявленная отрицательная корреляция между сывороточной концентрацией литохоловой кислоты и активностью АТФаз (Na, К, Са), позволили прийти к выводу, что высокая концентрация литохоловой кислоты влияет на морфофункциональное состояние эритроцитов .

При ВХБ также страдает обмен ксенобиотиков в плаценте и снижается ее ароматазная активность. В сравнении с контролем обнаружилось существенное угнетение некоторых цитохром Р450-зависимых монооксигеназ плаценты. Активное угнетение цитохром Р450-зависимых монооксигеназ в

человеческой плаценте при ВХБ, *in vitro*, представляет потенциальный риск для внутриутробного развития плода. В проведенных исследованиях по определению индексов скорости кровотока в пупочной артерии плода у беременных с внутриспеченочным холестазом было установлено, что даже значительное повышение желчных кислот в сыворотке крови матери при ВХБ не вызывает нарушения маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотоков. С наличием внутриспеченочного холестаза во время беременности связана высокая частота преждевременных родов [27, 28,]. Также при ВХБ есть вероятность возникновения массивного кровотечения в родах и инфекционных осложнений со стороны мочевыделительной системы. По данным различных авторов частота преждевременных родов при данной патологии колеблется от 10 - 20 % до 60 %, достигая 100 % при многоплодной беременности. Прогноз для матери считается благоприятным, если все симптомы заболевания исчезают через 8 - 15 дней после родов. Считается, что ВХБ даже при многократном рецидивировании во время последующих беременностей не оставляет никаких изменений в печени матери. Существует единственный пример приведён в литературе последних лет, гласящий о том, как многократно рецидивирующий холестаза беременных привел к билиарному циррозу и фиброзу областей портальных триад, что потребовало проведения ортотопической трансплантации печени по жизненным показаниям.

Несмотря на благоприятный исход для матери при ВХБ, для плода он может являться более серьезным и сопровождается высокой перинатальной смертностью. Отмечено также возрастание частоты гипоксии, недоношенности, задержки развития и дистресса плода до 35 % к числу всех родов [8, 76, 97, 116]. По мнению некоторых авторов, частота перинатальных смертностей при ВХБ составляет 4,7 %, а Fisk N.M. et al. приводит более высокий показатель - 35 % и утверждает, что риск смерти плода при рецидивирующем холестаза в 4 раза выше, чем при нормальной беременности. Мекониальное окрашивание околоплодных вод при ВХБ регистрируется в 25 - 50 % случаев. Zessa E. et al. (2006) выдвинули гипотезу, что при внутриспеченочном холестаза беременных повышенные уровни желчных кислот изменяют действие фосфолипазы А2 в альвеолах младенцев, что приводит к несостоятельности сурфактанта и повышению риска респираторного дистресс-синдрома (РДС) у новорожденных. По данным проведенного исследования частота РДС у новорожденных, матери которых перенесли ВХБ, была вдвое выше, чем в группе контроля, а риск развития данной патологии в группе с ВХБ - в 2,5 раза выше, чем у новорожденных в группе контроля [25]. Также при ВХБ увеличивается риск развития кровотечения у плода вследствие коагулопатии, обусловленной нарушением всасывания в кишечнике матери жирорастворимых витаминов, в том числе витамина К. Исходя из всех данных, можно сделать вывод, что необходим строгий и регулярный мониторинг за внутриутробным состоянием плода.

Вся терапия внутриспеченочного холестаза беременных направлена к поиску «идеального» препарата, который не только уменьшит клинические проявления, но и улучшить биохимические показатели крови. В прошлом

десятилетия, для лечения ВХБ применялись малые дозы фенобарбитала, для снижения выработки желчных кислот, но это лечение оказалось не эффективным [10,13]. Далее для лечения беременных с внутрпеченочным холестаазом также назначался дексаметазон и было доказано, что лечение дексаметазоном не даёт заметных результатов и не улучшает состояние пациенток. [14]. Новым препаратом для лечения данного заболевания стал холестирамин, из группы гиполипидемических средств. Этот препарат, соединяя желчные кислоты, приводит к снижению зуда. Однако в результате применения холестирамина не приводит к улучшению биохимических показателей печени и состояния плода. Могут возникать такие осложнения как стеаторея и расстройства свертываемости крови в результате ухудшения усвоения витамина К. Также возможно возникновение острых интракраниальных геморрагий у плода при терапии беременных данным препаратом [23,24]. Для подавления зуда также назначаются антигистаминные препараты, малые транквилизаторы. В последнее время для лечения ВХБ используют урсодеоксихолевую кислоту (УДХК). Это естественная гидрофильная желчная кислота, способствующая удалению эндогенных гидрофобных желчных кислот и обладающая иммуномодулирующим, антиапоптотическим, антихолестатическим действием. Результаты исследований показывают, что побочным действием на плод этот препарат не обладает и поэтому может смело применяться при беременности. При сравнительной оценке эффективности и безопасности применения УДХК в дозе 8-10 мг/кг массы тела в день и холестирамина при лечении ВХБ было отмечено статистически значимое уменьшение интенсивности кожного зуда и снижение уровня аминотрансфераз в сыворотке крови у беременных, получавших УДХК, в отличие от больных, получавших холестирамин [29]. Применение больших доз урсодеоксихолевой кислоты (УДХК —15 мг/кг/день), по сравнению с малыми дозами УДХК (8 - 10 мг/кг/день) довольно заметно снижало уровень всех ферментов и билирубина в крови, при этом, не оказывая побочного действия ни на состояние беременной, ни на плод [94]. В период лечения УДХК отмечено снижение уровня холевой и повышение хенодезоксихолевой кислоты, без изменения концентрации литохолевой кислоты [24,27].

Также есть предположение, что лечение с помощью УДХК стимулирует желчную экскрецию сульфатированных метаболитов прогестерона. Было доказано, что применение препаратов УДХК улучшает прогноз для плода, восстанавливая способность плаценты осуществлять нормальный перенос желчных кислот, снижая переход желчных кислот от матери к плоду. Другим препаратом выбора является С-аденил-метионин, действующий на такие важные звенья патогенеза холестаза, как сниженная проницаемость мембран гепатоцитов, ингибирование Na-K-АТФазы и других мембранных переносчиков. Данный препарат увеличивает синтез и содержание тиолов, тем самым, способствуя защите клеток от желчных кислот и свободных радикалов. Лечение С-аденил-метионином стабилизирует некоторые биохимические параметры и облегчает интенсивность зуда при ВХБ [10, 24, 30].

Заключение: Исходя из всего вышеперечисленного можно прийти к выводу, что на современном этапе традиционные методы лечения не дают возможности добиться полной ремиссии заболевания и предотвратить ухудшение со стороны функции печени матери. Следует учитывать, что сама по себе беременность увеличивает нагрузку на все органы и системы, в том числе и на печень, а применение большого количества лекарственных препаратов, особенно гепатотропных, еще больше усугубляет ситуацию [10, 26, 28]. Это вынуждает искать более новых методов терапии, позволяющих воздействовать на неспецифическую реактивность организма и восстанавливать нарушенные функции систем, вовлеченных в процесс.

Список источников:

- 1.(Vaughan Jones S.A. (2016), Engineer L., et al. (2015),
- 2.Moin A. et al. (2018); Jomez M.L., 2015; Black M.M., et al. (2017) ,
- 3.(Wiinon J.B., Lewis C.W., 2016,
- 4.Reynold S., Wong D.M., et.al. 2017).
- 5.[Williams N.S., Strachan D.P. , May R.J., Werfel T., KappA., 2015,
- 6.Roy Patterson, Leslie K., 2013, Eisen M.A., Kaur S.L., Silm H.A., 2016].
- 7.Akhtamova N. A., Shavazi N. N. PREDICTION OF OBSETRIC BLOOD LOSS IN WOMEN WITH PRETERM BIRTH (LITERATURE REVIEW) // UZBEK MEDICAL JOURNAL. - 2022. - Vol. 3. - No. 5.
- 8.Katz, V.L.Treatment of persistent postpartum HELLP syndrome with plasmapheresis text./V.L. Katz [et al.]//Am. J. Perinatol. 1992 Mar.-9(2): 120-122.
- 9.Kenyon, A.P. Pruritus in pregnancy and identification of obstetric cholestasis risk: a prospective prevalence of 6531 women text./ A.P. Kenyon [et al.]//J. Obstetrics and Gynecology 2002. Vol. 22. - P. 1-15
- 10.Nuraliyevna SN, Dilshodovna JM MORPHOFUNCTIONAL STRUCTURE OF THE PLACENTA IN PREMATURE LABOR //Galaxy International Interdisciplinary Research Journal. - 2022. - Т. 10. - No. 4. - S. 381-384.
- 11.SHAVAZI N. N. et al. TOTAL GISTEREKTOMIYANING SUBTOTAL GISTEREKTOMIYADAN USTUNVORLIGINI TAHLILLASH // JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE. - 2022. - Vol. 7. - No. 3.
- 12.Shavazi N.N., Alimova P.B. MODERN ASPECTS OF OBSTETRIC BLEEDING (REVIEW OF LITERATURE) // JOURNAL OF REPRODUCTIVE HEALTH AND DAMAGE-NEPHROLOGICAL RESEARCH. - 2022. - Issue. 3. - No. 2.
- 13.Кантемирова, З.Р. Беременность, желчный пузырь и липидный дистресс-синдром: диагностика и принципы лечения Текст./ З.Р. Кантемирова, В.А. Петухов //Гинекология. 2005. - №2. - С. 76-79.



14.Климова, Е.А. Вирусные гепатиты и острый жировой гепатоз беременных Текст./ Е.А. Климова, Г.Н. Кареткина, В.Н. Кузьмин и др. //Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология. 2003. - №1. — С. 58-64.

15.Козинец, Г.И. Практическая трансфузиология Текст.: монография/ Г.И. Козинец. М.: Практическа медицина, 2005. - 539 с.