

УДК: 618.3-06:616.36-008.811.6

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ХОЛЕСТАТИЧЕСКОГО ГЕПАТОЗА БЕРЕМЕННЫХ

© Н. В. Жесткова¹, В. Г. Радченко², Ж. Н. Тумасова¹¹ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта», Санкт-Петербург;²СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

■ Обследовано 120 беременных с холестатическим гепатозом беременных (ХГБ). Проводилось комплексное исследование функционального состояния гепатобилиарной системы у беременных с ХГБ. Основными критериями оценки степени тяжести течения ХГБ явились наличие кожного зуда в сочетании повышения уровня желчных кислот, активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), ОЩФ, холестерина. На основании полученных клинико-лабораторных данных проанализированы исходы беременности и родов. В группах со средне-тяжелым и тяжелым течением холестаза чаще отмечаются невынашивание, гестоз, плацентарная недостаточность, гипотрофия и гипоксия плода.

■ **Ключевые слова:** холестаз; гепатоз; желчные кислоты; беременность.

CLINICAL AND DIAGNOSTIC CRITERIA OF CHOLESTATIC HEPATOSIS SEVERITY IN PREGNANCY

© N. V. Zhestkova¹, V. G. Radchenko², Zh. N. Tumasova¹¹D. O. Ott Research Institute for Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg, Russia;²Northwestern State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

■ The function condition of hepatobiliar system was investigated in 120 pregnant with cholestatic hepatosis. The main criteria of cholestatic hepatosis severity were skin itching accompanied with increasing of biliar acids levels, transaminases activities, alkaline phosphatase and cholesterol levels. Based on clinical and laboratory dates the outcomes of pregnancy and delivery were analysed. There were revealed that pregnancy loss, gestosis, placental insufficiency, IUGR and fetal hypoxia were met more often in groups with middle- and high severe cholestatic hepatosis.

■ **Key words:** cholestasis; hepatosis; biliar acids; pregnancy.

Несмотря на то что первые сообщения о синдроме холестаза при беременности появились в литературе около 100 лет назад, до сих пор отсутствуют единые взгляды на этиологию и патогенез холестатического гепатоза беременных (ХГБ), в основе которого предполагается недостаточность выделительной функции канальцевой системы печени, возникающая при гормональной провокации половыми стероидами у женщин с конституциональной неполноценностью печеночных ферментов.

Заболеваемость ХГБ колеблется, по данным различных источников, от 1 на 270 до 1 на 7000 беременностей. Значительная частота, отсутствие единых подходов к вопросам прогнозирования, стандартам диагностики и медикаментозной коррекции, а в ряде случаев недооценка степени риска ХГБ для исхода беременности характеризуют данную проблему как актуальную и значимую для акушерства. Современные тенденции в изучении холестаза связаны с исследованием его молекулярных механизмов. Изучаются транспортные процессы, протекающие на клеточном и субклеточном уровнях, а также процессы, ответственные за перемещение составных частей желчи через гепатоцит в желчные капилляры.

Расшифрована структура многих транспортных белков базальной и канальцевой мембран гепатоцита, внутриклеточных транспортных связывающих белков. На генетическом уровне изучается регуляция их функции. Одна из современных концепций холестатических поражений печени предполагает возможное перераспределение транспортных белков канальцевой мембраны по направлению к базолатеральной мембране в качестве ключевого патогенетического фактора [3, 8, 10].

Развитие патологических изменений связывают с желчными кислотами, составляющими более двух третей объема сухого осадка желчи. Желчные кислоты являются ведущим фактором, оказывающим токсический эффект на гепатоциты. Накопление желчных кислот в повышенных концентрациях в печени приводит к повреждению мембран гепатоцитов вследствие растворения липидов мембран. Развитие некрозов гепатоцитов объясняется также повреждением желчными кислотами митохондриальных мембран, что приводит к уменьшению синтеза АТФ в клетке, повышению внутриклеточной концентрации кальция и стимуляции кальций зависимых гидролаз, разрушающих цитоскелет печеночной клетки [1, 4, 5].

В последние годы по мере расшифровки молекулярных механизмов холестаза показано, что на этапе синтеза в печени или на одном из этапов энтерогепатической циркуляции нарушения метаболизма желчных кислот могут являться непосредственной причиной холестаза. В частности, как новый класс метаболических болезней печени описаны врожденные дефекты синтеза желчных кислот в печени из холестерина вследствие дефицита ферментов синтеза (3β -C₂₇-гидроксистероиддегидрогеназы и 5β -редуктазы). Отсутствие первичных желчных кислот в желчи приводит к образованию атипичных желчных кислот, не секретируемых транспортными системами канальцевых мембран, оказывающих гепатотоксическое действие. Одной из форм, связанных с нарушением экскреции желчи, может служить доброкачественный рецидивирующий семейный холестаз (синдром Саммерскила), который протекает в виде повторных атак холестаза, не приводящих к циррозу печени. Примерами метаболических нарушений являются холестаз беременных и холестаз при приеме оральных контрацептивов [4, 5, 7].

Вместе с тем большинство авторов высказываются в пользу роли гормональных изменений при беременности для возникновения ХГБ. Быстрое повышение продукции половых гормонов при беременности значительно усиливает экскреторную нагрузку на печень, что в сочетании с врожденной конституциональной неполноценностью ферментных систем печени приводит к манифестации холестатического гепатоза беременных [2, 7].

Внутрипеченочный холестаз беременных обычно дебютирует в третьем триместре. Клиническая картина холестатического гепатоза беременных достаточно характерна. Доминирующим и часто единственным симптомом является интенсивный кожный зуд. Желтуха относится к непостоянным симптомам. По данным разных авторов, она регистрируется в 10–20% случаев. Для ХГБ не характерны гепатоспленомегалия и болевой синдром. Зуд и желтуха обычно исчезают после родов в течение 5–7 дней, но часто возобновляются при последующих беременностях.

Несмотря на благоприятный материнский прогноз при ХГБ, для плода он может быть более серьезным и характеризуется высокой перинатальной смертностью. По мнению М. А. Репиной и др. (1988), частота перинатальных потерь при ХГБ составляет 4,7%, а N. M. Fisk и др. (1988) приводят более высокий показатель — 35%. G. Dudny и др. (1988) считают, что риск смерти плода при рецидивирующем холестазе в 4 раза выше, чем при нормальной беременности. Отмечено также возрастание частоты гипоксии, недоношенности, задержки развития плода до 35% к числу всех родов.

Предположительно возможной причиной антенатальной гибели плода является накопление первичных желчных кислот в плаценте и околоплодных водах. У пациенток с ХГБ определялся очень высокий уровень первичных желчных кислот, в 70 раз превышающий этот же уровень у пациенток в контрольной группе.

ХГБ повышает риск преждевременных родов. Частота преждевременных родов по данным различных авторов колеблется от 20 до 60%.

Холестатический гепатоз беременных может прогрессировать и проявляться существенным отклонением показателей функционирования печени от нормальных величин, что может свидетельствовать о риске смертельного исхода для плода и требует неотложного родоразрешения. Какие величины следует считать верхней границей для показателей печени, требующих активного вмешательства при ХГБ, остается дилеммой для акушеров.

Тактика ведения беременности, которую следовало бы соблюдать при данной патологии, до сих пор не учреждена, и фетальная смерть вследствие холестаза является внезапным акушерским событием, которое нельзя предсказать с помощью традиционных методов обследования и УЗИ. Несмотря на достаточное число наблюдений, по-прежнему не существует диагностического теста, надежно предсказывающего риск внутриутробной гибели плода.

Целями нашей работы являются разработка клинко-диагностических критериев, характеризующих степень тяжести холестатического гепатоза беременных и на основании полученных результатов оценка исходов беременности и родов при данной патологии.

Материалы и методы исследования

С 2012 по 2015 г. обследованы 120 беременных с холестатическим гепатозом при сроке беременности 30–38 недель.

Критерии включения: в основную группу вошли беременные с кожным зудом, возникшим в III триместре беременности в сочетании с повышением уровня желчных кислот.

Контрольную группу составили беременные с физиологическим течением беременности.

Критерии исключения: в исследования не включались беременные с хроническими заболеваниями печени, вирусными гепатитами, кожными заболеваниями.

Проводили изучение анамнеза, клинко-биохимическое и инструментальное обследование беременных с ХГБ, а также сравнительную оценку особенностей течения беременности и исходов в исследуемых группах.

Таблица 1

Спектр и частота симптомов ХГБ

Клинический симптом	Беременные с ХГБ, n = 120	
	абс.	(M±m), %
Кожный зуд	120	100±0,0
Желтушная окраска кожи и слизистых оболочек	10	8,3±1,4
Нарушение сна	90	75,0±2,0
Эмоциональные расстройства	89	74,1±2,1
Экскориации кожных покровов	51	42,5±1,2

Для исключения у обследованных беременных острых и обострения хронических гепатитов определяли маркеры вирусных гепатитов (анти-НАV, HBsAg, анти-НСV). Всем беременным проводили общеклиническое и биохимическое обследования. Определяли уровень желчных кислот, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ, ед./л), аспартатаминотрансферазы (АСТ, ед./л), общей и плацентарной щелочной фосфатазы (ОЩФ, ПЩФ, ед./л), уровни холестерина (мм/л), билирубина (общего и прямого, мкмоль/л), активность γ -глутамиламинопептидазы (γ -ГТП, ед./л), уровень общего белка (г/л). Определение этих биохимических показателей проводили с использованием наборов реактивов фирмы Thermo Electron Corporation (Konelab, Финляндия) на аппарате Flexor (Vitalab, Нидерланды).

Динамическое наблюдение за состоянием плода осуществляли с помощью ультразвукового исследования фетометрических показателей, доплерометрии сосудов пуповины, маточных артерий, средней мозговой артерии плода, кардиотокографии плода.

Результаты исследования

Основным симптомом у всех беременных с ХГБ был кожный зуд (100%). Интенсивность кожного зуда была различной: от легкой до выраженной. Иногда кожный зуд становился мучительным, приводящим к эмоциональным

расстройствам: раздражительности, подавленности настроения (89%), усиливался в ночное время, нарушал сон, вызывая бессонницу (75%). Интенсивный и длительный кожный зуд приводил к экскориациям кожных покровов (42,5%). Клиническая симптоматика ХГБ представлена в таблице 1.

Желтушное окрашивание кожи и слизистых оболочек отмечали только у 10 (8,3%) беременных с холестазом. У 4 женщин выраженность желтухи была умеренной, в виде иктеричности склер, уровень билирубина достигал $50\pm 3,5$ мкмоль/л (прямой билирубин составлял $8,7\pm 0,2$ мкмоль/л). У этих беременных развитие холестатического гепатоза характеризовалось ранним началом (II триместр) и наиболее тяжелым течением. В 6 случаях максимально уровень билирубина повышался до $40\pm 3,4$ мкмоль/л (прямой билирубин — $8,2\pm 0,3$ мкмоль/л). Такой уровень билирубина отмечали также при тяжелой степени холестатического гепатоза беременных.

Таких клинических проявлений холестаза, как стеаторрея, ксантомы, не отмечали.

При объективном обследовании беременных с ХГБ не отмечали увеличения размеров печени или болезненности при ее пальпации. Не наблюдали и локальной болезненности при пальпации желчного пузыря. При ультразвуковом сканировании отмечались нормальные размеры и эхогенность печеночной ткани. Однако у 2/3 беременных с ХГБ выявляли увеличение объема желчного пузыря ($8\pm 1,3$ см).

Оценка биохимических показателей крови при холестатическом гепатозе беременных

В зависимости от степени выраженности изменений биохимических показателей крови и с учетом симптоматики заболевания течение холестатического гепатоза было разделено на легкое, средней тяжести и тяжелое. В таблицах 2 и 3 представлены данные изме-

Таблица 2

Результаты определения маркеров холестаза у здоровых беременных и у беременных с ХГБ при легкой, средней тяжести и тяжелой степенях заболевания

Биохимические показатели крови	Здоровые беременные, n = 50 (1)	Беременные с ХГБ, n = 120			p
		Легкая степень ХГБ, n = 35 (2)	Средняя степень ХГБ, n = 55 (3)	Тяжелая степень ХГБ, n = 30 (4)	
Желчные кислоты	$2,5\pm 0,3$	$9,8\pm 1,2$	$23,6\pm 3,4$	$54,2\pm 3,8$	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$

Таблица 2 (Продолжение)

Биохимические показатели крови	Здоровые беременные, n=50 (1)	Беременные с ХГБ, n=120			p
		Легкая степень ХГБ, n=35 (2)	Средняя степень ХГБ, n=55 (3)	Тяжелая степень ХГБ, n=30 (4)	
ПЩФ, ед./л	123,5±5,8	128,6±11,3	116,5±5,2	134,8±7,2	p ₃₋₄ <0,05
γ-ГТП, ед./л	24,6±3,6	26,8±2,5	40,5±5,3	67,9±7,1	p ₁₋₃ <0,05 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ <0,05 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,01
Холестерин, мм/л	4,8±0,4	6,7±0,3	7,3±0,2	8,1±0,3	p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,01 p ₃₋₄ <0,05
Билирубин общий, мкм/л	11,9±1,2	16,0±0,5	27,6±2,0	39,8±5,3	p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,05
Билирубин прямой, мкм/л	2,3±0,1	2,5±0,3	3,7±0,3	4,5±1,2	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,01

Таблица 3

Результаты АЛТ и АСТ у здоровых беременных и у беременных с ХГБ при легкой, средней тяжести и тяжелой степенях заболевания

Биохимические показатели крови	Здоровые беременные, n=50 (1)	Беременные с ХГБ, n=120			p
		Легкая степень ХГБ, n=35 (2)	Средняя степень ХГБ, n=55 (3)	Тяжелая степень ХГБ, n=30 (4)	
АЛТ ед./л	25,1±2,1	59,7±2,7	155,4±1,2	381,3±5,1	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001
АСТ ед./л	21,3±3,8	41,4±1,6	131,3±5,2	261,4±3,8	p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001

нений биохимических показателей крови при ХГБ при различной тяжести течения данного заболевания.

Как видно из данных таблиц 2 и 3, при всех степенях холестаического гепатоза беременных отмечали достоверное (p<0,001) повышение уровня желчных кислот в 2 раза по сравнению с показателями в контрольной группе, активности ОЩФ по сравнению с соответствующими биохимическими показателями крови у здоровых беременных: при легкой степени — в 1,5 раза,

при средней тяжести — в 1,8 раза, при тяжелой — в 2,6 раза. По сравнению с легкой степенью отмечали повышение активности ОЩФ при средней тяжести — в 1,2 раза, при тяжелой — в 1,8 раза. При тяжелой степени активность ОЩФ повышалась в 1,5 раза по сравнению со средней степенью тяжести холестаического гепатоза беременных. При этом доля ПЩФ снижалась при всех степенях ХГБ. При легкой степени доля ПЩФ составляла 33 %, при средней тяжести — 25 %, при тяжелой — 20 % от уровня ОЩФ.

Уровень холестерина также повышался при всех степенях холестатического гепатоза беременных по сравнению с показателями у здоровых беременных: при легкой — в 1,4 раза, при средней тяжести — в 1,5 раза, при тяжелой — в 1,7 раз. При тяжелой степени уровень холестерина повышался в 1,2 раза по сравнению с легкой степенью и в 1,1 раза по сравнению со средней степенью тяжести.

Уровень билирубина повышался при ХГБ легкой степени в 1,3 раза по сравнению с показателями у здоровых беременных ($p < 0,01$), но при этом оставался в пределах нормальных значений, при средней тяжести отмечали повышение билирубина в 2 раза, при тяжелой степени — в 3 раза. По сравнению с легкой степенью при ХГБ средней тяжести отмечали повышение уровня билирубина в 1,7 раза, при тяжелой — в 2,5 раза.

Активность γ -ГТП повышалась в 1,5 раза при ХГБ средней тяжести и в 2,5 раза при тяжелой степени по сравнению с показателями у здоровых беременных, а также по сравнению с показателями при ХГБ легкой степени.

Активность АЛТ, АСТ достоверно повышалась при средней тяжести в 5 раз, при тяжелой — в 10 раз по сравнению с показателями у здоровых беременных и в 6 раз с показателями у беременных с ХГБ легкой степени.

Обсуждение результатов

Анализируя характер течения беременности, осложненной холестатическим гепатозом, необходимо отметить, что гестационный период при этой патологии имеет ряд характерных особенностей с высоким риском осложнений как для матери, так и для плода. Это требует особой тактики ведения и родоразрешения беременных с данной патологией и ее постоянного совершенствования.

В результате проведенного исследования не было выявлено четкой связи развития этой патологии с возрастом беременных. Большинство женщин с ХГБ были в возрасте от 26 до 35 лет. Первородящие составили 73,6%, повторнородящие — 26,3%. У каждой четвертой повторнородящей с ХГБ имел место холестатический гепатоз при предыдущих беременностях. Изучение семейного анамнеза показало, что у 25% беременных с ХГБ заболевание встречалось у бабушек, матерей, родных сестер.

При анализе исходов предшествовавших беременностей установлена высокая частота (77%) невынашивания беременности. В 37% случаев у беременных с ХГБ имели место преждевременные роды, при этом в 28% — во II триместре беременности.

Биохимические показатели крови при холестазах беременных имеют свои особенности. В литературе описаны четыре формы холестаза: 1) холестаз без желтухи; 2) холестаз без желтухи, но с повреждением гепатоцитов; 3) холестаз с желтухой; 4) холестаз с желтухой и повреждением гепатоцитов [Бреинг Ф., 1997].

По данным наших исследований, легкой степени при беременности характеризуется как холестаз без желтухи, средне-тяжелая степень — как холестаз без желтухи, но с повреждением гепатоцитов, тяжелая степень — как холестаз с желтухой и повреждением гепатоцитов.

По данным проведенных исследований, при холестатическом гепатозе беременных ведущими и постоянными являлись три биохимических показателя: повышение уровней желчных кислот, общей щелочной фосфатазы и холестерина. При этом необходимо отметить, что при нормальном течении беременности 30% от уровня ОЩФ приходилось на долю плацентарной щелочной фосфатазы, которая повышается по мере прогрессирования беременности. Для холестатического гепатоза беременных характерно прогрессирующее повышение уровня ОЩФ при одновременном снижении уровня ПЩФ в среднем на 10–15%.

При ХГБ легкой степени уровень ОЩФ повышался незначительно по сравнению с показателями у здоровых беременных и доля ПЩФ при этом составляла 30%. При ХГБ средне-тяжелой степени уровень ОЩФ увеличивался в 1,5–2 раза, а доля ПЩФ уменьшается до 25%. При тяжелой форме ХГБ отмечается еще большее уменьшение доли ПЩФ — до 20% от уровня ОЩФ.

При всех формах ХГБ отмечали повышение уровня холестерина. Лишь при ХГБ легкой степени отмечали незначительное повышение уровня холестерина, но при ХГБ средне-тяжелой и тяжелой степенях его показатели доходили до 10 мм/л.

Проведенные исследования показали, что для холестатического гепатоза беременных не характерно повышение уровня γ -ГТП. Только при тяжелой форме ХГБ отмечали повышение уровня γ -ГТП в среднем не более, чем в 1,5 раза. Это подтверждается и данными литературы [3]. То же самое можно сказать и о билирубине. Для холестатического гепатоза беременных не характерно значительное повышение билирубина.

Как известно, холестатический гепатоз беременных является доброкачественным заболеванием, все симптомы исчезают через 7–10 дней после родов. Тем не менее развитие холестатического гепатоза значительно повышает риск невынашивания беременности, что ухудшает прогноз и для плода.

Таблица 4

Характер и частота осложнений беременности при ХГБ

Осложнения беременности	Здоровые беременные, n=50		Беременные с ХГБ n=120		p
	абс.	(M±m), %	абс.	(M±m), %	
Ранний токсикоз	12	24,0±6,0	32	26,6±3,8	
Гестоз:	6	12,0±4,6	78	65,0±4,3	p<0,001 p<0,001
легкой степени	6	12,0±4,6	53	44,1±4,3	
средней тяжести	0	0	16	13,3±2,7	
тяжелой степени	0	0	9	7,5±2,2	
Угроза прерывания беременности:	14	28,0±6,3	98	81,6±2,1	p<0,001 p<0,01 p<0,001
I триместр	5	10,0±4,2	4	3,3±1,5	
II триместр	4	8,0±3,8	32	26,6±3,8	
III триместр	4	8,0±3,8	85	70,8±4,2	
Хроническая плацентарная недостаточность	0	0	56	46,6±3,5	
Гипотрофия плода	0	0	43	35,8±2,7	

Характер и частота осложнений беременности, осложненной холестатическим гепатозом, представлены в таблице 4.

При анализе особенностей течения беременности на фоне холестаза не было выявлено достоверных различий в частоте раннего токсикоза. В 2/3 случаев течение беременности при ХГБ осложнялось гестозом, из них почти в 40% случаев — гестозом легкой степени, более чем в 10% случаев — гестозом средней степени тяжести. При холестатическом гепатозе беременных гестоз осложнял течение беременности в 4 раза чаще, чем у здоровых беременных. Беременность при холестатическом гепатозе в 5 раз чаще осложнялась невынашиванием по сравнению со здоровыми беременными. В 45% случаев самопроизвольное прерывание беременности при ХГБ происходило на сроке 35–36 недель, при этом в 20% случаев течение холестатического гепатоза было тяжелое и сопровождалось желтухой.

Оперативные вмешательства в родах у беременных с ХГБ применяли в половине случаев, что в 2,5 раза чаще, чем у здоровых беременных.

У 40% беременных с ХГБ роды проведены путем операции кесарева сечения, причем больше половины из них — по экстренным показаниям, среди которых ведущим являлась гипоксия плода. В трети случаев у беременных с ХГБ околоплодные воды были окрашены меконием, что в 8 раз чаще, чем у здоровых беременных. По данным других авторов, мекониальное окрашивание околоплодных вод отмечалось в 25–50% случаев [11].

При проведении доплерометрического исследования нарушений маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока не отмечали. В 10% случаев у беременных с ХГБ при ультразвуковом исследовании был диагностирован синдром задержки развития плода. Необходимо отметить, что все случаи с синдромом задержки развития плода сопровождалась гестозом средней тяжести или тяжелой степени. Эти данные свидетельствуют о наличии хронической плацентарной недостаточности.

После рождения у новорожденных был диагностирован ряд осложнений, данные о которых представлены в таблице 5.

Таблица 5

Спектр и частота патологии новорожденных при ХГБ

Патология новорожденных	Здоровые беременные, n=50		Беременные с ХГБ, n=120		p
	абс.	(M±m), %	абс.	(M±m), %	
Хроническая внутриутробная гипоксия	0	0	13	10,8±2,7	p<0,001
Внутриутробное инфицирование	0	0	14	11,6±2,7	
ЗВУР	2	4,0±2,8	14	11,6±2,7	p<0,001
Асфиксия	2	4,0±2,8	15	12,5±2,8	p<0,001
Геморрагический синдром	0	0	7	5,8±2,0	
Синдром дыхательных расстройств	0	0	11	9,1±2,5	p<0,04
Нарушения мозгового кровообращения	0	0	0	0	

У беременных с тяжелым течением ХГБ в 25% случаев отмечалось рождение новорожденных в состоянии асфиксии, при этом у 10 из них отмечалась асфиксия легкой степени со средней оценкой 6 баллов по шкале Апгар, а у 5 — тяжелая асфиксия с оценкой 4 балла по шкале Апгар.

Данные, представленные в таблице 5, свидетельствуют, что признаки хронической внутриутробной гипоксии плода отмечали у каждой 10 беременной с ХГБ. Диагноз «гипотрофия» был установлен 14 новорожденным (10,3%) из группы с ХГБ — в 2,5 раза чаще, чем у новорожденных от здоровых матерей.

В 3 раза чаще у новорожденных от матерей с ХГБ была диагностирована асфиксия.

Респираторный дистресс-синдром выявляли у 8,5% новорожденных от матерей с ХГБ. У новорожденных от здоровых матерей не было обнаружено ни одного случая этого синдрома.

У новорожденных от матерей с ХГБ (5,4% случаев) в 2,5 раза чаще, чем в контрольной группе, были отмечены проявления геморрагического синдрома — петехиальные высыпания на кожных покровах.

Заключение

1. Основным и часто единственным клиническим проявлением холестатического гепатоза беременных является кожный зуд. При легком течении ХГБ интенсивность кожного зуда может быть незначительной, локализуется в основном на передней брюшной стенке, при средне-тяжелом и тяжелом течении кожный зуд характеризуется как генерализованный, «мучительный», усиливается в ночное время, приводит к появлению экскориаций кожных покровов. Возникающие желтуха, изжога, рвота являются признаками тяжелого течения ХГБ.
2. Для диагностики ХГБ обязательным является определение уровня желчных кислот, а для оценки степени тяжести холестаза у беременных — определение ОЩФ, ПЩФ, холестерина, билирубина, АЛТ, АСТ. При легком течении холестатический гепатоз беременных характеризуется как холестаз без желтухи, основная триада биохимических показателей: желчные кислоты+ОЩФ+холестерин повышены не более чем в 1,5–2 раза. Отмечается повышение АЛТ, АСТ в 2 раза. При средне-тяжелом течении холестатический гепатоз беременных характеризуется как холестаз без желтухи с повреждением гепатоцитов, все маркеры холестаза повышены в 2–3 раза, показатели цитолиза (АЛТ, АСТ) увеличены в 3–5 раз. При тяжелом течении ХГБ характеризуется как холестаз с желту-

хой и повреждением гепатоцитов, маркеры холестаза и цитолиза повышены более чем в 5 раз. Отмечается повышение билирубина в 2 раза и более, что клинически проявляется желтухой. На основании полученных данных необходимо отметить, что чем более выраженным было повышение уровня желчных кислот, тем более выраженным был цитолитический синдром и активность ОЩФ (на фоне снижения ПЩФ). Одним из критериев оценки степени тяжести холестаза беременных необходимо считать повышение уровня билирубина.

3. Течение беременности при ХГБ в 2/3 случаев сопровождается угрозой прерывания беременности и развитием гестоза независимо от степени тяжести. При средне-тяжелом и тяжелом течении ХГБ в 50% случаев отмечались невынашивание беременности, плацентарная недостаточность. В этих группах чаще отмечались явления гипоксии плода и асфиксии при рождении. При тяжелом течении ХГБ были случаи антенатальной гибели плода.

При легком течении ХГБ рекомендуется применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты, препараты S-адеметионина, эссенциальные фосфолипиды. Пролонгирование беременности не противопоказано. Предпочтение отдается родам через естественные родовые пути. При средне-тяжелом и тяжелом течении ХГБ, помимо медикаментозного лечения, показано применение эфферентных методов терапии (плазмаферез, гемосорбция). При отсутствии эффекта от проводимой комплексной терапии ХГБ целесообразно прерывание беременности в интересах плода. При отсутствии симптомов нарушения жизнедеятельности плода родоразрешение также предпочтительно через естественные родовые пути.

Статья представлена Э. К. Айламазяном,
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д. О. Отта»,
Санкт-Петербург

Литература

1. Бурков С. Г., Винницкий Л. И. Диагностическая ценность определения желчных кислот в сыворотке крови у беременных. Советская медицина. 1990; 12: 72–4.
2. Гичев Ю. П. О синдроме холестаза при беременности. Акушерство и гинекология. 1989; 5: 64–5.
3. Кан В. К. Холестаз: новое в патогенезе, диагностике и лечении. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1997; 3: 25–9.
4. Линева О. И., Осадченко Е. Ю., Нестеренко С. А. и др. Клиника и лечение холестатического гепатоза. Акушерство и гинекология. 2000; 2: 15–7.
5. Линева О. И., Романова Е. Ю., Желнова Т. И. Холестатический гепатоз беременных. Самара; 2002.

6. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита. М.: Гэотар Медицина; 2000.
7. Негода В.В., Скворцова З.С., Скворцов В.В. К вопросу о синдроме внутрипеченочного холестаза у беременных. Лечащий врач. 2003; 6: 58–61.
8. Подымова С.Д. Современные представления о патогенезе и терапии внутрипеченочного холестаза. Русский медицинский журнал. 2001; 2: 1–4.
9. Репина М.А. Ошибки в акушерской практике. М.: Медицина; 1988.
10. Таболин В.А., Чистова Л.В., Иванова А.В. и др. Болезнь Байлера. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000; 4: 88–91.
11. Alsulyman O.M., Ouzounian J.G., Ames-Castro M., Goodwin T.M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. Am. J. Obstet. Gynecol. 1996; 175 (4, pt. 1): 957–60.
12. Bacq Y., Sapey T., Brechot M.C. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. Hepatol. 1997; 26 (2): 358–64.
13. Dudny G., Virtos G., Mamodaly O. et al. Cholestase recurren-te de la grossesse. A propos de 6 observatons. Rev. Franc. Gynecol. Obstetr. 1988; 83 (3): 147–54.
14. Fisk N.M., Storey G.N. Fetal outcome in obstetric cholestasis. Brit. J. Obstetr. Gynaecol. 1988; 95 (11): 1137–43.
15. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. J. Hepatol. 2000; 33: 1012–21.
16. Macias R.I.R. et al. Effect of maternal cholestasis on bile acid transfer across the rat placenta — maternal liver tandem. Hepatology. 2000; 31: 975–83.
17. treatment]. Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 1997; 3: 25–9. (in Russian).
4. Lineva O.I., Osadchenko E.Ju., Nesterenko S.A. i dr. Klinika i lechenie holestaticeskogo gepatoza [The symptoms and treatment of cholestatic hepatitis]. Akusherstvo i ginekologija. 2000; 2: 15–7. (in Russian).
5. Lineva O.I., Romanova E.Ju., Zhelnova T.I. Holestaticeskij gepatoz beremennyh [Cholestatic hepatotoxicity pregnant]. Samara; 2002.
6. Majer K.-P. Gepatit i posledstviya gepatita [Hepatitis and effects of hepatitis]. M.: Gjeotar Medicina; 2000. (in Russian).
7. Negoda V.V., Skvorcova Z.S., Skvorcov V.V. K voprosu o sindrome vnutripechenochnogo holestaza u beremennyh [Concerning the syndrome intrahepatic cholestasis in pregnancy]. Lechashhij vrach. 2003; 6: 58–61. (in Russian).
8. Podymova S.D. Sovremennye predstavleniya o patogeneze i terapii vnutripechenochnogo holestaza [Modern concepts of pathogenesis and therapy of intrahepatic cholestasis]. Russkij medicinskij zhurnal. 2001; 2: 1–4. (in Russian).
9. Repina M.A. Oshibki v akusherskoj praktike [Errors in obstetric practice]. M.: Medicina; 1988. (in Russian).
10. Tabolin V.A., Chistova L.V., Ivanova A.V. i dr. Bolezni Bajlera [disease Bayler]. Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2000; 4: 88–91. (in Russian).
11. Alsulyman O.M., Ouzounian J.G., Ames-Castro M., Goodwin T.M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management. Am. J. Obstet. Gynecol. 1996; 175 (4, pt.1): 957–60.
12. Bacq Y., Sapey T., Brechot M.C. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. Hepatol. 1997; 26 (2): 358–64.
13. Dudny G., Virtos G., Mamodaly O. et al. Cholestase recurren-te de la grossesse. A propos de 6 observatons. Rev. Franc. Gynecol. Obstetr. 1988; 83 (3): 147–54.
14. Fisk N.M., Storey G.N. Fetal outcome in obstetric cholestasis. Brit. J. Obstetr. Gynaecol. 1988; 95 (11): 1137–43.
15. Lammert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. J. Hepatol. 2000; 33: 1012–21.
16. Macias R.I.R. et al. Effect of maternal cholestasis on bile acid transfer across the rat placenta — maternal liver tandem. Hepatology. 2000; 31: 975–83.

References

1. Burkov S.G., Vinnickij L.I. Diagnosticheskaja cennost' opredeleniya zhelchnyh kislot v syvorotke krovi u beremennyh [Diagnostic value of determination of bile acids in the serum of pregnant women]. Sovetskaja medina. 1990; 12: 72–4. (in Russian).
2. Gichev Ju.P. O sindrome holestaza pri beremennosti [About syndrome cholestasis during pregnancy]. Akusherstvo i ginekologija. 1989; 5: 64–5. (in Russian).
3. Kan V.K. Holestaz: novoe v patogeneze, diagnostike i lechenii [Cholestasis: new in the pathogenesis, diagnosis and

■ Адреса авторов для переписки

Жесткова Наталья Владимировна — к.м.н., руководитель НКО ФГБНУ ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** Zhestkova@me.com.

Радченко Валерий Григорьевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней. СПбГМУ им. И.И. Мечникова. 195057, Россия, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41. **E-mail:** radchenkovalery@mail.ru.

Тумасова Жанна Николаевна — врач-лаборант, родильное отделение. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О.Отта». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Zhestkova Natal'ya Vladimirovna — Head of Outpatient Department. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gyn., RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** Zhestkova@me.com.

Radchenko Valeriy Grigor'yevich — Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Internal Medicine. I.I. Mechnikov State Medical University. 195057, St. Petersburg, Kirochnaya St., 41, Russia. **E-mail:** radchenkovalery@mail.ru.

Tumasova Zhanna Nikolaevna — laboratory doctor. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3, Russia. **E-mail:** iagmail@ott.ru.