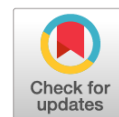


УДК 618.3-008.6

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov629864>

# Внутрипеченочный холестаз беременных: современные клинические и лечебно-диагностические подходы

М.А. Формозова<sup>1</sup>, О.Н. Вельматова<sup>1</sup>, Е.В. Сказываева<sup>1</sup>, М.И. Скалинская<sup>1</sup>,  
И.Г. Бакулин<sup>1</sup>, Е.С. Михайлин<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Статья посвящена актуальной проблеме внутрипеченочного холестаза беременных. Данное заболевание осложняет течение беременности, ухудшает качество жизни пациенток и является предиктором акушерских и перинатальных осложнений.

**Цель исследования** — проанализировать особенности клинической картины, эпидемиологии, лечения и диагностики группы пациенток с верифицированным внутрипеченочным холестазом беременных, исследовать взаимосвязи уровня желчных кислот с выраженностью кожного зуда и развитием осложнений у новорожденных.

**Материалы и методы.** С использованием методики ретроспективного анализа изучены истории болезни пациенток с внутрипеченочным холестазом беременных.

**Результаты.** Выявлено, что верифицированный внутрипеченочный холестаз беременных ассоциирован с возрастом женщины старше 30 лет, высоким исходным индексом массы тела (выше 25 кг/м<sup>2</sup>) и повторной беременностью. У большинства (64 %) пациенток заболевание было диагностировано после 36-й недели гестации. Его основной клинический симптом — кожный зуд. В 46,7 % случаев зуд был выраженным, и его интенсивность зависела от уровня желчных кислот ( $p = 0,00000000001$ ). Прослежена взаимосвязь между степенью повышения уровня желчных кислот и появлением различных вариантов дыхательных расстройств у новорожденных ( $p = 0,003$ ).

**Заключение.** Рассматриваемая тема будет интересна специалистам в области акушерства и гинекологии, гастроэнтерологии, гепатологии и терапии. Вопрос диагностики и лечения внутрипеченочного холестаза беременных на сегодняшний день подлежит дальнейшему изучению.

**Ключевые слова:** внутрипеченочный холестаз беременных; желчные кислоты; кожный зуд; цитолиз; урсодезоксихолевая кислота.

## Как цитировать

Формозова М.А., Вельматова О.Н., Сказываева Е.В., Скалинская М.И., Бакулин И.Г., Михайлин Е.С. Внутрипеченочный холестаз беременных: современные клинические и лечебно-диагностические подходы // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2024. Т. 16. № 2. С. 97–107. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov629864>

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov629864>

# Intrahepatic cholestasis of pregnancy: current clinical and treatment and diagnostic approaches

Milena A. Formozova<sup>1</sup>, Olesya N. Velmatova<sup>1</sup>, Ekaterina V. Skazyvaeva<sup>1</sup>, Maria I. Skalinskaya<sup>1</sup>, Igor G. Bakulin<sup>1</sup>, Evgeny S. Mikhaylin<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Saint Petersburg Medical and Social Institute, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** The article is devoted to the current problem of intrahepatic cholestasis of pregnancy. This disease complicates the course of pregnancy, worsens the quality of life of patients and is a predictor of obstetric and perinatal complications.

**AIM:** To analyze clinical features, epidemiology, treatment, and diagnosis of patients with verified intrahepatic cholestasis of pregnancy, to study the relationship between the level of bile acids and the severity of skin itching and the development of complications in newborns.

**MATERIALS AND METHODS:** Using a retrospective analysis technique, medical histories of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy were studied.

**RESULTS:** Verified intrahepatic cholestasis of pregnancy was found to be associated with the age over 30 years old, high baseline body mass index (more 25 kg/m<sup>2</sup>), and with consecutive pregnancy. Most patients (64%) were diagnosed with intrahepatic cholestasis after 36 weeks of pregnancy. Skin itching is the main clinical symptom of intrahepatic cholestasis of pregnancy, which in most cases (46.7%) was pronounced. Meanwhile, the intensity of itching, depended on the level of bile acids ( $p = 0.0000000001$ ). There is a relationship between the degree of increased levels of bile acids and the appearance of various respiratory disorders in newborns ( $p = 0.003$ ).

**CONCLUSIONS:** The topic under consideration will be of interest to specialists in the field of obstetrics and gynecology, gastroenterology, hepatology, and therapy. The issue of diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy requires further study.

**Keywords:** intrahepatic cholestasis of pregnancy; bile acids; pruritus; cytolysis; ursodeoxycholic acid.

## To cite this article

Formozova MA, Velmatova ON, Skazyvaeva EV, Skalinskaya MI, Bakulin IG, Mikhaylin ES. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: current clinical and treatment and diagnostic approaches. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2024;16(2):97–107. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov629864>

## ОБОСНОВАНИЕ

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) — обратимая форма холестаза, характеризующаяся кожным зудом, повышением уровня общих желчных кислот (ЖК) в сыворотке крови до 10 мкмоль/л и более и спонтанным разрешением симптомов в течение 2–3 нед. после родов. ВХБ обычно возникает во II или III триместре беременности, наиболее часто на 33-й или 34-й неделе беременности [1, 2]. Патогенез включает воздействие генетических, гормональных факторов, а также факторов окружающей среды. В различных регионах мира частота ВХБ варьирует от 0,2 до 27,0 % (в Европе — 0,5–1,5 %). ВХБ характеризуется высокой частотой рецидивов (60–70 %) и более тяжелым течением при последующих беременностях. У женщин, перенесших ВХБ, в дальнейшем возрастает риск развития патологии гепатобилиарной системы [3].

Для клинической картины ВХБ характерны такие симптомы, как кожный зуд различной интенсивности (усиливающийся в ночное время, чаще локализованный на ладонях и подошвах или распространенный по всему телу), желтуха у 10–15 % пациенток, кровоточивость десен, носовые и геморроидальные кровотечения [4]. Критериями постановки диагноза являются: кожный зуд и уровень общих ЖК более 10 мкмоль/л. ВХБ может быть диагностирован только при исключении других причин, способных вызвать поражение печени. Он осложняет течение беременности, ухудшает качество жизни пациенток и является предиктором акушерских и перинатальных осложнений. Риск развития осложнений возрастает с повышением уровня ЖК, что вызывает необходимость их регулярного мониторинга и включения в терапию дополнительных препаратов, снижающих их уровень. Ведение беременных пациенток с ВХБ подразумевает мультидисциплинарный подход с участием гастроэнтерологов. Среди материнских и перинатальных осложнений, возникающих на фоне ВХБ, выделяют преждевременное излитие околоплодных вод, а также недоношенность, респираторный дистресс-синдром и желтуху новорожденного. В настоящее время единственным патогенетическим средством для лечения ВХБ являются препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Однако, монотерапия УДХК далеко не всегда эффективна, поэтому в российских и зарубежных руководствах в таких случаях рекомендована ее комбинация с адеметионином [4].

**Цель исследования** — изучить клинико-эпидемиологические особенности группы пациенток с диагностированным ВХБ, а также взаимосвязь степени повышения общих ЖК с выраженностью кожного зуда и развитием осложнений новорожденного.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй беременности и родов 6468 пациенток в родильном доме

г. Санкт-Петербурга за 2022 г. Среди них отобраны 183 случая, позволяющих по клинико-лабораторным данным заподозрить наличие ВХБ. После анализа медицинской документации выделены 60 пациенток с верифицированным (согласно диагностическим критериям) ВХБ. Случаи неподтвержденного ВХБ ( $n = 123$ ) (либо с невыполненными диагностическими критериями, либо с отсутствием диагностически значимого уровня ЖК) составили группу сравнения.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics и стандартного приложения Microsoft Office Excel. Для определения статистической достоверности различий количественных признаков использован  $t$ -критерий Стьюдента, различий качественных признаков — критерий  $\chi^2$  Пирсона. Регрессионный статистический анализ осуществлен с помощью коэффициента Пирсона для оценки линейной корреляции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

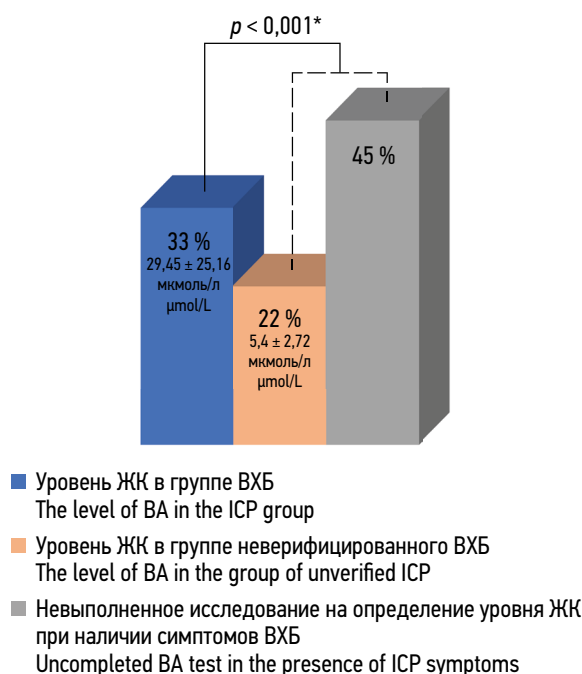
По результатам анализа медицинской документации 6468 беременных пациенток у 3 % ( $n = 183$ ) выявлены клинико-лабораторные симптомы, позволяющие заподозрить наличие ВХБ: кожный зуд различной интенсивности и/или повышение уровней лабораторных маркеров холестаза, и/или повышение уровня общих ЖК (рис. 1).

Диагноз «внутрипеченочный холестаз беременных», соответствующий критериям, указанным в клинических рекомендациях, поставлен в 33 % ( $n = 60$ ) случаев. Следует обратить внимание, что в 45 % случаев уровень ЖК сыворотки крови не оценивали вне зависимости от наличия или отсутствия кожного зуда. Повышение уровня общих ЖК является одним из критериев верификации ВХБ, отсутствие данных о повышении этого показателя стало основным критерием выделения группы случаев



**Рис. 1.** Доля пациенток с признаками, позволяющими заподозрить наличие внутрипеченочного холестаза беременных (ВХБ), среди женщин, включенных в анализ

**Fig. 1.** Proportion of patients with signs suggesting intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) from the total number of pregnant women included in the analysis



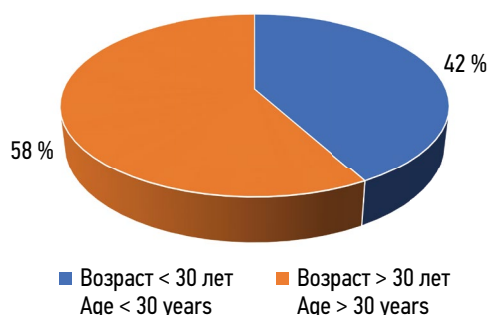
**Рис. 2.** Уровень желчных кислот (ЖК) в группах верифицированного и неверифицированного внутрипеченочного холестаза беременных (ВХБ)

**Fig. 2.** The level of bile acids (BA) in the groups of verified and unverified intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP)



**Рис. 3.** Доля верифицированного внутрипеченочного холестаза беременных (ВХБ) среди пациенток с подозрением на наличие этого заболевания

**Fig. 3.** Proportion of verified intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) from the number of the patients suspected of having



**Рис. 5.** Распределение пациенток по возрасту

**Fig. 5.** Distribution of the patients by age

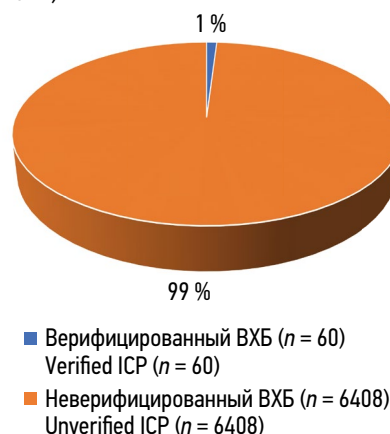
неподтвержденного (неверифицированного) ВХБ (n = 123) (рис. 2, 3).

Доля пациенток с верифицированным ВХБ среди поступивших в родильный дом исследуемых беременных за 2022 г. составила 1 % (рис. 4).

Таким образом, в исследование включено 60 пациенток с диагностированным ВХБ в среднем возрасте  $31,6 \pm 5,87$  года. Верифицированный ВХБ чаще всего встречался у женщин старше 30 лет — в 58 % случаев (n = 35) (рис. 5). Проанализирован профиль пациенток в зависимости от индекса массы тела (ИМТ), рассчитанного и внесенного в медицинскую документацию на ранних сроках беременности (до 8 нед.). Среднее значение ИМТ пациенток с ВХБ составило  $26,67 \pm 4,71$  кг/м<sup>2</sup>, в 62 % (n = 37) случаев ИМТ превышал 25 кг/м<sup>2</sup> (рис. 6).

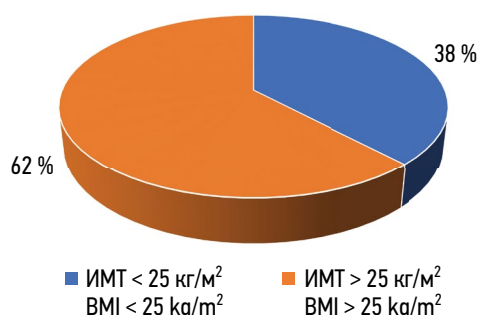
Пациентки с первой беременностью составили 48,3 % (n = 29), повторнородящие — 51,7 % (n = 31) (рис. 7). У 85 % (n = 51) беременность была естественной, у 15 % (n = 9) — наступила в результате экстракорпорального оплодотворения (рис. 8).

Среднее значение срока гестации при появлении клиничко-лабораторных проявлений холестаза составило  $36,33 \pm 3,38$  нед. У большинства пациенток ВХБ дебютировал после 36-й недели беременности — в 63,4 % случаев (n = 38) (рис. 9).



**Рис. 4.** Доля пациенток с верифицированным внутрипеченочным холестазом беременных (ВХБ) среди женщин, поступивших в клинику в 2022 г.

**Fig. 4.** Proportion of patients with verified intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) from the total number of pregnant women in 2022



**Рис. 6.** Распределение пациенток по индексу массы тела (ИМТ)

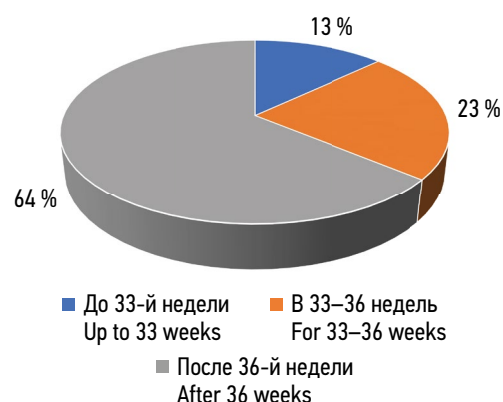
**Fig. 6.** Distribution of the patients by body mass index (BMI)



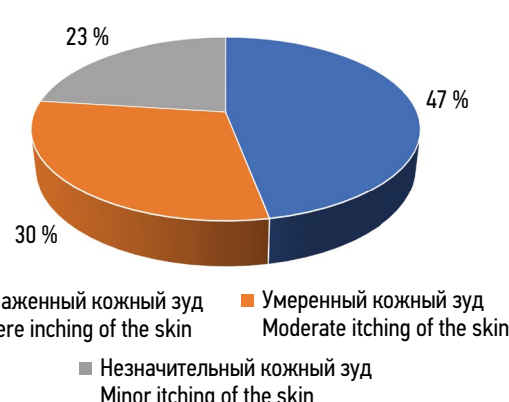
**Рис. 7.** Распределение пациенток по паритету беременностей  
**Fig. 7.** Distribution of the patients by pregnancy parity



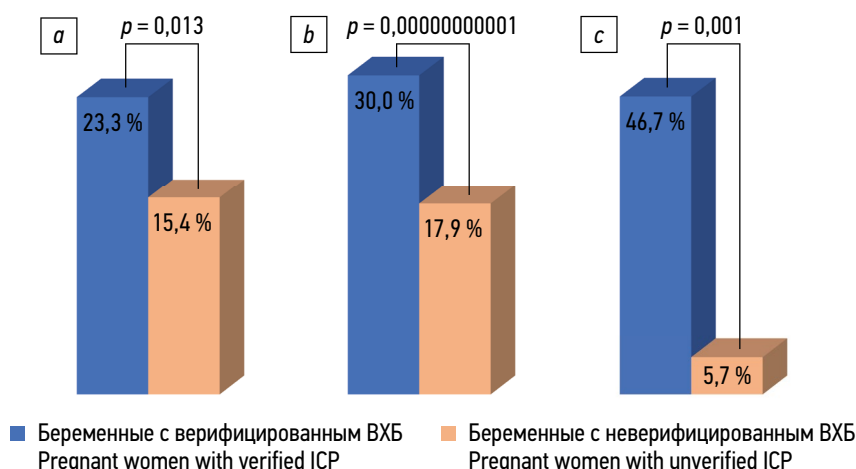
**Рис. 8.** Распределение пациенток по способу наступления беременности  
**Fig. 8.** Distribution of the patients by method of pregnancy



**Рис. 9.** Распределение пациенток по срокам гестации в момент манифестации клинических проявлений внутрипеченочного холестаза беременных (ВХБ)  
**Fig. 9.** Distribution of the patients according to the occurrence of manifestations of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP)



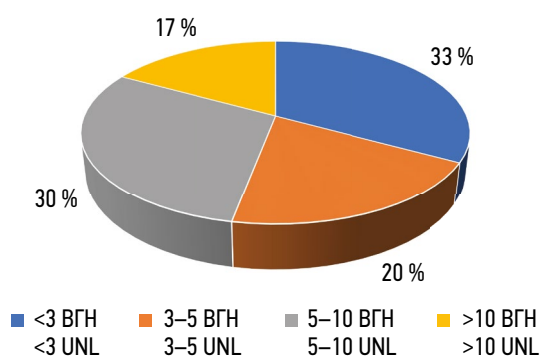
**Рис. 10.** Распределение пациенток по выраженности кожного зуда  
**Fig. 10.** Distribution of the patients by severity of skin itching



**Рис. 11.** Взаимосвязь между степенью повышения общих желчных кислот и кожным зудом: незначительным (a), умеренным (b) и выраженным (c)  
**Fig. 11.** Relationship between the degree of increase in total bile acids and skin itching: minor (a), moderate (b) and severe (c)

Основной клинический симптом ВХБ представлен кожным зудом: незначительным — у 23,3 % ( $n = 14$ ), умеренным — у 30 % ( $n = 8$ ), выраженным — у 46,7 % ( $n = 28$ ) (рис. 10). Таким образом, у большинства пациенток кожный зуд был умеренным или выраженным.

По данным сравнения интенсивности кожного зуда в разных группах, у пациенток с верифицированным ВХБ кожный зуд всегда был более значимым независимо от степени его выраженности (рис. 11). Уровень ЖК в группе с неверифицированным ВХБ определялся



**Рис. 12.** Распределение пациенток по активности аланинаминотрансферазы. ВГН — верхняя граница нормы

**Fig. 12.** Distribution of the patients by alanine aminotransferase. UNL, upper normal level



**Рис. 13.** Распределение осложнений у новорожденных

**Fig. 13.** Distribution of complications in newborns

не у всех пациенток, вероятно, потому что эти различия были бы еще более значимыми после выполнения диагностических критериев.

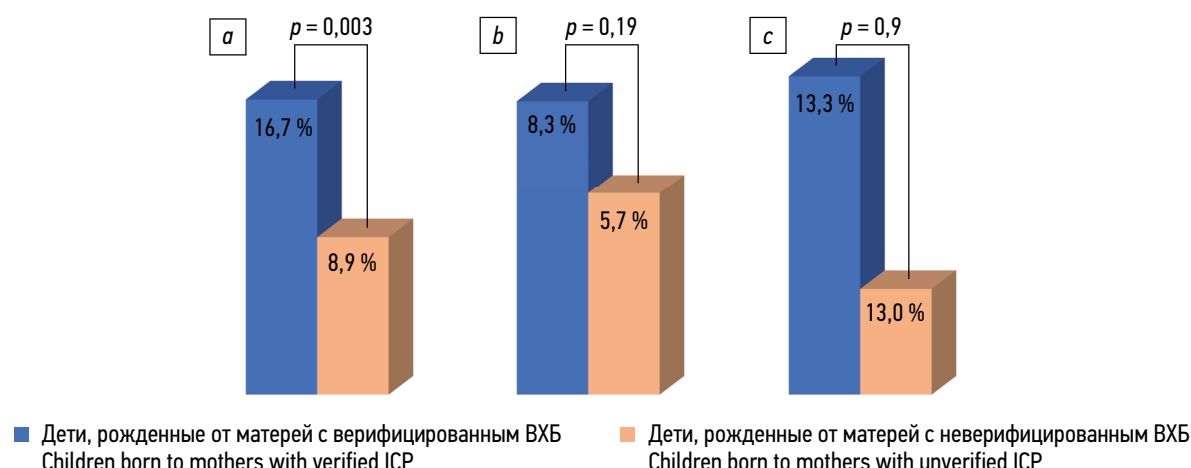
Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) наблюдали у большинства обследованных пациенток: в группе с верифи-

цированным ВХБ — в 100 % ( $n = 60$ ) случаев, в группе сравнения — в 63,4 % ( $n = 116$ ), значимость различий между группами составила  $p = 0,000083$ . Средний уровень маркеров цитолиза в группе с верифицированным ВХБ, в частности АЛТ, составил  $5,7 \pm 4,6$  верхней границы нормы (ВГН). Активность АЛТ менее 3 ВГН отмечена у 33,3 % ( $n = 20$ ) пациенток ( $p = 0,001$ ), 3–5 ВГН — у 20 % ( $n = 12$ ;  $p = 0,18$ ), 5–10 ВГН — у 30 % ( $n = 18$ ;  $p = 0,007$ ), более 10 ВГН — у 16,7 % ( $n = 60$ ;  $p = 0,003$ ). Однако у большинства пациенток степень выраженности цитолиза была минимальной [менее 3 ВГН — у 33,3 % ( $n = 20$ ) женщин] или умеренной [5–10 ВГН — у 30 % ( $n = 18$ )] (рис. 12). В группе пациенток с неверифицированным ВХБ активность АЛТ была менее 3 ВГН в 46,3 % ( $n = 57$ ) случаев, 3–5 ВГН — в 24,4 % ( $n = 30$ ), 5–10 ВГН — в 20,3 % ( $n = 25$ ), более 10 ВГН — в 9 % ( $n = 11$ ). Среднее значение АЛТ в данной группе составило  $4,39 \pm 3,13$  ВГН, значимость различий между группами —  $p = 0,11$ .

В оцениваемой когорте среднее значение концентрации ЖК составило  $29,45 \pm 25,16$  мкмоль/л. У всех исследуемых пациенток с верифицированным ВХБ ( $n = 60$ ) уровень общих ЖК превышал 10 ВГН, среднее значение концентрации ЖК в группе составило  $29,45 \pm 25,16$  мкмоль/л. В группе сравнения уровень ЖК был исследован в 33,3 % ( $n = 41$ ) случаев, а не исследован — в 66,7 % ( $n = 82$ ). Среднее значение концентрации ЖК в данной группе составило  $5,4 \pm 2,72$  мкмоль/л. Значимость различий по концентрации ЖК между группами —  $p = 0,0000000000015$ .

Проанализированы патологии новорожденных от матерей с диагностированным ВХБ. Встречались различные варианты дыхательных расстройств — у 16,7 % детей ( $n = 10$ ;  $p = 0,003$ ), неонатальная желтуха — у 13,3 % ( $n = 8$ ;  $p = 0,9$ ), недоношенность — у 8,3 % ( $n = 5$ ;  $p = 0,19$ ) (рис. 13).

Осложнения новорожденных отмечены как в группе с верифицированным ВХБ, так и в группе сравнения.



**Рис. 14.** Взаимосвязь между степенью повышения уровня желчных кислот и развитием осложнений у новорожденного: дыхательных расстройств (а), недоношенности (б) и неонатальной желтухи (с)

**Fig. 14.** Relationship between the degree of increase in bile acids and the development of complications in a newborn: respiratory disorders (a), prematurity (b) and neonatal jaundice (c)



У детей, рожденных от матерей с верифицированным ВХБ, выявлены следующие осложнения: недоношенность — в 8,3 % случаев ( $n = 5$ ), неонатальная желтуха — в 13,3 % ( $n = 8$ ), дыхательные расстройства — в 16,7 % ( $n = 10$ ). У детей, рожденных от матерей с неверифицированным ВХБ обнаружены: недоношенность — в 5,7 % случаев ( $n = 7$ ), неонатальная желтуха — в 13,0 % ( $n = 16$ ), дыхательные расстройства — в 8,9 % ( $n = 11$ ). Выявлено значимое преобладание дыхательных расстройств у детей, рожденных от матерей с верифицированным ВХБ, в сравнении с показателем у детей от матерей с неверифицированным ВХБ ( $p = 0,003$ ) (рис. 14, а).

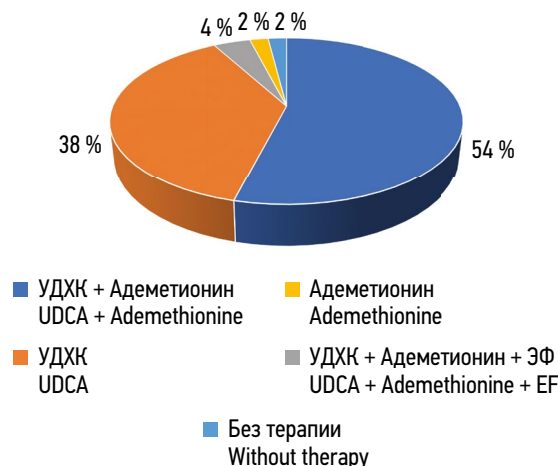
Анализ терапевтических подходов при ВХБ показал, что при манифестации клинических симптомов пациентам в 54 % ( $n = 32$ ) случаев назначали медикаментозную терапию в виде комбинации УДХК и адеметионина, а в 38 % ( $n = 28$ ) — монотерапию УДХК. Кроме того, обращает на себя внимание, что у 2 % больных терапию не проводили, вероятно, по причине низкой выраженности зуда.

Отмечено, что комбинацию УДХК и адеметионина назначали чаще при умеренном и выраженном кожном зуде — в 31,2 % ( $n = 10$ ) и 50 % ( $n = 16$ ) случаев соответственно (рис. 15).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе ретроспективного анализа информации из историй беременности и родов 6468 пациенток сделан вывод, что диагноз «внутрипеченочный холестаз беременных», соответствующий критериям (с учетом наличия сведений о повышении уровня ЖК в сыворотке крови), поставлен 33 % ( $n = 60$ ) пациенток с признаками, позволяющими заподозрить данное состояние ( $n = 183$ ). Таким образом, частота выявления ВХБ составила 1 % в анализируемой когорте, что соответствует данным мировой статистики. Данный факт подчеркивает необходимость диагностических тестов на определение уровня ЖК во всех случаях подозрения на наличие ВХБ, в том числе, для предупреждения гипердиагностики ВХБ, за маской которого могут скрываться иные патологические состояния [5–7]. По данным последних эпидемиологических исследований, распространенность ВХБ зависит от географического региона и этнической группы [7]. Так, в Европе, Северной Америке и Австралии в среднем ВХБ выявляют в 1–2 % беременностей, в Китае — примерно в 6 %. Более высокие показатели (до 25 и 27 % соответственно) наблюдают среди коренных жителей Анд, в Финляндии и Чили, что авторы исследований связывают, в том числе, с более холодным климатом и увеличением частоты выявления ВХБ в зимние месяцы [7–10].

Факторы риска, связанные с ВХБ, включают более старший возраст матери, многоплодную беременность и повторные беременности. В работах последних лет активно обсуждают участие в патогенезе ВХБ несколь-



**Рис. 15.** Распределение пациентов в зависимости от терапии, назначенной в дебюте проявлений внутрипеченочного холестаза беременных. УДХК — урсодезоксихолевая кислота; ЭФ — эссенциальные фосфолипиды

**Fig. 15.** Distribution of prescribed therapy for the patients at the onset of intrahepatic cholestasis of pregnancy manifestations. UDCA, ursodeoxycholic acid, EF, essential phospholipids

ких генетических мутаций *MDR3* и *MRP2* [7]. Средний возраст пациенток в настоящем исследовании составил  $31,6 \pm 5,87$  лет, при этом статистически значимо чаще ВХБ отмечали у женщин старше 30 лет. Эти результаты полностью совпадают с данными опубликованных международных и российских исследований. Так, в исследовании Я.И. Бик-Мухаметовой и соавт. (2022) средний возраст пациенток с ВХБ составил  $30 \pm 7$  лет, кроме того, с возрастом увеличивался акушерский риск у пациенток с ВХБ [11].

В настоящем исследовании принят во внимание ИМТ, рассчитанный и внесенный в медицинскую документацию на ранних сроках беременности (до 8 нед.), то есть соответствующий массо-ростовым показателям женщины до беременности. Среднее значение ИМТ пациенток с ВХБ составило  $26,67 \pm 4,71$  кг/м<sup>2</sup> в 62 % ( $n = 37$ ) случаев с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup>, что статистически значимо превышает параметры ИМТ пациенток с неподтвержденным ВХБ.

C. Ovadia и соавт. в 2019 г. выполнили объемный мета-анализ, учитывающий совокупные данные женщин с ВХБ, и также пришли к выводу, что в этой группе пациенток несколько повышен ИМТ, чем у женщин с неосложненной беременностью: средняя разница показателей составила 1,6 кг/м<sup>2</sup> (95 % доверительный интервал 1,3–1,9) [12].

В исследованиях, проведенных A. Glantz и соавт. в 1999–2002 гг., с включением более чем 45 000 беременных женщин частота возникновения зуда составила примерно 2,1 %, тогда как ВХБ был подтвержден дополнительными исследованиями только у 1,5 % пациенток [13].

Среди проанализированных в настоящем исследовании пациенток кожный зуд отмечен у 58,5 % ( $n = 107$ ) женщин, однако у 39 % ( $n = 48$ ) — ВХБ не был верифицирован. У пациенток с верифицированным ВХБ кожный зуд встретился в 100 % ( $n = 60$ ) случаев и был разделен на незначительный — у 23,3 % женщин ( $n = 14$ ),

умеренный — у 30 % ( $n = 18$ ) и выраженный — у 46,7 % ( $n = 28$ ).

В исследовании М. Majsterek и соавт. (2022) повышенные постпрандиальные показатели ЖК (более 10 мкмоль/л, гиперхоланемию) после приема пищи наблюдали менее чем в 40 % бессимптомных беременных [14], причем уровни ЖК при ВХБ могли более чем в 100 раз превышать референсные значения.

На сегодняшний день нет единого мнения относительно того, предшествует ли повышение уровня ЖК клиническим симптомам ВХБ [15]. В настоящем исследовании средний уровень общих ЖК у пациенток с верифицированными ВХБ составил  $29,45 \pm 25,16$  мкмоль/л.

По данным опубликованных исследований, увеличение общего количества ЖК в основном сопровождается повышением активности аминотрансфераз, в частности АЛТ, до 2–15 ВГН у 60–85 % пациенток. [16]. В представленном исследовании повышение уровня АЛТ наблюдали у всех (100 %) исследуемых пациенток, а среднее значение АЛТ составило  $5,7 \pm 4,6$  ВГН.

Многочисленные исследования направлены на установление связи между уровнем холестаза в сыворотке крови матери и исходами для плода. Многие авторы указывают на уровень ЖК как на предиктор пренатального риска [12, 17]. В настоящем исследовании преждевременные роды произошли в 8,3 % ( $n = 5$ ) случаев у пациенток с верифицированным ВХБ ( $n = 60$ ) и в 5,7 % ( $n = 7$ ) случаев у женщин без ВХБ ( $n = 123$ ). Выявлено, что у детей, рожденных от матерей с верифицированным ВХБ, различные дыхательные расстройства встречались гораздо чаще, чем у детей, рожденных от матерей без ВХБ. Кроме того, установлена взаимосвязь между степенью повышения уровня ЖК и развитием дыхательных расстройств у новорожденного ( $p = 0,003$ ).

В целом, полученные результаты соответствуют ранее опубликованным данным А. Sahni (2022), где у детей, рожденных от матерей с ВХБ на тех же сроках беременности, вероятность возникновения респираторных проблем при родах была почти в 3 раза выше, чем у детей, рожденных от матерей без ВХБ [17]. Согласно современным представлениям, это связано с негативным влиянием ЖК на синтез сурфактанта. Кроме того, риски значимо возрастают при раннем дебюте ВХБ и при более высоких уровнях ЖК [18].

Представляет сложность анализ частоты преждевременных родов у пациенток с ВХБ, хотя некоторые авторы указывают на частоту 30–60 %. Однако следует учесть, что большинство родов являются ятрогенными, соответственно, необходима стратификация критериев принятия решений о родоразрешении до завершения гестационного периода [17].

Частота самопроизвольных родов с преждевременным началом не стимулированной родовой деятельности у пациенток с ВХБ в ряде исследований составила 20–40 %. Авторы связывают это с опосредованным ЖК

повышением чувствительности матки к окситоцину и указывают на линейную зависимость частоты преждевременных родов с увеличением концентрации ЖК в сыворотке крови [17, 19].

Ведение беременных с ВХБ включает как задачи по предотвращению осложнений у плода, так и усилия, направленные на уменьшение клинических симптомов у матери, в том числе кожного зуда, и нормализацию биохимических показателей. В качестве препарата первой линии при ВХБ в международных и российских руководствах рекомендована УДХК [4]. Кроме того, результаты современных исследований позволяют сделать вывод, что помимо влияния на синдром холестаза, УДХК выполняет гепатопротекторную функцию [17]. Опубликованы результаты дополнительных тематических исследований, доказывающих, что терапия УДХК улучшает клиническое состояние и биохимические показатели у пациенток с ВХБ [20].

Однако монотерапия УДХК далеко не всегда способна повлиять на клинические симптомы и лабораторные показатели у пациенток с ВХБ. Возможно, это связано с уже существующими заболеваниями печени, например, неалкогольной жировой болезнью печени.

При неэффективности монотерапии УДХК в российских клинических рекомендациях указана возможность комбинированного назначения адеметионина для усиления детоксикационного, противовоспалительного, антиоксидантного действия и протекции мембран гепатоцитов [21]. Т. Binder (2006) на основании рандомизированного клинического исследования с включением 78 пациенток опубликовал выводы о лучших результатах при комбинации адеметионина с УДХК [22]. Интересны результаты более позднего метаанализа исследований с разными вариантами терапии, где показаны уменьшение зуда на фоне терапии УДХК, но недостаточный эффект адеметионина и ряда других вариантов терапии [17, 19]. Это указывает на необходимость дальнейших высококачественных рандомизированных исследований для определения наиболее эффективных методов лечения кожного зуда и предотвращения неблагоприятных перинатальных исходов при ВХБ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВХБ чаще встречается у пациенток старше 30 лет, ассоциирован с исходным ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> и повторной беременностью. У большинства (64 %) пациенток ВХБ диагностировали после 36-й недели беременности. Основной клинический симптом ВХБ — кожный зуд, причем в большинстве (46,7 %) случаев он был выраженным. У всех проанализированных пациенток с верифицированным ВХБ значение общих ЖК составило более 10 ВГН. Установлена взаимосвязь между степенью повышения ЖК и развитием осложнений у новорожденных. Дети от пациенток с ВХБ чаще всего показали при рождении различные варианты дыхательных расстройств ( $p = 0,003$ ). Установлена



следующая взаимосвязь: чем выше уровень ЖК, тем более выражен кожный зуд ( $p = 0,0000000001$ ). Комбинация УДХК и адеметионина показала наибольшую эффективность в купировании клинических проявлений ВХБ.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование проведено в рамках комплексной инициативной темы № АААА-А20-12011390015-0 «Клинико-лабораторные и морфологические особенности болезней органов пищеварения» с 01.11.2020 по 31.12.2023.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Наибольший вклад распределен следующим образом: М.А. Формозова, И.Г. Бакулин — концепция и дизайн исследо-

вания; М.А. Формозова, О.Н. Вельматова — сбор и обработка материалов; М.А. Формозова, М.И. Скалинская — написание текста; Е.В. Сказываева, И.Г. Бакулин, Е.С. Михайлин — редактирование.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** The study was carried out within the interated initiative No. АААА-А20-12011390015-0 “Clinical, laboratory and morphological features of diseases of the digestive organs,” from 11.01.2020 to 12.31.2023.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Author contribution.** All the authors have made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the article as well as read and approved the final version before its publication.

Personal contribution of the authors: М.А. Formozova, I.G. Bakulin — study concept and design; М.А. Formozova, O.N. Velmatova — collection and processing of materials; М.А. Formozova, M.I. Skalinskaya — text writing; E.V. Skazyvaeva, I.G. Bakulin, E.S. Mikhaylin — editing.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Westbrook R.H., Dusheiko G., Williamson C. Pregnancy and liver disease // *J Hepatol*. 2016. Vol. 64, N. 4. P. 933–945. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.030
- Tran T.T., Ahn J., Reau N.S. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy // *Am J Gastroenterol*. 2016. Vol. 111, N. 2. P. 176–194; quiz 196. doi: 10.1038/ajg.2015.430 Erratum in: Corrigendum: ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy // *Am J Gastroenterol*. 2016. Vol. 111, N. 11. P. 1668. doi: 10.1038/ajg.2016.462
- Mikolasevic I., Filipec-Kanizaj T., Jakopcic I., et al. Liver disease during pregnancy: a challenging clinical issue // *Med Sci Monit*. 2018. Vol. 24. P. 4080–4090. doi: 10.12659/MSM.907723
- Клинические рекомендации «Внутрипеченочный холестаз при беременности» 2020 г. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_356828/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_356828/). Дата обращения: 11.02.2024.
- Floreani A., Gervasi M.T. New insights on intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Clin Liver Dis*. 2016. Vol. 20, N. 1. P. 177–189. doi: 10.1016/j.cld.2015.08.010
- Lee N.M., Brady C.W. Liver disease in pregnancy // *World J Gastroenterol*. 2009. Vol. 15, N. 8. P. 897–906. doi: 10.3748/wjg.15.897
- Piechota J., Jelski W. Intrahepatic cholestasis in pregnancy: review of the literature // *J Clin Med*. 2020. Vol. 9, N. 5. P. 1361. doi: 10.3390/jcm9051361
- Gao X.X., Ye M.Y., Liu Y., et al. Prevalence and risk factors of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Chinese population // *Sci Rep*. 2020. Vol. 10, N. 1. P. 16307. doi: 10.1038/s41598-020-73378-5
- Smith D.D., Rood K.M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Clin Obstet Gynecol*. 2020. Vol. 63, N. 1. P. 134–151. doi: 10.1097/GRF.0000000000000495
- Wang M., Chen L., Li J., et al. An omics review and perspective of researches on intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024. Vol. 14. P. 1267195. doi: 10.3389/fendo.2023.1267195
- Бик-Мухаметова Я.И., Захаренкова Т.Н. Анамнестические и биохимические предикторы акушерских и перинатальных осложнений при внутрипеченочном холестазе беременных // *Проблемы здоровья и экологии*. 2022. Т. 19, № 2. С. 48–56. EDN: PCTGUV doi: 10.51523/2708-6011.2022-19-2-06
- Ovadia C., Seed P.T., Sklavounos A., et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses // *Lancet*. 2019. Vol. 393, N. 10174. P. 899–909. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31877-4 Erratum in: *Lancet*. 2019. Vol. 393, N. 10176. P. 1100. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30504-5
- Glantz A., Reilly S.J., Benthin L., et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone disulphates in urine // *Hepatology*. 2008. Vol. 47, N. 2. P. 544–551. doi: 10.1002/hep.21987
- Majsterek M., Wierchowska-Opoka M., Makosz I., et al. Bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Diagnostics (Basel)*. 2022. Vol. 12, N. 11. P. 2746. doi: 10.3390/diagnostics12112746
- Pascual M.J., Serrano M.A., El-Mir M.Y., et al. Relationship between asymptomatic hypercholanemia of pregnancy and progesterone metabolism // *Clin Sci (Lond)*. 2002. Vol. 102, N. 5. P. 587–593.
- Prati D., Taioli E., Zanella A., et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels // *Ann Intern Med*. 2002. Vol. 137, N. 1. P. 1–10. doi: 10.7326/0003-4819-137-1-200207020-00006
- Sahni A., Jogdand S.D. Effects of intrahepatic cholestasis on the foetus during pregnancy // *Cureus*. 2022. Vol. 14, N. 10. P. e30657. doi: 10.7759/cureus.30657
- Zecca E., Costa S., Lauriola V., et al. Bile acid pneumonia: a “new” form of neonatal respiratory distress syndrome? // *Pediatrics*. 2004. Vol. 114, N. 1. P. 269–272. doi: 10.1542/peds.114.1.269
- Granese R., Calagna G., Alibrandi A., et al. Maternal and neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy // *J Clin Med*. 2023. Vol. 12, N. 13. P. 4407. doi: 10.3390/jcm12134407

20. Fleming J., Seed P.T., Smith A., et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a secondary analysis of the PITCHES trial // *BJOG*. 2021. Vol. 128, N. 6. P. 1066–1075. doi: 10.1111/1471-0528.16567

21. Lee R.H., Mara Greenberg, Metz T.D., Pettker C.M. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Replaces Consult #13, April 2011 // *Am J Obstet Gynecol*. 2021. Vol. 224, N. 2. P. B2–B9. doi: 10.1016/j.ajog.2020.11.002

22. Binder T., Salaj P., Zima T., Vitek L. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy // *J Perinat Med*. 2006. Vol. 34, N. 5. P. 383–391. doi: 10.1515/JPM.2006.077

23. Walker K.F., Chappell L.C., Hague W.M., et al. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Cochrane Database Syst Rev*. 2020. Vol. 7, N. 7. P. CD000493. doi: 10.1002/14651858.CD000493.pub3

## REFERENCES

1. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(4):933–945. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.030

2. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(2):176–194; quiz 196. doi: 10.1038/ajg.2015.430 Erratum in: Corrigendum: ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(11):1668. doi: 10.1038/ajg.2016.462

3. Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Jakopcic I, et al. Liver disease during pregnancy: a challenging clinical issue. *Med Sci Monit*. 2018;24:4080–4090. doi: 10.12659/MSM.907723

4. Clinical guidelines “Intrahepatic cholestasis during pregnancy” 2020 [Internet]. Available from: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_356828/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_356828/). Accessed: 11 Feb 2024. (In Russ.)

5. Floreani A, Gervasi MT. New insights on intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Liver Dis*. 2016;20(1):177–189. doi: 10.1016/j.cld.2015.08.010

6. Lee NM, Brady CW. Liver disease in pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2009;15(8):897–906. doi: 10.3748/wjg.15.897

7. Piechota J, Jelski W. Intrahepatic cholestasis in pregnancy: review of the literature. *J Clin Med*. 2020;9(5):1361. doi: 10.3390/jcm9051361

8. Gao XX, Ye MY, Liu Y, et al. Prevalence and risk factors of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a Chinese population. *Sci Rep*. 2020;10(1):16307. doi: 10.1038/s41598-020-73378-5

9. Smith DD, Rood KM. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2020;63(1):134–151. doi: 10.1097/GRF.0000000000000495

10. Wang M, Chen L, Li J, et al. An omics review and perspective of researches on intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;14:1267195. doi: 10.3389/fendo.2023.1267195

11. Bik-Mukhametova Yal, Zakharenkova TN. Anamnestic and biochemical predictors of obstetric and perinatal complications in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Health and Ecology Issues*. 2022;19(2):48–56. EDN: PCTGUV doi: 10.51523/2708-6011.2022-19-2-06

12. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet*. 2019;393(10174):899–909. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31877-4 Erratum in: *Lancet*. 2019;393(10176):1100. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30504-5

13. Glantz A, Reilly SJ, Benthin L, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone disulphates in urine. *Hepatology*. 2008;47(2):544–551. doi: 10.1002/hep.21987

14. Majsterek M, Wierchowska-Opoka M, Makosz I, et al. Bile acids in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(11):2746. doi: 10.3390/diagnostics12112746

15. Pascual MJ, Serrano MA, El-Mir MY, et al. Relationship between asymptomatic hypercholanemia of pregnancy and progesterone metabolism. *Clin Sci (Lond)*. 2002;102(5):587–593.

16. Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med*. 2002;137(1):1–10. doi: 10.7326/0003-4819-137-1-200207020-00006

17. Sahni A, Jogdand SD. Effects of intrahepatic cholestasis on the fetus during pregnancy. *Cureus*. 2022;14(10):e30657. doi: 10.7759/cureus.30657

18. Zecca E, Costa S, Lauriola V, et al. Bile acid pneumonia: a “new” form of neonatal respiratory distress syndrome? *Pediatrics*. 2004;114(1):269–272. doi: 10.1542/peds.114.1.269

19. Granese R, Calagna G, Alibrandi A, et al. Maternal and neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Clin Med*. 2023;12(13):4407. doi: 10.3390/jcm12134407

20. Fleming J., Seed PT, Smith A., et al. Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a secondary analysis of the PITCHES trial. *BJOG*. 2021;128(6):1066–1075. doi: 10.1111/1471-0528.16567

21. Lee RH, Mara Greenberg, Metz TD, Pettker CM. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Replaces Consult #13, April 2011. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(2):B2–B9. doi: 10.1016/j.ajog.2020.11.002

22. Binder T, Salaj P, Zima T, Vitek L. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Perinat Med*. 2006;34(5):383–391. doi: 10.1515/JPM.2006.077

23. Walker KF, Chappell LC, Hague WM, et al. Pharmacological interventions for treating intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7(7):CD000493. doi: 10.1002/14651858.CD000493.pub3

## ОБ АВТОРАХ

**Милена Андреевна Формозова;**  
ORCID: 0009-0003-3350-4424;  
eLibrary SPIN: 3956-2902;  
e-mail: milena.formozova@yandex.ru

## AUTHORS INFO

**Milena A. Formozova, MD;**  
ORCID: 0009-0003-3350-4424;  
eLibrary SPIN: 3956-2902;  
e-mail: milena.formozova@yandex.ru

**Олеся Николаевна Вельматова;**

ORCID: 0009-0003-0383-8028;

eLibrary SPIN: 3312-5897;

e-mail: inovichenko@yandex.ru

**Olesya N. Velmatova, MD;**

ORCID: 0009-0003-0383-8028;

eLibrary SPIN: 3312-5897;

e-mail: inovichenko@yandex.ru

**\* Екатерина Васильевна Сказываева,**

канд. мед. наук, доцент;

адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41;

ORCID: 0000-0002-8563-6870;

eLibrary SPIN: 5882-1152;

e-mail: skazyvaeva@yandex.ru

**\* Ekaterina V. Skazyvaeva,**

MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;

address: 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia;

ORCID: 0000-0002-8563-6870;

eLibrary SPIN: 5882-1152;

e-mail: skazyvaeva@yandex.ru

**Мария Игоревна Скалинская, канд. мед. наук, доцент;**

ORCID: 0000-0003-0769-8176;

eLibrary SPIN: 2596-5555;

e-mail: mskalinskaya@yahoo.com

**Maria I. Skalinskaya, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;**

ORCID: 0000-0003-0769-8176;

eLibrary SPIN: 2596-5555;

e-mail: mskalinskaya@yahoo.com

**Игорь Геннадьевич Бакулин, д-р мед. наук, профессор;**

ORCID: 0000-0002-6151-2021;

eLibrary SPIN: 5283-2032;

e-mail: igbakulin@yandex.ru

**Igor G. Bakulin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;**

ORCID: 0000-0002-6151-2021;

eLibrary SPIN: 5283-2032;

e-mail: igbakulin@yandex.ru

**Евгений Сергеевич Михайлин, д-р мед. наук, доцент;**

ORCID: 0000-0001-5965-3020;

eLibrary SPIN: 8510-7710;

e-mail: mihailin@mail.ru

**Evgeny S. Mikhaylin, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;**

ORCID: 0000-0001-5965-3020;

eLibrary SPIN: 8510-7710;

e-mail: mihailin@mail.ru

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author