

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КРАСНОЯРСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
ПРОФЕССОРА В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**Институт последипломного образования  
Кафедра акушерства и гинекологии ИПО**

**Реферат на тему:**

**Внутрипеченочный холестаз при беременности. Этиология.  
Классификация. Диагностика. Акушерская тактика.**

Выполнил ординатор 1 года обучения  
по специальности акушерство и гинекология  
Байрамова Кенуль Валеховна

Проверил КМН, доцент кафедры  
Маисеенко Дмитрий Александрович

Красноярск 2024

## **Аннотация**

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) — это обратимая форма холестаза, характерная для беременности и проявляющаяся интенсивным кожным зудом, повышением уровня желчных кислот в сыворотке крови и/или ферментов печени, со спонтанным разрешением в послеродовом периоде (как правило, в течение 2–6 нед.) при отсутствии альтернативных причин. В реферате приведены современные данные об этиологии, патогенезе и диагностике ВХБ. Представлен алгоритм ведения беременных пациенток (в т. ч. мониторинга функционального состояния плода), основанный на минимизации рисков перинатальной заболеваемости и смертности. Особое внимание уделено диагностическим критериям холестаза беременных, значимости изменения активности ферментов печени, а также вопросам дифференциальной диагностики основных осложнений беременности, связанных с риском материнской смертности, в т. ч. преэклампсии, острого жирового гепатоза, HELLP-синдрома. Обоснование медикаментозной терапии ВХБ, а также акушерской тактики ведения, в т. ч. сроков и метода родоразрешения, представлено с учетом современных данных отечественной и зарубежной литературы, методических рекомендаций профессиональных медицинских сообществ.

## Оглавление

Титульный лист.....	1
Аннотация.....	2
Оглавление.....	3
Введение.....	4
Эпидемиология.....	5
Этиология и патогенез.....	6
Клиника.....	11
Осложнения	
беременности.....	13
Классификация.....	14
Диагностика.....	14
Дифференциальная диагностика.....	18
Тактика ведения.....	19
Лечение.....	20
Организация оказания медицинской помощи.....	26
Профилактика.....	27
Заключение.....	28
Список использованных источников.....	30

## **Введение**

В организме беременной женщины происходят сложные анатомо- топографические, нейроэндокринные и метаболические сдвиги, приводящие к изменению деятельности всех органов и систем организма. При этом заболевания пищеварительной системы, особенно печени, занимают наибольший удельный вес, являясь самыми распространенными хроническими болезнями у беременных женщин. Особое место среди них занимают хронические заболевания печени, которые у беременных могут быть непосредственно связаны с влиянием беременности и сопутствовать ей. При беременности часто возникают физиологические изменения желчевыводящей системы, обусловленные целым комплексом сложных метаболических и гормональных сдвигов. Однако у части женщин послебеременности эти изменения из разряда физиологических переходят в патологические состояния. Внутрпеченочный холестаз беременных – это обратимое, часто наследственное, холестатическое заболевание печени характерное только для беременности, проявляющееся появлением кожного зуда, повышением уровня общих желчных кислот в крови, манифестирующее в конце второго или в начале третьего триместра беременности и спонтанно прекращающееся через 2-3 недели после родоразрешения. ВХБ относительно редкое (от 1/1000 до 1/10000 родов) состояние, которое, тем не менее, является второй по частоте (после ОВГ) причиной желтухи у беременных, обуславливая до 20-25% случаев ее возникновения.

Во время беременности организм женщины претерпевает значительные изменения. Огромную роль в этом играет единая в анатомо- морфологическом и функциональном отношении фетоплацентарная система.

При этом структура печени существенно не меняется, однако может наблюдаться нарушение ее функций. Эти изменения обусловлены тем, что при беременности резко повышается нагрузка на печень в связи с необходимостью обезвреживания продуктов жизнедеятельности плода. Особое значение в развитии холестаза имеют продолжительность и число беременностей, число родов, длительность периода лактации, течение послеродового периода. Билиарная обструкция и холестаз, связанные с нарушениями секреции желчи, часто наблюдаются у больных с хроническими заболеваниями печени.

Функции печени при нормальной беременности:

- Эритема ладоней
- Сосудистые звездочки
- Повышение активности щелочной фосфатазы в 1,5 раза
- Умеренное повышение уровня холестерина
- Умеренное повышение  $\alpha$ -1 и  $\alpha$ -2 глобулинов.

### **Эпидемиология**

Частота ХГБ у беременных у ряда авторов варьирует от 1:1000 до 1:6000 беременностей. Является второй по частоте причиной желтухи у беременных. Географические различия частоты возникновения этого заболевания, вероятнее всего, обусловлены генетическими особенностями различных этнических групп. По неизвестным причинам вне зависимости от географии заболевание более часто возникает в холодные месяцы года, и наиболее высокая заболеваемость регистрируется в северных регионах РФ. Заболевание может носить семейный характер, манифестируя и рецидивирова во время беременности или при использовании КОК. Распространенность ВХБ варьирует в широких пределах от 0,2 до 27% в зависимости от расово-этнической принадлежности и географического места проживания, являясь второй по частоте причиной желтухи у беременных (после вирусного гепатита). Наиболее часто эта патология встречается на Кавказе (до 27,6%), в Чили и Боливии (15,1%), в скандинавских странах (2,8%). В странах

Европы, Азии, Северной и Южной Америки, Австралии распространенность составляет менее 1%. Были отмечены сезонные колебания в виде увеличения частоты встречаемости ВХБ в Швеции, Финляндии и Чили в зимние месяцы. Это может свидетельствовать о вкладе средовых факторов в развитие заболевания.

### **Этиология и патогенез**

Этиология данного заболевания носит мультифакторный характер и до конца не выяснена. В настоящее время выделяют три основные группы этиологических механизмов: генетические, гормональные, средовые.

Генетические факторы способны объяснить семейные и этнические случаи ВХБ. Гетерогенные мутации гена ABCB4, кодирующего белок множественной лекарственной резистентности 3 (MDR3), были обнаружены в семьях, женщины которых страдали от ВХБ. Частота этих мутаций среди пациенток европейской популяции с ВХБ составила 16%. С развитием данного заболевания связывают мутации и в других генах каналикулярных транспортеров в гепатоцитах.

Отмечена генетически обусловленная повышенная чувствительность гепатоцитов и билиарных канальцев к половым гормонам. Возможны врожденные дефекты синтеза ферментов, ответственных за транспорт компонентов желчи из гепатоцитов в желчные протоки. У беременных с ВХБ чаще, обнаруживают заболевания ЖКТ (неалкогольная жировая болезнь печени, хронический гепатит С, желчнокаменная болезнь) и эндокринной системы.

В настоящее время описаны полиморфизмы 6 генов каналикулярных транспортеров, влияющих на синтез и транспорт желчных кислот, транспорт конъюгированных метаболитов, лекарственной резистентности и т.д. Недавнее исследование с использованием микроматричной технологии у 12 женщин с ВХБ и у 12 здоровых людей из контрольной группы показало, что 20 генов потенциально коррелируют с ВХБ. Среди них активация рецептора гамма-аминомасляной кислоты (GABA<sub>2</sub>) может указывать на ее роль в патогенезе зуда при ВХБ.

Отмечено, что беременные с ВХБ в 93,8% случаев до беременности или во

время нее применяли препараты с потенциальным гепатотоксическим эффектом (антибиотики, гормональные контрацептивы для системного применения). По данным некоторых исследований, обнаружена взаимосвязь развития ВХБ с приемом препаратов прогестерона.

Эстрогены могут играть роль в генезе ВХБ, о чем свидетельствует развитие этого осложнения в основном в третьем триместре, когда концентрация этих гормонов в крови достигает своего пика, большая заболеваемость наблюдается у женщин с многоплодной беременностью. Также ВХБ может быть связан с изменением в метаболизме прогестерона. Образование большого количества сульфатированных метаболитов прогестерона приводит к перегрузке транспортных систем гепатоцита у генетически предрасположенных женщин.

Реализация ВХБ происходит в результате сочетанного действия генетически обусловленных и врожденных дефектов обмена компонентов желчи, экзогенных и эндогенных факторов. К факторам риска развития ВХБ относят ГСД, преэклампсия, дефицит селена, витамина D, многоплодная беременность, возраст женщины старше 35 лет, а также аллергические/атопические реакции. Вероятность повторения ВХБ при последующих беременностях составляет 60–70%. Немаловажным фактором риска является наследственная предрасположенность к развитию данного заболевания. Гиперхолестеринемия может быть связана с генетическими факторами, гормональной терапией (до и во время беременности), гипофункцией коры надпочечников; генерализованный зуд, в свою очередь, связан с отложением желчных кислот в подкожной жировой клетчатке; холестаза объясняется изменением соотношения фосфолипидов и белков в мембранах гепатоцитов с нарушением экскреции желчи и липидов. Развитию желтухи способствует функциональная недостаточность печени из-за перенесенных ранее вирусного гепатита и/или других заболеваний печени. Кроме того, предполагается роль генетически повышенной чувствительности к эстрогенам (эстрогены снижают образование и выделение желчи). Установлено, что при холестазе беременных

уровень конъюгированных эстрогенов в сыворотке повышен, а экскреция их с желчью и мочой снижена.

Причиной развития холестатического гепатоза также может быть использование гепатотоксичных препаратов до и во время беременности.

Основными звеньями патогенеза ВХБ являются: чрезмерное поступление элементов желчи в кровь, снижение количества секретируемой желчи в кишечнике, токсическое воздействие компонентов желчи на гепатоциты и билиарные каналы.

Согласно генетической теории, в патогенезе холестаза беременных играет роль наследование комбинации двух дефектов - нарушение сульфатирования эстрогенов и прогестерона в печени и ухудшение транспорта желчных кислот в каналы. В прогрессирующем семейном холестазе доказана роль дефекта генов ЛБСБ11, кодирующего АТФ-зависимую каналикулярную транслоказу, обеспечивающую транспортировку желчных кислот из гепатоцита, и ЛБСБ4, кодирующего каналикулярную фосфатидилхолинтранслоказу, обеспечивающую внутриклеточный транспорт фосфатидилхолина, что в свою очередь приводит к повышенной чувствительности к эстрогену. При этом установлено, что при холестазе беременных наблюдаются дефекты в генах ЛБСБ4, ЛБСБ11 и мутации гена ЛБСС2. Таким образом, считается, что в основе развития рецидивирующего холестаза беременных лежат генетически обусловленная повышенная чувствительность гепатоцитов и билиарных канальцев к половым гормонам, врождённые дефекты синтеза ферментов, ответственные за транспорт компонентов желчи от гепатоцитов в желчные протоки, врождённый дефект синтеза желчных кислот вследствие дефицита ферментов, приводящий к образованию атипичных желчных кислот, не секретируемых транспортными системами канальцевых мембран. Можно предположить, что нарушение каналикулярных транспортёров вне беременности не вызывает никаких проблем, но при увеличении нагрузки на белок-переносчик приводит к клиническим симптомам холестаза, так как протеин

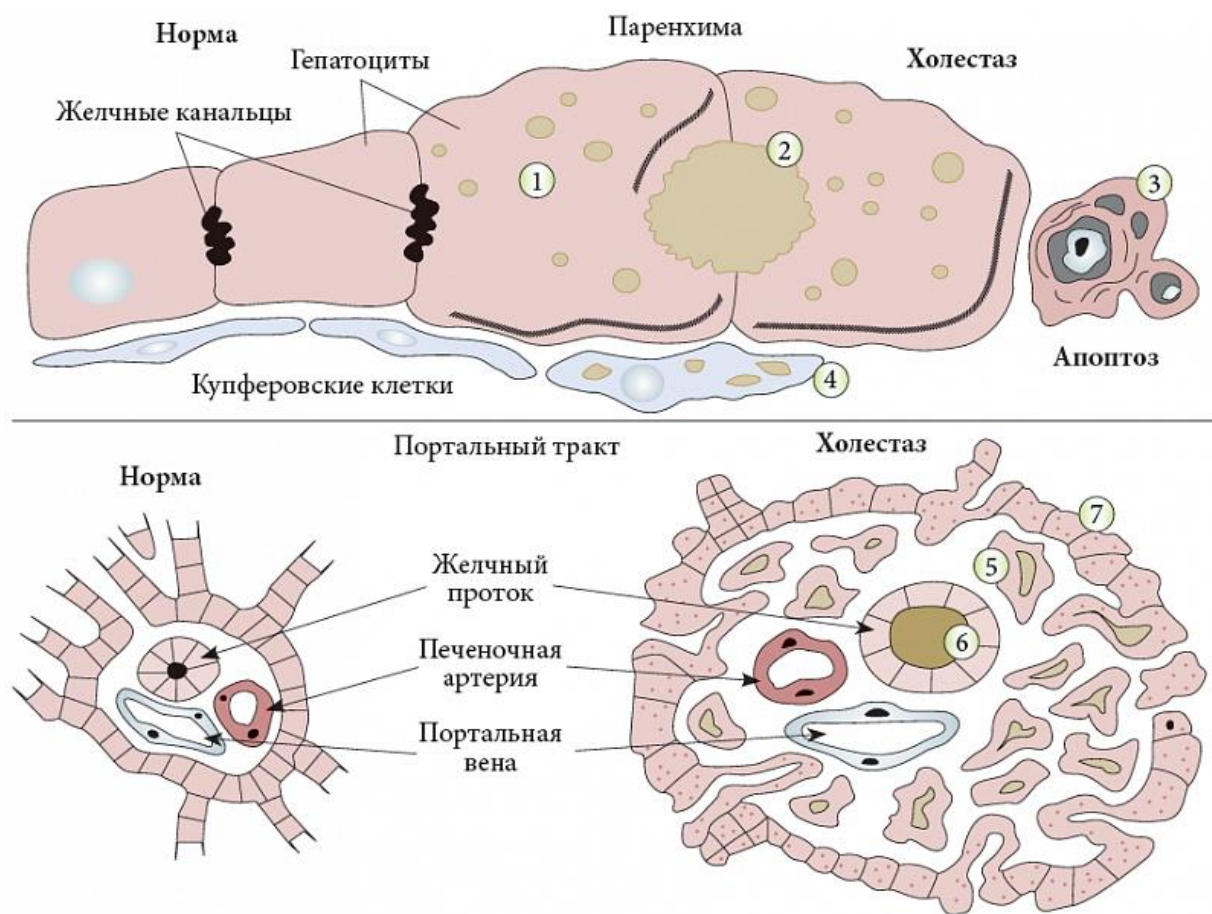


не справляется транспортировать половые гормоны, уровень которых значительно увеличивается во время беременности. Замечено, что холестаза беременных чаще болеют женщины, у которых матери, бабушки или сёстры перенесли это заболевание. Имеется ряд других факторов, которые способствуют развитию холестаза беременных: избыточная масса тела, сопутствующий сахарный диабет, метаболический синдром, применение андрогенов, циклоспорина А, нитрофурантоина, эритромицина, сезонные факторы (заболевание чаще встречается зимой и в начале весны), наличие инфекционных заболеваний печени, почек и мочевыделительных путей. Неоднократно отмечалось, что у женщин, болеющих холестаза беременных выявлялась нехватка селена и сниженная активность глутатионпероксидазы, что усугубляет повреждающее действие избытка эстрогенов на печень. В литературе имеются данные, указывающие, что внутрипечёночный холестаз беременных зависит и от географических особенностей. В некоторых странах эта патология является достаточно редкой, но в некоторых довольно распространена: наблюдается у 14% беременных. Это подтверждает генетическую теорию патогенеза холестаза. В скандинавских и прибалтийских странах внутрипечёночный холестаз беременных встречается у 2% беременных, тогда как в других странах Европы и Северной Америки заболеваемость составляет менее 1%. Низкая частота встречаемости холестаза беременных может отражать недооценку данной проблемы. Явной зависимости этой патологии от возраста не наблюдалось, но предположительно, она чаще возникает у женщин в возрасте старше 35-ти лет. При этом некоторые авторы считают холестаз беременных многофакторным заболеванием.

### **Патогенез осложнений гестации**

У беременных с ХГБ обнаружены изменения синтеза стероидов плода. В частности, снижена способность печени плода к 16- $\alpha$ -гидроксилированию ДГЭАС с образованием неактивного метаболита - эстриола. В результате количество ДГЭАС увеличивается, переходит в плаценту и там метаболизируется по

альтернативному патологическому пути с образованием активного гормона эстрадиола. При ХГБ нарушается активность 16- $\alpha$ -гидроксилазы, повышается уровень эстрадиола и, в результате увеличивается вероятность преждевременных родов. Также отмечается увеличение случаев послеродового кровотечения. Причина в том, что синтез печенью факторов коагуляции II, VII, IX, X возможен только при достаточном содержании в тканях витамина К. Адекватная абсорбция витамина К из кишечника зависит от секреции достаточного количества желчных кислот. Дефицит витамина К может развиваться при тяжелом или длительном холестазае, может усугубляться назначением холестирамина, который, независимо от холестаза, вызывает недостаточность витамина К. ХГБ может прогрессировать и проявляться существенным отклонением показателей функционирования печени от нормальных величин. Это может свидетельствовать о риске смертельного исхода для плода, необходимости неотложного родоразрешения. Прогноз при ХГБ характеризуется высокой ПС. Частота перинатальных потерь при ХГБ в среднем составляет 4,7%. Отмечено также возрастание частоты гипоксии, недоношенности, задержки развития плода до 35% числа всех родов.



- 1 – поврежденный гепатоцит; 2 – поврежденный желчный каналец; 3 – некроз гепатоцита;  
 4 – пространство Диссе с нормальными и поврежденными купферовскими клетками;  
 5 – апоптоз гепатоцитов; 6 – поврежденный желчный проток;  
 7 – холестатическая печеночная долька.

## Клиника

Основным клиническим проявлением ВХБ является кожный зуд, который появляется, как правило, в III триместре (реже 25% случаев — во II и в 10% случаев — в I триместрах беременности), нарастает к концу беременности и исчезает в первые двое суток после родов. Кожный зуд предшествует появлению неинтенсивной желтухи (до 5-6 кратного повышения уровня билирубина), которая развивается лишь у 10-20% больных и сопровождается потемнением мочи, посветлением кала. Зуд локализуется преимущественно на стопах и ладонях. Затем он приобретает генерализованный характер. По интенсивности он может быть от легкого до мучительного, нестерпимого. Чаще усиливается в ночное время, приводит к бессоннице, повышенной утомляемости, эмоциональным

расстройствам. Может наблюдаться также диарея и стеаторея. При этом сохраняется относительно хорошее самочувствие больных.

При объективном осмотре выявляются экскориации, желтушность склер и кожного покрова. Энцефалопатия или другие стигмы печеночной недостаточности, как и гепатоспленомегалия, не характерны для ВХБ и требуют дополнительного обследования для исключения других заболеваний печени. Желтуху относят к непостоянным симптомам ВХБ. Она наблюдается в 10–15% случаев за счет конъюгированного билирубина. Выраженная желтуха требует исключения вирусного гепатита. Центральным проявлением этой патологии является кожный зуд, наиболее вороженный на ладонях и стопах и чаще всего проявляющийся ночью, при этом он может стать настолько сильным, что вызывает бессонницу, психические расстройства. Природу кожного зуда обычно объясняют раздражением нервных окончаний дермы и эпидермиса желчными кислотами, хотя прямая корреляция между выраженностью зуда и уровнем желчных кислот не отмечена. В последнее время пруритогеном считаются эндогенные опиаты, которые при холестазах в избыточном количестве синтезируются в печени, проникают через гематоэнцефалический барьер и раздражают опиатные рецепторы центральной нервной системы, хотя вопрос о вовлечении периферических опиатных рецепторов остаётся нерешённым. У 10-15% беременных женщин появляется желтуха, возникающая сразу, либо после прекращения секреции билирубина и накопления его в тканях. Может наблюдаться стеаторея, которая обусловлена недостаточным содержанием солей желчных кислот в просвете кишки, необходимых для всасывания жиров и жирорастворимых витаминов А, Д, К, Е. Недостаток витамина К предположительно может увеличить риск кровотечения. При длительно существующем заболевании может возникнуть дефицит витамина В (оссалгии, проксимальная миопатия, остеопороз, иногда остеомаляция), витамина Е (мышечная слабость, мозжечковая атаксия), витамина А («куриная слепота», гиперкератоз кожи, ксерофтальмия, кератомалиция). При внутриспечёночном

холестаза беременных может отмечаться значительное уменьшение массы тела.

### **Осложнения беременности**

К основным осложнениям относят преждевременные роды, гипоксию плода и внутриутробную гибель плода, а также респираторный дистресс-синдром новорожденных. Плацентарная недостаточность нехарактерна для этого заболевания. На долю ВХБ, как причины преждевременных родов, приходится 1,2%. Повышенное количество желчных кислот в крови беременной с ВХБ может стимулировать выделение простагландинов, повышать чувствительность миометрия к окситоцину и его контрактильность, что в 12 – 44% случаев вызывает преждевременные роды.

Желчные кислоты - наиболее чувствительный индикатор ВХБ, в частности, повышение соотношения холиевой/ хенодезоксихолиевой кислоты. Сывороточный уровень желчных кислот обладает важной прогностической ценностью. Риск осложнений при ВХБ статистически увеличивается при уровне общих желчных кислот  $\geq 40$  мкмоль/л и раннем (до 33 недель) развитии заболевания. По данным разных исследований, в группе пациенток с уровнем общих желчных кислот  $\geq 100$  мкмоль/л внутриутробная гибель плода встречалась в 10-15% случаев и чаще всего - после 37 недель.

ВХБ может оказывать неблагоприятное влияние на состояние плода, приводя к развитию гипоксии, низкой массе тела при рождении, патологии печени, респираторного дистресс-синдрома в 10 – 44% случаев.

Увеличение уровня желчных кислот может наблюдаться в околоплодных водах, крови и меконии плода и новорожденного.

При ВХБ частота перинатальных потерь в среднем составляет 4,7%. Риск антенатальной смерти плода при рецидивирующем холестаза в 4 раза выше, чем при физиологической беременности. ВХБ при беременности двойней имеет более тяжелое течение, чем при одноплодной беременности.

Частота послеродовых кровотечений при ВХБ не превышает таковую при

физиологической беременности, однако при тяжелом течении ВХБ она достигает 20%, что связано с дефицитом витамина К. Также отмечено повышение гнойно-септических осложнений, в первую очередь – инфекций почек и мочевыводящих путей.

Прогноз для матери благоприятный. ВХБ, даже при рецидивах во время последующих беременностей, не оставляет каких-либо изменений со стороны печени матери. Наиболее неблагоприятный прогноз течения ВХБ отмечают при выраженном желтушном и цитолитическом синдромах, при раннем (25–27 недель) развитии заболевания.

### **Классификация**

Гастроэнтерологи совместно с гинекологами выработали классификацию внутрипеченочного холестаза, на основании интенсивности симптомов и характера лабораторных показателей:

- 1 степень. Легкая, интенсивность признаков минимальна, преобладают кожные проявления (зуд, жжение). Лабораторные показатели изменены минимально, процесс выявляется только при тщательной диагностике. Изменения со стороны пищеварительной системы отсутствуют. Противопоказаний для продолжения гестации нет.

- 2 степень. Средняя тяжесть. Интенсивность симптомов средняя, выражены проявления со стороны дермального слоя и внутренних органов. Процесс выявляется при поверхностном исследовании, по данным инструментальной диагностики определяются специфические признаки. Возможно развитие плацентарной недостаточности и замирания плода.

- 3 степень. Гестация находится под угрозой. Есть риск спонтанной приостановки и гибели ребенка. На ранних этапах рекомендуется прервать беременность досрочно.

### **Диагностика**

Критерии установления диагноза:

- кожный зуд;
- повышение уровня общих желчных кислот  $\geq 10$  мкмоль/л;
- спонтанное прекращение заболевания через 2-3 недели после родов.

Повышение уровня общих желчных кислот  $\geq 10$  мкмоль/л является критерием диагностики ВХБ. Трансаминазы (АСТ, АЛТ) повышаются в 80%. Сывороточные трансаминазы могут достигать значений более 1000 Ед/л. Повышение уровня билирубина, которое встречается у 10-20% беременных, может указывать на тяжелые формы заболевания. Уровень ГТП остается в пределах нормы или незначительно повышается.

Рекомендовано производить осмотр на наличие/отсутствие эскориаций, желтушности склер и кожного покрова беременным с жалобами на кожный зуд и при лабораторных признаках ВХБ.

Также рекомендован ежедневный самоподсчет количества и характера шевелений плода в целях контроля состояния плода. Самоподсчет шевелений плода является доступным, экономически выгодным важным методом контроля пациенткой за состоянием плода, который в ряде случаев предотвращает антенатальную гибель плода. Данный метод рекомендован всем беременным, однако учитывая более высокий риск антенатальной гибели плода у пациенток с ВХБ следует уделить этому особое внимание.

В целях диф.диагностики рекомендовано УЗИ органов брюшной полости. В спорных случаях диагностический ряд можно дополнить проведением МРТ/КТ органов брюшной полости.

Дополнительно необходимы консультации таких специалистов как дерматовенеролог(с целью исключения кожных заболеваний, которые могут проявляться зудом кожного покрова) и гастроэнтеролог,или врача-терапевта (при персистенции симптомов ВХБ спустя 6-8 недель после родов следует думать о других хронических болезнях печени – первичном билиарном холангите, первичном склерозирующем холангите, дефиците АВСВ4 или хроническом

гепатите С, при которых кожный зуд может появиться в последние недели беременности. Показаниями к дополнительному обследованию и проведению дифференциальной диагностики являются: повышение активности aminотрансфераз (АЛТ, АСТ), концентрации билирубина более чем в 2–3 раза, подозрение на сахарный диабет, наличие дерматита, чесотки, экземы и других дерматологических заболеваний).

Позднюю диагностику обострений и осложнений болезней органов пищеварения при беременности связывают с рядом причин. К ним, в частности, относятся недооценка имеющихся хронических заболеваний пищеварительной системы у беременных и пренебрежение к проведению профилактических мероприятий, направленных на предупреждение их обострений. Немалое значение имеет своеобразие клинического течения данных заболеваний у беременных. В целом ряде случаев наблюдается малосимптомное течение, что создает видимость благополучия, в других случаях болезни скрываются под «маской» раннего токсикоза беременных. Определенное значение имеет тот факт, что у беременных с целью диагностики могут быть применены не все методы инструментального исследования. Если обобщить, то беременным при подозрении на ВХБ:

-Рекомендовано проведение ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости беременным с аномальными биохимическими тестами в целях исключения подпеченочной желтухи различной этиологии.

-При необходимости уточнения диагноза или при спорной картине, полученной при УЗИ, рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости. Проведение МРТ без введения контраста возможно во втором и в третьем триместрах беременности. КТ оказывает тератогенное действие и ассоциирована с развитием злокачественных гематологических заболеваний в детском возрасте, но может быть проведена с использованием минимального протокола облучения (2-5 рад). Эндоскопическая диагностика с биопсией или пункционная биопсия



проводятся в крайних случаях, когда другие методы не дают исчерпывающих данных. Это наименее безопасные методы, так как требуют внутрисполостного вмешательства, но самые точные

-Рекомендован контроль состояния плода с помощью методов функциональной диагностики: ультразвуковая доплерография маточно-плацентарного кровотока (с 24 недель) и/или кардиотокографии плода (КТГ) (с 30 недель) минимум 2 раза в неделю.

Из лабораторных признаков холестаза при биохимическом исследовании крови отмечается повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) за счет печеночной ее фракции и гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ). Уровень желчных кислот остается в норме либо повышается. Повышение уровня билирубина может оставаться в пределах нормы. Активность АсАТ и АлАТ может быть как очень высокой, так и не выходить за пределы нормы. Клинически значимы симптомы, связанные с недостаточностью желчи в просвете кишечника и нарушением всасывания жиров – стеаторея, похудание, дефицит жирорастворимых витаминов. Дефицит витамина Д является одним из звеньев печеночной остеодистрофии (чаще при длительном и выраженном холестазе). Поражение костей в виде остеопороза и, реже, остеомаляция могут быть очень тяжелыми. Важное значение придается дефициту витамина «К», необходимого для синтеза в печени факторов свертывания. Менее известны проявления гиповитаминоза «Е». Среди инструментальных методов, применяют УЗИ желчного пузыря натощак. Специфические изменения отсутствуют или минимальны, определяются присутствием конкрементов разных размеров или билиарного сладжа (эхогенной взвеси). Оба состояния требуют устранения. Во время беременности или после нее — решают врачи, исходя из тяжести состояния. Ухудшение самочувствия, явления острого живота — показания для немедленного хирургического вмешательства, независимо от положения. Необходимо провести дифференциальную диагностику между внутриспеченочного холестаза беременных от жировой печени и

гемолитического синдрома HELLP, так как ведение беременной будет отличаться.

### **Дифференциальная диагностика**

Дифференциальный диагноз ВХБ необходимо проводить с кожными болезнями, в т. ч. экземой, атопическим дерматитом, пиодермией, фолликулитом и др.; осложнениями беременности: преэклампсией, HELLP-синдромом H (hemolysis) — внутрисосудистый гемолиз, EL (elevated liver enzymes) — повышение печеночных ферментов, LP (low platelet count) — снижение уровня тромбоцитов], острой жировой дистрофией печени; желчнокаменной болезнью; гепатитами А, В, С; инфекционным мононуклеозом (вирус Эпштейна — Барр) и цитомегаловирусной инфекцией; первичным билиарным циррозом (антимитохондриальные антитела, антитела к гладкомышечным волокнам). Отдельного рассмотрения заслуживают случаи лекарственного холестаза, встречающиеся с частотой от 1 случая на 10 000 до 1 случая на 100 000 пациентов, принимающих лекарства в терапевтических дозах. Лекарственные поражения печени (ЛПП) могут быть обусловлены ингибированием экспрессии и/или функции гепатобилиарных транспортеров, приводящим к нарушению секреции желчи на гепатоцеллюлярном уровне, либо индукцией воспаления по типу идиосинкразии или гиперчувствительности на холангиоцеллюлярном уровне. Индивидуальная чувствительность к развитию холестаза под действием различных лекарственных препаратов может быть обусловлена генетически детерминированной экспрессией гепатобилиарных транспортеров и ферментов, участвующих в реакциях биотрансформации. ЛПП принято подразделять в зависимости от уровня повышения основных печеночных проб на гепатоцеллюлярные, холестатические и смешанные. Если уровень АЛТ повышен более чем в 5 раз от верхней границы нормы и индекс R (отношение АЛТ к щелочной фосфатазе (ЩФ))  $\geq 5$ , то следует предполагать гепатоцеллюлярное поражение печени. Повышение уровня ЩФ более чем в 2 раза и индекс  $R \leq 2$  свидетельствуют о холестатическом поражении печени. Доля холестатических поражений печени среди всех лекарственных гепатопатий

составляет около 30%. Как правило, холестатические ЛПП протекают легче, чем гепатоцеллюлярные, но разрешаются значительно медленнее. При смешанном ЛПП отмечается одновременное повышение уровней АЛТ и ЩФ более чем в 2 раза от верхней границы нормы, а индекса R — от 2 до 5. При диагностированном ЛПП рекомендуется прекращение приема препарата и тщательное наблюдение за клинической симптоматикой и биохимическими показателями (Ш/С2). Применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и кортикостероидов при ЛПП часто бывает эффективно, однако доказательная база в виде контролируемых исследований отсутствует.

### **Тактика ведения**

Необходимо своевременно госпитализировать беременную в стационар для лечения, выбора срока и метода родоразрешения. Госпитализация должна производиться в стационары 3 уровня при раннем развитии ВХБ (до 34 недель), в более поздние сроки возможна госпитализация в стационары 2 уровня.

В стационаре будет проводиться контроль клинико-лабораторных показателей беременной, медикаментозная терапия, контроль состояния плода (КТГ, доплерометрия кровотоков). В случае развития холестаза беременной при сроке гестации 24 – 33+6 нед, необходимо провести нейропротекторную терапию и профилактику РДС плода.

В случае тяжелого течения ВХБ с нарастанием интенсивности зуда, желтухи и содержания желчных кислот, при нарушении состояния плода и неэффективности терапии показано досрочное родоразрешение, как правило, путем операции кесарево сечение.

При положительном эффекте от проводимой терапии (уменьшение интенсивности и купирование кожного зуда, снижение или отсутствие прироста уровня желчных кислот) родоразрешение рекомендовано в 37-38 недель беременности. Роды через естественные пути не противопоказаны. Преиндукция и индукция родов проводится по принятым протоколам. В родах показан

непрерывный КТГ мониторинг плода.

### **Лечение**

Основная цель лечения - улучшение самочувствия матери, уменьшение кожного зуда и снижение уровня желчных кислот в сыворотке крови, которые оказывают патологическое воздействие на организм плода. Лечение нужно начинать с устранения основной патологии, вызвавшей холестаза, затем нормализовать питание: включить в рацион дополнительное количество овощей, фруктов, ягод и соков, способствующих желчеотделению. Важное место в лечебном питании должны занять белоксодержащие продукты, обладающие липотропным действием, - овсяная каша, творог, треска и др. Снижение поступления желчных кислот в проксимальный отдел кишки приводит к нарушению растворения и мальабсорбции триглицеридов с длинной цепью и жирорастворимых витаминов. В таких случаях показано назначение жирорастворимых витаминов, способствующих поддержанию желчеотделения и препятствующих сгущению желчи. Устранение зуда - важное звено комплексной терапевтической программы.

### Немедикаментозное лечение

При холестаза назначают диету с ограничением жареного (стол № 5), желчегонные препараты, в том числе растительного происхождения, средства, содержащие незаменимые жирные кислоты.

Диета позволяет избежать перегрузок пищеварительной системы и бережно поддерживать печень. Рацион беременной женщины обязательно должен быть насыщен белковыми продуктами питания (говядина, курица), жирорастворимыми витаминами, цельными злаками, зеленью, овощами. Пищу рекомендуется готовить на пару или же употреблять продукты в вареном или запеченном виде. Требуется ограничить присутствие в повседневном меню легкоусвояемых углеводов, острой, жареной пищи, различных копченостей.

Суть стола № 5 заключается в ограничении жиров, нормальном количестве

белков и углеводов. Блюда можно варить, запекать, тушить, но не в коем случае не жарить.

### Медикаментозное лечение

Лечение направлено на купирование симптомов у матери и снижение частоты развития перинатальных осложнений для плода с использованием препаратов урсодезоксихолевой кислоты. УДКХ относится к препаратам желчных кислот, назначается в дозе 10–15 мг/кг. Суточную дозу препарата можно принимать два раза в день или однократно на ночь. Терапия обычно продолжается до родоразрешения или до разрешения холестаза в послеродовом периоде. УДКХ приводит к уменьшению кожного зуда и улучшению лабораторных показателей у матери в течение нескольких дней.

В случае неэффективности УДКХ, к терапии добавляется Адеметионин в дозе 400-800 мг/сутки (адеметионин относится к препаратам для лечения нарушений обмена веществ. SAM расщепляет жиры и способствует выведению их из печени, принимает участие в синтезе биологически активных веществ и фосфолипидов, обладает регенерирующими и детоксикационными свойствами, как следует из аннотации к препарату. К концу 1-й недели использования проявляет также выраженное антидепрессивное действие. Биодоступность SAM при пероральном применении низкая, поэтому рекомендовано его парентеральное введение в виде внутривенных инфузий. Длительность терапии определяется индивидуально врачом акушером-гинекологом и врачом-гастроэнтерологом (или врачом-терапевтом) под динамическим клинико-лабораторным контролем).

Иногда для лечения холестаза беременных использовали дексаметазон, который подавляет синтез эстрогенов плаценты за счет снижения секреции из надпочечников плода их предшественника - дегидроэпиандростерон-сульфата. В ряде случаев наблюдалась нормализация биохимических показателей крови, исчезновение клинических симптомов холестаза, но возникали вопросы по поводу безопасности этого препарата. Он проникает через плаценту и в высоких дозах

вызывает снижение массы тела плода при рождении, способствует ненормальному развитию нейронов головного мозга плода.

Положительный терапевтический эффект в лечении холестаза беременных даёт применение дискретного плазмафереза в сочетании с гидроксипропилированным крахмалом, что позволяет достоверно снизить уровни молекул средней массы - интегрального показателя эндотоксикоза, содержание основных биохимических маркеров холестаза: холестерина, конъюгированного билирубина, аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, что способствует быстрой регрессии клинических проявлений, уменьшения медикаментозной нагрузки на 25%.

Детоксикационная терапия. В случае стремительного нарастания лабораторных показателей (прежде всего, обнаружении высокой холемии), а также при генерализованном зуде в схему лечения включается плазмаферез или гемосорбция, которые позволяют произвести очищение крови и удалить из организма беременной женщины вещества, вызывающие зуд кожных покровов. Также показан прием энтеросорбентов.

При любой форме холестаза беременных рекомендуется использование антиоксидантов, к числу которых относятся витамины Е и С. Также могут быть назначены антигистаминные лекарственные препараты, способствующие смягчению зуда.

Длительность терапии определяется индивидуально врачом акушером гинекологом и врачом-гастроэнтерологом (или врачом-терапевтом) под динамическим клинико-лабораторным контролем.

Иное лечение:

-Эфферентные методы терапии (экстракорпоральная детоксикация - плазмаферез) ВХБ могут быть применены у беременных с ВХБ в следующих ситуациях: выраженная клиническая картина ВХБ, отсутствие стойкого клинического эффекта от традиционных медикаментозных методов терапии;

значительное повышение уровня печеночных ферментов: АЛТ, АСТ, ЩФ; желчных кислот, холестерина, билирубина, нарушения в системе гемостаза, проявляющиеся в активации внутрисосудистого свертывания.

-В случае раннего развития ВХБ рекомендовано проведение профилактики РДС плода в сроках 26 - 34 недели беременности.

-Досрочное родоразрешение (до 37 недель) рекомендовано в случае тяжелого течения ВХБ с нарастанием интенсивности зуда, желтухи и содержания желчных кислот, при нарушении состояния плода и неэффективности терапии.

-При положительном эффекте от проводимой терапии (уменьшение интенсивности и купирование кожного зуда, снижение или отсутствие прироста уровня желчных кислот) родоразрешение рекомендовано в 37-38 недель беременности.

-Преиндукция и индукция родов с применением препаратов группы модуляторов прогестероновых рецепторов и простагландинов не противопоказаны, проводятся в соответствии с принятыми протоколами.

-В родах рекомендован непрерывный интранатальный мониторинг для динамического наблюдения за состоянием плода.

### **Лечение осложнений в родах и послеродовом периоде**

В родах рекомендуют применение антиоксидантов (инфузия 5% глюкозы с аскорбиновой кислотой 5,0 мл, унитиолом 5,0 мл). В послеродовом периоде - этамзилат 4-6 мл внутривенно, менадиона натрия бисульфит (викасол) 3 мл внутривенно. В послеродовом периоде необходимо также продолжать прием гепатопротекторов, холеретиков в течение 7-14 дней после родоразрешения при наиболее тяжелых формах ХГБ.

### **Последствия холестаза беременных**

Несмотря на повсеместный рост заболеваний гепатобилиарной системы, в том числе у женщин фертильного возраста, сведения о влиянии данной патологии, особенно с явлениями экстрапеченочной механической желтухи, на течение

беременности, рост и развитие потомства, становление у него органов и систем, единичны. Ряд авторов в ходе наблюдений сделали заключение, что холестаза беременных неблагоприятно влияет на плод: возможно развитие дистресс-синдрома, чаще делают кесарево сечение, во время 10 родов в околоплодной жидкости обнаруживается меконий, что объясняет развитие асфиксии новорожденных. Имеются сведения, что около 50% больных с идиопатическим холестазом беременных имели повторную беременность, у 25% женщин было по две-три беременности ранее, которые закончились либо родами мертвого плода, либо спонтанными выкидышами на ранних сроках, либо имелись признаки внутриутробной гипоксии и гипотрофии у новорожденных, умерших на первом месяце жизни. Преждевременные роды можно объяснить накоплением желчных кислот в печени эмбриона, что усиливает выделение простагландинов и в связи с этим повышает чувствительность миометрия к окситоцину и сократительность матки. У 1-10% беременных с холестазом возможна антенатальная гибель плода. При отсутствии лечения плод гибнет примерно в 10% случаев, при проведении адекватной терапии – в 0-2%. При длительном холестазе возможно присоединение бактериальной инфекции желчевыводящих путей, которая может привести к гематогенному инфицированию децидуальной оболочки, плаценты, амниона, амниотической жидкости и внутриутробному инфицированию плода. Все вышеуказанные факторы могут обуславливать развитие фетоплацентарной недостаточности. Последняя, в свою очередь, вызывает хроническую гипоксию, задержку роста и питания, внутриутробное инфицирование плода, то есть фетальный дистресс-синдром. Частота преждевременных родов при внутрипеченочном холестазе беременных (ВПХБ) возрастает до 11-13%, повышается также и частота кровотечений в 3-м триместре беременности и раннем послеродовом периоде. ВПХБ является фактором риска перинатальной заболеваемости и смертности плода и новорожденного. Установлено, что внутрипеченочный холестаза беременных, сопровождающийся нарушением



функций естественных систем детоксикации, гиперкоагуляцией, нарушением микроциркуляции, неблагоприятно сказывается на состоянии плода, что проявляется в виде хронической гипоксии, плацентарной недостаточности и гипотрофии. Это приводит к нарушениям течения раннего неонатального периода. Что касается развития осложнений в более поздние сроки в условиях данной патологии, то некоторые авторы отмечают зависимость между наличием в родословной матери заболеваний желчных путей и печени и состоянием здоровья ребенка. Дети, рожденные женщинами с хроническими заболеваниями печени и желчевыводящих путей, многие из которых сопровождаются явлениями механической желтухи, относятся к группе часто болеющих с различными иммунными нарушениями и должны находиться под пристальным диспансерным наблюдением участкового педиатра. У этих детей наблюдаются различные заболевания органов дыхания и желудочно-кишечного тракта. Таким детям присущ ряд симптомов, которые можно объединить в определенный симптомокомплекс – психоневрологические расстройства в виде отставания в умственном развитии, снижения слуха, отставания в физическом развитии – сниженные показатели массы тела и темпов роста. Степень этих поражений зависит от сроков возникновения, тяжести и продолжительности заболевания у матери. Кроме того, хронические заболевания печени матери обуславливают рождение детей с нарушениями иммунитета и депрессией фагоцитарной активности мононуклеарных фагоцитов. Воздействие холестаза матери на развитие органов у потомств, в том числе печени, а также в зависимости от того, в какие сроки беременности данное состояние возникает, практически не изучено, несмотря на важность затронутого вопроса. К настоящему времени данные факты привели к созданию отдельного направления исследований – 11 женской гепатологии. Предполагают наличие тканеспецифических связей между организмом матери и плода, которые возникают вследствие компенсаторно-приспособительных и дистрофических изменений в тканях печени при увеличении на нее нагрузки во время беременности. В

клинической практике отмечено, что холемическая и печеночная интоксикация оказывают сильное угнетающее действие на центральную нервную систему. Депрессивное влияние на ЦНС холестаза, а также и другие проявления холемии (гипотония, брадикардия, кожный зуд), связывают с действием на структуры головного мозга в основном повышенного содержания желчных кислот.

Прогноз для матери и плода при ВХБ:

Прогноз для матери благоприятный.

- Могут развиваться послеродовые кровотечения в связи с дефицитом витамина К
- Более высокий риск холелитиаза в дальнейшей жизни
- Более высокий риск лекарственного холестаза

Осложнения со стороны плода:

- Хроническая плацентарная недостаточность
- Преждевременные роды
- Нарушения сердечного ритма
- Окрашивание околоплодных вод меконием
- Дистресс плода
- Перинатальная гибель плода.

### **Организация оказания медицинской помощи**

Необходимо своевременно на амбулаторном этапе решить вопрос о госпитализации беременной в стационар для лечения, выбора срока и метода родоразрешения. Госпитализация должна производиться в стационары 3 уровня при раннем развитии ВХБ (до 34 недель), в более поздние сроки возможна госпитализация в стационары 2 уровня.

Досрочное родоразрешение (до 37 нед) показано в случае тяжелого течения ХГБ с нарастанием интенсивности зуда, желтухи и содержания желчных кислот при нарушении жизнедеятельности плода. При положительном эффекте от проводимой терапии родоразрешение показано в 38 нед. Предпочтительно родоразрешение

через естественные родовые пути. КС - по акушерским показаниям.

Показания для госпитализации:

- Появление кожного зуда и биохимических маркеров холестаза.
- Нарастание кожного зуда при нормальных биохимических показателях.
- Первые проявления ХГБ у беременных из группы риска по развитию данной патологии.
- Наличие симптомов холестаза и угрозы прерывания беременности.
- Наличие симптомов холестаза, признаков плацентарной недостаточности и/или ЗРП.
- Для проведения эфферентной терапии.

### **Профилактика**

Пациенткам, перенесшим ВХБ, рекомендована минимизация приема лекарственных препаратов, гормональных контрацептивов для системного применения, гормонов (из группы половых гормонов и модуляторов половой системы, в первую очередь эстрогены и прогестагены) с целью снижения лекарственной нагрузки, с учетом преимущественного пути их метаболизма через печеночный барьер.

При легком и среднетяжелом течении холестаза беременных исход беременности, как правило, благоприятный – роды наступают в физиологически положенный срок. Вероятность неблагоприятного прогноза характерна для тяжелого варианта заболевания. При выраженном холестазе в таком случае может быть показано проведение досрочного родоразрешения посредством кесарева сечения или стимуляции естественных родов.

Однако во всех случаях многое зависит от самой беременной, от своевременности обращения к врачу, диагностировании патологического процесса и проведения необходимых лечебных мероприятий.

С целью предупреждения развития холестаза пациенткам, относящим к группе повышенного риска (прежде всего имеющим наследственную отягощенность, ранее переносившим данную патологию в период предыдущих беременностей, а также вынашивающим несколько плодов) необходима ранняя постановка на учет по беременности, прохождение всех предусмотренных анализов и обследований, плановая консультация врача-гастроэнтеролога, скрининговое исследование крови на печеночные ферменты и желчные кислоты.

При приеме оральных контрацептивов планировать беременность рекомендуется как минимум по прошествии трех месяцев с момента завершения их использования. В период вынашивания ребенка необходимо соблюдать принципы правильного питания, а также принимать витаминно-минеральные комплексы.

### **Заключение**

Ввиду прогрессивного увеличения возраста беременных и сопутствующей экстрагенитальной патологии вопросы своевременной диагностики нарушений функции печени и желчевыводящих путей и рациональной акушерской тактики являются актуальными и требуют дифференцированного подхода. Некоторые осложнения беременности, в т. ч. преэклампсия, HELLP-синдром, нередко имеют неспецифические симптомы печеночной дисфункции. Таким образом, знание алгоритмов дифференциальной диагностики и акушерской тактики позволяет достоверно уменьшить риски материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

В целом, хочется сказать, что прогноз при холестатическом гепатозе беременных всё же благоприятный. Данная патология полностью исчезает после родов, однако, риск возможных осложнений в виде преждевременных родов и кровотечений врач должен помнить, когда поступает такая женщина или такую пациентку необходимо наблюдать или лечить и дальше вести ее в течение всей беременности и родов. В заключение, мне хотелось бы сказать, что развитие любого патологического состояния в печени у беременных женщин всегда происходит не

стандартно, не по акушерским канонам, иногда не по инфекционным канонам, дифференциальная диагностика всегда происходит в какие-то сжатые сроки. При этом, мне хотелось бы обратить внимание, что не всегда в этой ситуации необходим перевод таких пациенток из одного учреждения в другое, потому что любой перевод таких пациенток только ухудшает ситуацию. А вот решительных действий и усилий больше требует именно не инфекционные заболевания печени, особенно болезни печени в третьем триместре беременности.

## **Список использованных источников**

1. Клинические рекомендации «Внутрипеченочный холестаз при беременности», 2020г
2. Внутрипеченочный холестаз беременных, Козлов П.В., Самсонова И.В. "РМЖ" №4 от 26.12.2019
3. Григоренко Елена Ивановна, Максимова Елена Владимировна, Кляритская Ирина Львовна (2020). ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ У БЕРЕМЕННЫХ. Крымский терапевтический журнал, (2), 21-31.
4. Кузьмин В.Н. Новый взгляд на проблему желтухи и холестаза у беременных в современном акушерстве. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019;10(5):71-76.
5. Успенская Ю.Б. Современное состояние проблемы холестаза беременных. Проблемы женского здоровья. 2021; 8(3): 70- 6.