

# Внутрипеченочный холестаз беременных — предиктор желчнокаменной болезни?

Д.М.Н., ПРОФ. Н.В. БАШМАКОВА, К.М.Н. М.Ю. ПУНГИНА, К.М.Н. Е.Н. ЕРОФЕЕВ

НИИ охраны материнства и младенчества (дир. — проф. В.В. Ковалев), Екатеринбург

## Is intrahepatic cholestasis of pregnancy a predictor of cholelithiasis?

N.V. BASHMAKOVA, M.YU. PUNGINA, E.N. EROFEEV

Research Institute of Maternity and Infant Care, Yekaterinburg

---

*Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз, беременность, роды, билиарный сладж, желчнокаменная болезнь, лечение, урсосан, гептрал, карбогемосорбция.*

*Key words: intrahepatic cholestasis, pregnancy, labor, biliary sludge, cholelithiasis, treatment, ursosan, heptral, carbohemosorption.*

---

В последние годы врачи разных специальностей: акушеры, терапевты, гастроэнтерологи, гепатологи, инфекционисты сталкиваются в повседневной практике с заболеваниями гепатобилиарной системы у беременных. Как правило, эти заболевания проявляются холестатическим и цитолитическим синдромами. В настоящее время не существует единых мнений по поводу ведения беременных с синдромом холестаза и стандартов их ведения, поэтому поздняя диагностика, несвоевременно начатое лечение нередко приводят к тяжелым осложнениям со стороны матери и плода. Так, при внутрипеченочном холестазе беременных (ВПХБ) частота преждевременных родов возрастает в 2,5 раза, риск развития респираторного дистресс-синдрома новорожденных — до 35%, высока вероятность гипоксии плода, задержки его развития, послеродовых кровотечений.

Внутрипеченочный холестаз встречается при беременности как самостоятельное заболевание (рецидивирующий холестаз беременных), так и как симптом хронического заболевания гепатобилиарной системы [12]. Рецидивирующий внутрипеченочный холестаз беременных носит семейный характер и развивается у близких родственников (матерей, дочерей и сестер) [9, 11]. У членов семьи беременных, больных холестазом, антигены тканевой совместимости HLA-B8 и HLA-Bw16 обнаруживаются чаще, чем в популяции. Основу развития рецидивирующего ВПХБ составляют генетически обусловленная повышенная чувствительность гепатоцитов и билиарных канальцев к половым гормонам, врожденные дефекты синтеза ферментов, ответственных за транспорт компонентов желчи от гепатоцитов в желчные протоки, врожденный дефект синтеза желчных кислот вследствие дефицита ферментов, приводящий к образованию атипичных желчных кислот, не секретлируемых транспортными системами канальцевых мембран [1]. При холестазе беременных повышенная продукция этинилэстрадиола приводит к неспособности гепатоцитов адекватно осуществлять ферментативную инактивацию и конъюгацию сте-

роидных гормонов с глюкуроновой и серной кислотами. Накопление метаболитов эстрогенов в печени сопровождается нарушением текучести мембран гепатоцитов. Накопление потенциально гепатотоксичных желчных кислот подавляет функционирование Na/K-АТФазы (аденозинтрифосфатазы), в результате чего развивается интра-лобулярный холестаз. Уплотнение билиарного полюса гепатоцита и снижение текучести каналикулярной мембраны гепатоцитов при сохраненном внутриклеточном транспорте приводят к избыточной концентрации компонентов желчи в гепатоците. Поражается каналикулярный отдел внутрипеченочных желчных протоков. В крови задерживаются компоненты, в норме выделяющиеся в желчь, повышается концентрация желчных кислот. При морфологическом исследовании выявляется накопление желчи в гепатоцитах и желчных путях. Желчные кислоты, накапливаясь при холестазе, могут вызвать некрозы клеток печени и усилить холестаз. Под влиянием желчных кислот повреждаются мембраны митохондрий, что приводит к уменьшению синтеза АТФ в клетке, повышению внутриклеточной секреции кальция, ведущим к повреждению цитоскелета гепатоцита. Под влиянием желчных кислот повышается внутриклеточная концентрация магния, активируются магний-зависимые трипсиноподобные ядерные протеазы и дегидратация ДНК, вследствие чего активируются процессы апоптоза гепатоцитов, что клинически проявляется синдромом цитолиза.

Кроме генетических факторов, синдром внутрипеченочного холестаза у беременных может быть вызван и другими факторами: вирусными гепатитами (А-Е, CMV, вирусы Эпштейна-Барр, Коксаки, ЕСНО, герпес I, II, IV типа, реовирус III типа, парвовирус В19), алкоголем, аутоиммунной гемолитической анемией, системными бактериальными инфекциями, лекарственными препаратами, воздействием химических веществ, микотоксинами, эндотоксинемией, стеатозом, застойной сердечной недостаточностью, тиреотоксикозом, парентеральным питанием, паранеопластическими синдромами, прогрес-

сирующим семейным внутривнутрипеченочным холестазом, синдромом Дабина–Джонсона [6].

Синдром холестаза у беременных клинически проявляется кожным зудом, усиливающимся в ночное время, экскориациями, явлениями гастроэзофагеального рефлюкса: изжогой, нередко мучительной, болями и жжением в проекции пищевода, отрыжкой воздухом, дискомфортом в эпигастрии и правом подреберье. О прогрессировании холестаза свидетельствуют потемнение мочи, обесцвечивание кала.

При лабораторных исследованиях выявляются высокие уровни холестерина, щелочной фосфатазы,  $\beta$ -липопротеинов, конъюгированного билирубина, повышенная активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ). При ВПХБ повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) — непостоянный признак. О прогрессировании заболевания свидетельствуют изменения гемостаза, появление маркеров ДВС-синдрома (тромбоцитопения, снижение уровня антитромбина III, протеина С, повышенная продукция тромбина, увеличение уровня фактора Виллебранда, увеличение уровня D-димера, увеличение уровня тканевого активатора плазминогена) с формированием тромбозов микроциркуляторного русла во всех органах [16].

Нередко синдром внутривнутрипеченочного холестаза развивается у женщин с предшествующими беременностями заболеваниями гепатобилиарной системы [9, 12]. При этом основной причиной расстройств билиарной системы являются воспалительные процессы в печени, приводящие к нарушению синтеза желчи, уменьшению давления в протоковой системе и желчном пузыре и в связи с этим — к постоянному спастическому сокращению сфинктера Одди, а при длительном течении процесса — к хроническому «застою» желчи в желчных протоках и желчном пузыре. Застой желчи в желчном пузыре, сдавления и перегибы желчевыводящих протоков, дискинезия желчного пузыря и желчевыводящих путей под влиянием различных эмоциональных стрессов, эндокринных и вегетативных расстройств, рефлексов из патологически измененных органов пищеварительной системы, избыточное накопление в желчи токсичной дезоксихолевой кислоты являются предрасполагающими факторами для формирования конкрементов [3].

При внутривнутрипеченочном холестазе у беременных ультразвуковое исследование внутренних органов выявляет увеличенные размеры желчного пузыря, билиарный сладж (БС)\* различной степени выраженности. В соответствии с рекомендациями III съезда Научного общества гастроэнтерологов России (2002), билиарный сладж относится к I стадии желчнокаменной болезни (ЖКБ).

I стадия ЖКБ:

- 1) густая неоднородная желчь;
- 2) билиарный сладж;
- 3) микролитиаз;
- 4) замазкообразная желчь.

Классификация билиарного сладжа

— по данным УЗИ-диагностики: эховзвесь — начальные проявления БС; БС-сгустки; особые формы БС (микрочолелитиаз, холестеринные полипы желчного пузыря — ЖП, замазкообразная желчь при «отключенном» ЖП);

— по состоянию сократительной функции желчного пузыря (СФЖП): с сохраненной СФЖП; со сниженной СФЖП; с отключенным ЖП;

— по сочетанию с холелитиазом: без конкрементов в ЖП; с конкрементами в ЖП.

## Материал и методы

Объектом обследования стали 87 беременных с клиническими и лабораторными признаками ВПХБ. В основные группы обследования были включены 24 беременных с легким течением ВПХБ (группа А1), 21 пациентка со среднетяжелым течением (группа А2), 20 женщин с тяжелым течением (группа А3) — всего 65 женщин, наблюдавшихся в клинике в 2006—2010 гг. и получавших лечение препаратами урсосан, гептрал. Контрольные группы составили 22 пациентки с ВПХБ, наблюдавшиеся в клинике по поводу беременности в 2001—2003 гг., в лечении которых применялись растительные гепатопротекторы и метаболическая терапия: 12 женщин с легким течением ВПХБ (группа Б1), 10 — со среднетяжелым течением (группа Б2). Контрольная группа беременных с тяжелым течением ВПХБ не была выделена, так как в начале десятилетия при выявлении у беременных высоких уровней аминотрансфераз при тяжелом течении холестатического гепатоза проводилось досрочное родоразрешение. Критериями исключения являлось наличие у пациентки в анамнезе желчнокаменной болезни, хронического вирусного гепатита, цирроза печени, первичного склерозирующего холангита, болезни Вильсона–Коновалова. Всем пациенткам проводилось исследование аминотрансфераз и билирубина, ультразвуковое исследование (УЗИ) до терапии и после проведенного лечения. Беременные с легким течением ВПХБ получали урсосан, препарат урсодезокси-холевой кислоты (УДХК), в дозе 10–15 мг/кг/сут. Женщины со среднетяжелым холестазом получали адеметионин (гептрал) в дозе 800 мг/сут внутривенно капельно в сочетании с урсосаном в дозе 10–15 мг/кг. При тяжелом течении заболевания применялась карбогемосорбция в сочетании с гептралом.

С целью анализа статистической достоверности различий между двумя зависимыми группами использовался метод Пирсона. Значимым считали результат при  $p < 0,05$ . Программное обеспечение — Statistica 6.0.

## Результаты и обсуждение

В ходе проведенных нами исследований у 76 (87,4%) женщин с клиническими и лабораторными признаками ВПХБ при УЗИ был выявлен БС той или иной степени выраженности. При наличии БС патогенетически обоснованным является применение препаратов УДХК. УДХК (урсосан) по FDA-классификации относится к группе В, имеет низкий риск побочных эффектов, рекомендован для лечения холестаза беременных [7]. Применение урсосана не только уменьшает кожный зуд и улучшает состояние матери, но и значительно улучшает прогноз для плода. Эффективность применения урсосана в обследованных группах А1 и Б1 представлена в табл. 1.

У беременных группы А1, получавших урсосан, наблюдалась более существенная положительная динамика основных биохимических показателей, быстрее купировался кожный зуд.

\* — англ. sludge — осадок, комок ступившейся жидкости.

# УРСОСАН

урсодезоксихолевая кислота

*Звезда гепатологии*

**15 ЛЕТ В РОССИИ**  
**БОЛЬШАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА**  
**БЕЗУПРЕЧНАЯ РЕПУТАЦИЯ**



**Урсосан – это:**

- препарат выбора для патогенетической терапии широкого спектра заболеваний печени и желчевыводящих путей с воздействием на максимальное число звеньев патогенеза
- эффективный и безопасный препарат с европейским качеством, представленный в РФ компанией-производителем и отвечающий стандартам качества ЕС
- препарат с многолетним опытом применения, имеющий большую доказательную базу зарубежных и отечественных исследований
- включен в перечень льготных лекарственных средств Федеральной программы ДЛЮ/ОНЛС с 2004 года



**Таблица 1. Динамика аминотрансфераз и билирубина у беременных обследованных групп после лечения УДХК (урсосаном)**

Показатель	Основная группа А1 (n=24)		Контрольная группа Б1 (n=12)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АЛТ, нмоль/(с · л)	63,89±7,6	24,99±6,57* **	52±8,3	28,56±4,45
АСТ, нмоль/(с · л)	36,46±4,28	22,36±3,44* **	39,3±6,95	31,84±2,89
Билирубин, мкмоль/л	15,95±3,81	13,81±2,9	19,14±3,68	15,8±1,98

*Примечание.* \* — различие показателей основной и контрольной групп достоверно ( $p < 0,05$ ); \*\* — различие показателей до лечения и после него достоверно ( $p < 0,5$ ).

**Таблица 2. Динамика аминотрансфераз и билирубина при ВПХБ среднетяжелого течения (гептрал+урсосан) у беременных обследованных групп**

Показатель	Основная группа А2 (n=21)		Контрольная группа Б2 (n=10)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АЛТ, нмоль/(с · л)	179,6±17,4	59,2±13,54*	140,3±27,0	81,95±11,8
АСТ, нмоль/(с · л)	91,9±9,9	34,5±5,96*	85,6±26,7	54,55±8,2
Билирубин, мкмоль/л	16,1±1,0	10,1±1,9*	19,3±2,6	18,1±0,3

*Примечание.* \* — различие показателей групп А2 и Б2 достоверно ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 3. Динамика аминотрансфераз и билирубина при ВПХБ тяжелой степени при использовании метода гептрал+гемосорбция у беременных группы А3**

Показатель	До лечения (n=20)	После лечения (n=20)
АЛТ, нмоль/(с · л)	666,336±69,2	120,3±28,96*
АСТ, нмоль/(с · л)	277,3±37,8	59,1±10,3*
Билирубин, мкмоль/л	77,4±58,2	31,5±10,8

*Примечание.* \* — различия показателей до лечения и после него достоверны ( $p < 0,05$ ).

У пациенток контрольной группы (группа Б1), наблюдавшихся в 2001—2002 гг. в послеродовом периоде, сохранялись повышенные уровни билирубина и щелочной фосфатазы. Через 1 год после родов у этих женщин имела место гипокинезия ЖП, обнаруживалась эховзвесь, уровни холестерина и ЩФ были на верхних границах нормы или слегка повышены, выявлялась гипербилирубинемия, признаки холелитиаза.

Таким образом, клинически выраженный холестаза у беременных при наличии билиарного сладжа может расцениваться как I стадия ЖКБ.

Наибольшее значение для прогноза беременности имело раннее начало терапии урсосаном — при появлении первых клинических, лабораторных, ультразвуковых признаков холестаза. При легком течении ВПХБ было достаточно монотерапии урсосаном в дозе 10–15 мг/кг. Лечение проводилось с момента выявления симптомов до родоразрешения. В целях профилактики камнеобразования в послеродовом периоде урсосан применялся в профилактической дозе 2 капсулы после ужина еще в течение 3 мес. после родов. Обязательным условием лечения пациенток с ВПХБ являлись отмена всех лекарственных препаратов, кроме жизненно необходимых, диета, включение в рацион пищевых волокон. По показаниям могли применяться селективные спазмолитики (дюспаталин), ферменты [2]. Наличие гастроэзофагеального рефлюкса, рефлюкс-эзофагита требовало назначения антацидов,

при недостаточной эффективности которых применялись ингибиторы протонной помпы (омепразол, пантопразол, эзомепразол).

В терапии ВПХБ средней степени тяжести наиболее эффективным было применение урсосана в дозе 15 мг/кг/сут и гептрала в дозе 800 мг внутривенно капельно [13]. Динамика основных биохимических показателей представлена в табл. 2.

При ВПХБ тяжелой степени до начала лечебных мероприятий проводился дифференциальный диагноз с поражением печени при гестозе, острой жировой дистрофией печени, HELLP-синдромом [5, 6]. При подтверждении диагноза ВПХБ лечебные мероприятия начинались с внутривенных инфузий гептрала 800 мг/сут в сочетании с карбогемосорбцией [8, 10]. При получении положительного эффекта в течение 2–3 сут. решался вопрос о возможности пролонгирования беременности, подключался урсосан. При отсутствии эффекта решался вопрос о досрочном родоразрешении. Динамика основных биохимических тестов представлена в табл. 3.

Применение данного метода позволило значительно снизить частоту преждевременных родов. По нашим данным, число случаев преждевременных родов у женщин с тяжелым течением ВПХБ снизилось с 90,5 до 68,2% при начале применения метода гептрал+гемосорбция после 28 нед. беременности и до 44,4% при начале применения этого метода до 28 нед. гестации. Если до применения ме-

тогда все женщины с тяжелым течением ВПХБ родоразрешались кесаревым сечением, то после лечения гемосорбцией в сочетании с внутривенными инфузиями гептрала число случаев оперативного родоразрешения удалось снизить до 68,2% при начале лечения после 28 нед. и до 59,3% при начале лечения до 28 нед. беременности.

На этапе реабилитации в послеродовом периоде всем женщинам основных групп с легким и среднетяжелым течением заболевания назначался урсосан. При тяжелом течении ВПХБ нормализации основных биохимических тестов удавалось достичь при применении в послеродовом периоде гептрала и урсосана.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: Национальное руководство. Под ред. Э.К. Айламазяна, В.А. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М: ГЭОТАР-Медиа 2007; 1200.
2. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта: Алгоритм диагностики и лечебной тактики. Под ред. И.В. Маева. М: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ 2006; 72.
3. Желчнокаменная болезнь: Алгоритм диагностики и лечебной тактики. Под ред. И.В. Маева. М: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ 2006; 60.
4. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Патогенетическое и клиническое обоснование применения адеметионина в лечении больных внутрипеченочным холестазом. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии 2009; 5: 18—21.
5. Кузьмин В.Н., Адамян Л.В. Варианты клинического течения, диагностика и лечебная тактика острого жирового гепатоза беременных. Акуш и гин 2009; 1: 25—29.
6. Куликов А.В. Острые нарушения гемостаза в акушерстве (кровотечения и тромбозы): Практическое руководство. Екатеринбург 2007; 135.
7. Манадеван Ю., Кэйн С. Рекомендации Института Американской гастроэнтерологической ассоциации по медикаментозному лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта у беременных. Клин гастроэнтерол и гепатол (русское издание) 2008; 1: 6: 426—431.
8. Подготовка и проведение эфферентных методов лечения. Под ред. Ю.М. Лопухина. СПб 2001; 114.
9. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практическое руководство. Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. Пер. с англ. М 1999; 860.
10. Чайка В.К. и др. Экстракорпоральные методы гемокоррекции в акушерстве и гинекологии: Методические рекомендации. Донецк 2004; 28.
11. Eloranta M.L., Häkli T., Hiltunen M., Helisalmi S., Punnonen K., Heinonen S. Association of single nucleotide polymorphisms of the bile salt export pump gene with intrahepatic cholestasis of pregnancy. Scand J Gastroenterol 2003; 38: 648—652.
12. Lee N.M., Brady C.W. Liver disease in pregnancy. World J Gastroenterol 2009; 28: 15: 8: 897—906.
13. Santini D., Vincenzi B., Massacesi C., Picardi A., Gentilucci U.V., Esposito V., Liuzzi G., La Cesa A., Rocci L., Marcucci T., Montesarchio V., Groeger A.M., Bonsignori M., Tonini G. S-adenosylmethionine supplementation for treatment at chemotherapy-induced liver injury. Anticancer Res 2003; 23: 5173—5180.

## Выводы

1. Внутрипеченочный холестаз беременных с билиарным сладжем может расцениваться как манифестация I стадии ЖКБ.

2. Применение урсосана является патогенетически обоснованным при любой стадии ВПХБ и в периоде реабилитации.

3. Лечение ВПХБ должно проводиться в соответствии со степенью тяжести заболевания, с применением урсосана, адеметионина (гептрала), карбогемосорбции.

Для заметок