

# Холестатичний гепатоз вагітних

Г.І. Іщенко, Н.К. Деменіна, Т.І. Пушишева

Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України, м. Київ

У статті висвітлюють етіологію, клінічні прояви, лабораторні показники патології вагітних – холестатичний гепатоз (внутрішньопечінковий холестаза вагітних). Наведені дані літератури щодо факторів ризику виникнення цього захворювання, його наслідки для вагітної та плода, а також основні клінічні рекомендації щодо ведення вагітних та післяпологового періоду.

**Ключові слова:** вагітність, холестатичний гепатоз, транс-амінази.

Холестатичний гепатоз вагітних (або внутрішньопечінковий холестаза вагітних – ВПХВ) це холестатичне захворювання, що характеризується появою у II або III триместрі вагітності свербіж, підвищеного рівня амінотрансфераз і жовчних кислот (ЖК), зміною активності печінкових ферментів, і також характеризується спонтанним зникненням ознак і симптомів протягом двох-трьох тижнів після пологів [1, 2]. ВПХВ в літературі ще називають ідіоматичним внутрішньопечінковим холестазом або гепатозом вагітних. Це дійсно транзиторна печінкова дисфункція, яка зникає через 1–3 тиж після пологів.

ВПХВ вперше був представлений F. Ahlfeld в 1883 році в Звітах та працях Акушерсько-гінекологічної клініки в Гессені [3]. Стан, описаний в Розділі IV, патологія вагітності, під назвою «жовтяниця вагітних» представляв собою рецидивну жовтяницю вагітних, яка самостійно зникла після пологів [4].

Але більш детальне дослідження етіології, патогенезу та клінічних симптомів було розпочате лише у 1954 році. За наявності свербіж як єдиного ускладнення вагітності слід вважати його безжовтяничною формою «гепатоксемії вагітних» [5, 6].

За визначенням, ВПХВ – є діагнозом виключення [2] і він характеризується наявністю генералізованого свербіж у поєднанні з підвищеним рівнем ЖК та/або трансаміназ в кінці II та III триместру вагітності [2, 4]. Свербіж зникає протягом декількох днів після пологів, а рівень печінкових ферментів, зазвичай, нормалізується протягом 4 тиж.

У міжнародній медичній літературі ВПХВ називають порізному: «акушерський холестаза», «холестатичний гепатоз», «холестаза вагітних», «гепатогестоз», «гестаційний гепатоз», «жовтяниця вагітних», «рецидивна жовтяниця вагітних», «жовтяниця gravidarum», «свербіж gravidarum», «свербіж вагітності». Також описані різні причинні випадки, наприклад «гестаційний гепатоз, що виник внаслідок холестазу» [7–9].

Остання версія Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10) включає в себе такі стани під загальною назвою «O26.6 Розлади печінки під час вагітності, пологів та післяпологового періоду», як: холестаза (внутрішньопечінковий) під час вагітності і акушерський холестаза. Латинською мовою терміни звучать так: Morbo sitates hepatis in graviditate, intralaboreset/sive in puerperio: hepato pathia in graviditate, hepatosis gravidarum, cholestasis intrahepatica gravidarum.

Частота виникнення ВПХВ коливається в різних країнах до країни від 0,5% до 28% вагітностей. Так, кілька десятиліть тому захворюваність на ВПХВ була найвищою у Болівії та Чилі (до 14% всіх вагітностей до 1975 р.), особливо серед індіанців Агаусанос Чилі (27,6%) і Аїмага індіанців Болівії (13,8%) [10–13], але останнім часом значно зменшилась час-

тота ВПХВ в цих країнах – до менше ніж 2% від загального числа пологів [12]. У країнах Скандинавії і Балтії частота ВПХВ становить до 2% всіх вагітностей, тоді як в інших регіонах Європи, Азії, Північної Америки та Австралії захворюваність складає менше 1% [2, 12, 14].

В Англії холестатичний гепатоз виникає майже у 0,7% вагітних поліетнічних груп населення і у 1,2–1,5% жінок індійсько-азіатського або пакистансько-азіатського походження. Поширеність залежить від генетичних і екологічних факторів і коливається між популяціями по всьому світу.

Відомості про поширеність ВПХВ в нашій країні відсутні.

Така ситуація, ймовірно, пов'язана із недостатньою клінічною діагностикою в деяких країнах або віднесенням даного стану до порушення функції печінки, спричиненої гепатитом або надлишковим вживанням алкоголю в анамнезі. З іншого боку, деякі захворювання печінки, наприклад первинний біліарний цироз, помилково приймають за ВПХВ.

Етіологія холестатичного гепатозу вагітних до кінця не визначена. Але все ж основними факторами ризику виникнення є: багатоплідна вагітність, обтяжений сімейний анамнез та наявність ВПХВ під час попередніх вагітностей [13, 15]. Важливу роль відіграють спадкові та гормональні фактори. Зокрема, не виключають порушення току жовчі при нормальній вагітності внаслідок надлишкової продукції естрогенів. Це підтверджується розвитком ВПХВ в період найвищої гормональної концентрації і його зникненням через кілька днів після народження дитини у зв'язку з поверненням до норми рівня плацентарних гормонів. На користь ролі гормональних чинників свідчать рецидиви свербіж при повторних вагітностях, а також у зв'язку з менструаціями і вживанням естрогенів [7, 16].

Було висловлено також припущення, що при ВПХВ відбувається посилене виділення автотаксиму – ферменту, який перетворює лізофосфатидилхолін в лізофосфатидилову кислоту (LPA), що в свою чергу збільшує кількість LPA, потужного активатора нейронів, майже немілінізованих нервових закінчень шкірних волокон [17].

Свербіж є основним симптомом, завдяки якому можна запідозрити ВПХВ. У медичній літературі свербіж, пов'язаний з ВПХВ, визначається як свербіж здорової шкіри. Достатньо тривалий та інтенсивний свербіж може призвести до шкірних висипань, спричинених подрапинами. Це, як правило, найбільш інтенсивно проявляється на долонях, підлошпах, шкірі живота і може посилюватися вночі і, таким чином зумовлювати безсоння і втому.

Приблизно 10–15% жінок з ВПХВ страждають від клінічної жовтяниці [4].

Зміни у лабораторних тестах можуть свідчити про можливу появу клінічних симптомів ВПХВ. За даними літератури, доказовим є підвищення всіх або деяких з наступних показників сироватки крові: ALAT, ASAT, AFOS, білірубину і ЖК. Серед них рівень ЖК вважається найбільш важливим предиктором перебігу вагітності [18, 19].

Функціональні зміни, що відбуваються в печінці під час вагітності, так само як і зміни в інших органах і системах організму, спрямовані насамперед на забезпечення нормальної перебігу вагітності. У цей період суттєво зростає навантаження на печінку у зв'язку зі зміною вуглеводного, жирово-

го і білкового обміну, посилюється інактивація стероїдних гормонів, дещо знижується дезінтоксикаційна функція. Саме тому навіть при фізіологічному перебігу вагітності можна виявити деякі відхилення в результатах клінічного та лабораторного досліджень функції печінки.

При огляді жінок з нормальним перебігом вагітності можна виявити еритему долонь і судинні зірочки. Печінка не пальпується. При проведенні біохімічного дослідження сироватки в останньому триместрі вагітності виявляють помірне підвищення активності лужної фосфатази (ЛФ), рівня холестерину,  $\alpha$ -1- і  $\alpha$ -2-глобулінів. При цьому велику частину ЛФ становить плацентарна фракція. Активність ГГТП в сироватці крові залишається в межах норми. Рівень ЖК незначно підвищений, швидкість виділення бромсульфалеїну знижена [20].

На підставі цих даних можна зробити висновок, що в III триместрі фізіологічної вагітності має місце слабовиражений холестаза. Рівень білірубину та активність сироваткових трансаміназ – аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ) зберігаються в межах норми; концентрація альбуміну, сечовини і сечової кислоти в сироватці знижується. При гістологічному дослідженні біоптату печінки у жінок з нормальною вагітністю не виявляють змін. Печінковий кровотік підтримується в межах норми, незважаючи на збільшення об'єму циркулюючої крові і серцевого викиду. Це досягається за рахунок зменшення печінкової фракції серцевого викиду з 35% у невагітних до 28% у вагітних внаслідок шунтування частини крові через плаценту [21].

Для ВПХВ характерні симптоми, пов'язані з нестачею жовчі в просвіті кишечника і порушенням всмоктування жирів (стеаторея, схуднення, дефіцит жиророзчинних вітамінів). При тривалому існуючому захворюванні може виникнути дефіцит вітаміну D (оссалгія, проксимальна міопатія, остеопороз, іноді остеомаляція), вітаміну E (м'язова слабкість, мозочкова атаксія), вітаміну K (геморагічний синдром, гіпопротромбінемія), вітаміну A («куряча сліпота», гіперкератоз шкіри, ксерофтальмія, кератомаліяція). При ВПХВ може відзначатися значне зменшення маси тіла [16, 22].

ВПХВ підвищує ризик передчасних пологів (12–44%) [18, 23, 24], дистрес плода під час пологів (10–44%) [18, 23, 25] і внутрішньоутробну смерть плода (1–3%) [23, 25]. За даними вчених Великої Британії, важкий перебіг ВПХВ спостерігається в 0,1% вагітностей і пов'язаний з підвищеним ризиком передчасних пологів і мертвородженням [4]. ЖК вважають причиною несприятливих наслідків для плода [18, 19]. Ризик внутрішньоутробної смерті під час ВПХВ пов'язаний із ЖК, які призводять до аритмії серця плода [26, 27].

### Холестатический гепатоз беременных А.И. Ищенко, Н.К. Деменин, Т.И. Пупышева

В статье освещаются этиология, клинические проявления, лабораторные показатели патологии беременных – холестатический гепатоз (внутрипеченочный холестаза беременных). Приведены данные литературы о факторах риска возникновения этого заболевания, его последствия для беременной и плода, а также основные клинические рекомендации по ведению беременных и послеродового периода.

**Ключевые слова:** беременность, холестатический гепатоз, трансаминазы.

У той самий час у багатьох країнах, незважаючи на численні дослідження високого ризику внутрішньоутробної загибелі плода, клініцисти надають перевагу вичікувальній (у плані розродження) тактиці з ретельним наглядом за вагітними починаючи з 34-го тижня гестації [26]. З цією метою проводять щотижневі кардіотокографії, моніторинг рівнів ЖК, трансаміназ, білірубину, ЛФ, ГГТП, а також інших показників, що характеризують функціональний стан печінки [2].

Основною метою медикаментозного лікування ВПХВ є зменшення клінічних проявів у вагітної та поліпшення стану плода. Антигістамінні, бензотіазепіни, фенобарбітал, опіодні антагоністи, дексаметазон, епомедіол, S-аденозил-L-метіонін і холестирамін були апробовані, але не введені в клінічну практику через обмежену ефективність та/або переносимість [2, 18, 28].

На даний час серед лікарських засобів перевагу віддають препаратам урсодезоксихолевої кислоти (УДХК). Вважають, що завдяки своїй гідрофільності УДХК сприяє захисту від пошкодження жовчних проток гідрофобними ЖК і стимулює екскрецію всіх гепатотоксичних компонентів; тим самим усуваються передумови для прояву ВПХВ, покращуються функціональні показники печінки. Крім того, УДХК знижує транспорт ЖК через трофобласт до плода, що зменшує ймовірність його токсичного ураження [18, 29–31].

Згідно з даними Європейських рекомендацій по веденню вагітних із холестазом рекомендовано наступні методи лікування: використання крему з ментолом 1%, хлорфенірамін (Piriton) 4 мг для симптоматичного полегшення, вітамін К 10 мг на день починаючи з 34 тиж до пологів, щоб зменшити ризик материнської та плодової кровотечі; УДХК – зменшує сверб і покращує функцію печінки у жінок з ВПХВ у дозі 500 мг (один раз або розділена порівну доза на декілька вживань) [29, 31]. Ударна первинна доза, може бути збільшена до 1,5 г на день.

Зважаючи на серйозність ускладнень ВПХВ для плода розродження показане на 38-у тижні шляхом індукції пологів [26]. Іноді при важкому холестазі, щоб уникнути перинатальної смертності, індукцію проводять на 36-у тижні. Необхідно ретельне спостереження за станом плода; при його гіпоксії проводять дострокове розродження. Кесарів розтин в цій групі вагітних виконують частіше у зв'язку із загрозою або початковими проявами асфіксії плода. Розродження, як правило, призводить до зникнення симптомів ВПХВ.

Післяпологове зникнення симптомів і нормалізація печінкових проб має вирішальне значення в підтвердженні діагнозу ВПХВ.

Усі жінки з попередньо діагностованим ВПХВ повинні повторити печінкові проби через два тижні після пологів.

### Intrahepatic cholestasis of pregnancy A.I. Ischenko, N.K. Demenina, T.I. Pupyshva

The article described the etiology, clinical manifestation and biochemical parameter in pregnant women with cholestatic hepatotoxicity (intrahepatic cholestasis of pregnancy). The data of literature concerning risk factor of this disease, its consequences for the pregnant woman and the fetus, as well as major world wide clinical advice of pregnancy and postpartum period.

**Key words:** pregnancy, cholestatic hepatotoxicity, transaminase.

### Сведения об авторах

**Ищенко Анна Ивановна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (067) 233-75-91

**Деменина Надежда Казимировна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

**Пупышева Татьяна Ивановна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy a heterogeneous group of pregnancy-related disorders? / Beuers U., Pusch T. //Hepatology. – 2006. – № 43. – P. 647–649.
2. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management /Lammert F., Marschall H.U., Glantz A., Matern S. //J. Hepatol. – 2000. – № 33. – P. 1012–1021.
3. Ahlfeld F. Bericht und Arbeitena usderge burtshilflich-gynaekologi schen Klinikzu Giessen 1881–1882, 1883./ Ahlfeld F. – Leipzig, Grunow F.W. – P. 148.
4. Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy /Williamson C., Geenes V. //Obstet. Gynecol. – 2014, Jul. – № 124 (1). – P. 120–133.
5. Knox T.A. Liver disease in pregnancy /Knox T.A., Olans L.B.// N Engl. J. Med. –1996. – № 335. – P. 569–576.
6. Nichols A.A. Cholestasis of pregnancy: a review of the evidence / Nichols A.A. //J. Perinat. Neonatal. Nurs. – 2005. – № 19. – P. 217–225.
7. Mullally B.A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature / Mullally B.A., Hansen W.F.//Obstet. Gynecol. Surv. – 2002. – № 57. – P. 47–52.
8. Poupon R. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: from bedside to bench to bedside. Liver Int. – 2005. – № 25. – P. 467–468.
9. Saleh M.M. Intrahepatic Cholestasis of pregnancy: Review of the literature and evaluation of current evidence / M.M. Saleh, K.R. Abdo// J. of Womens Health. – 2007. – № 16. – P. 5–8.
10. Kondrackiene Jurate Intrahepatic cholestasis of pregnancy-current achievements and unsolved problems / Jurate Kondrackiene, Limas Kupcinskas// World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14 (38). – P. 5781–5788.
11. Mays J.K. The active management of intrahepatic cholestasis of pregnancy / Mays J.K. //Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – Apr., 2010. – № 22 (2). – P. 100–103.
12. Pathak B. Cholestasis of pregnancy / Pathak B., Sheibani L., Lee R.H. //Obstet Gynecol. Clin. North. Am. Jun. – 2010. – № 37 (2). – P. 269–82.
13. Roponen A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy – genetic back ground, epidemiology and hepatobiliary consequences / Roponen A. //Academic Dissertation. Helsinki University Central Hospital. – May 19, 2006. – P. 10, 22–25, 42.
14. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study / Bacq Y., Sapay T., Brechot M.C., Pierre F., Fignon A., Dubois F. //Hepatology. – 1997. – № 26. – P. 358–364.
15. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study /Roponen A., Sund R., Riikonen S., Ylikorkala O., Aittomaki K. //Hepatology. – 2006. – № 43. – P. 723–728.
16. К вопросу о холестазах беременных /Тимофеева Т.В., Петрищев Н.Н., Зайнулина М.С., Мухина И.Н. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2001. – Выпуск 2.
17. Mediators of pruritus during cholestasis./ Oude Elferink R.P., Kremer A.E., et al. // Current opinion in gastroenterology. – 2011. – № 27 (3). – P. 289–293.
18. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid /Glantz A., Marschall H.U., Lammert F., Mattsson L.A. //Hepatology. – 2005. – № 42. – P. 1399–1405.
19. Transcriptional dynamics of bile salt export pump during pregnancy: mechanisms and implications in intrahepatic cholestasis of pregnancy /Song X., Vasilenko A., Chen Y., Valanejad L., Verma R., Yan B., Deng R. //Hepatology, 2014, Dec. – № 60 (6). – P. 1993–2007.
20. Подымова С.Д. Болезни печени. – М., 1998. – С. 622–627.
21. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М., 1999. – С. 268–273.
22. Fagan E.A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy / Fagan E.A. //Clin. Liver. Dis. – 1999. – № 3. – P. 603–632.
23. Fisk N.M. Fetal outcome in obstetric cholestasis / Fisk N.M., Storey G.N. //Obstet. Gynaecol. – 1988. – № 95. – P. 1137–1143.
24. Frise C.J. Gastrointestinal and liver disease in pregnancy. Jun 2013 / Frise C.J., Williamson C. – In: Clinical medicine. – № 13 (3). – P. 269–274.
25. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Perinatal outcome associated with expectant management /Alsulyman O.M., Ouzounian J.G., AmesCastro M. and Good-win T.M. //Am. J. of Obstetrics & Gynecology. – 1996. – № 175. – P. 957–960.
26. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and timing of delivery /Lo J.O., Shaffer B.L., Allen A.J., Little S.E., Cheng Y.W., and Caughey A.B. //The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2014. – Vol. 28. – P. 1–5.
27. Bile acids induce arrhythmias in human atrial myocardium -implications for altered serum bile acid composition in patients with atrial fibrillation /Rainer P.P., Primessnig U., Harenkamp S. et al.//Heart. – 2013. – Vol. 99, no. 22. – P. 1685–1692.
28. Palmer D.G. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a critical review /Palmer D.G., Eads J. //J. Perinat. Neonatal. Nurs. – 2000. – № 14. – P. 39–51.
29. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy /Binder T., Salaj P., Zima T., Vitek L. //J. Perinat. Med. – 2006. – № 34. – P. 383–391.
30. Beneficial effect of ursodeoxycholic acid on alterations induced by cholestasis of pregnancy in bile acid transport a cross the human placenta /Serrano M.A., Brites D., Larena M.G., Monte M.J., Bravo M.P., Oliveira N., Marin J.J.//J. Hepatol. – 1998. – № 28. – P. 829–839.
31. Unusual case of severe cholestasis of pregnancy with early onset, improved by ursodeoxycholic acid administration / Brites D., Rodrigues C.M., Cardoso M.C., Graca L.M. //Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 1998. – № 76. – P. 165–168.
32. Interventions for treating cholestasis in pregnancy /Gurung V., Stokes M., Middleton P., Milan S.J., Hague W., Thornton J.G. //The Cochrane Database of Systematic reviews. – 2013, Issue 6.

Статья поступила в редакцию 26.06.2015