

УДК 616.361–055.26

© Булавенко О.В., 2013

ХОЛЕСТАЗ У БЕРЕМЕННЫХ**Булавенко О.В.***Винницький національний медичинський університет імені Н.П. Пирогова***Булавенко О.В.** Холестаз у беременных // Український морфологічний альманах. – 2013. – Том 11, № 1. – С. 99-101.

Распространенность холестаза беременных – 1 на 500 беременных. Функциональные изменения, происходящие в печени во время беременности, направлены на компенсирование возрастающей нагрузки в связи с изменением углеводного и белкового обменов, усилением инактивации стероидных гормонов, и некоторого снижения дезинтоксикационной функции. Это увеличивает вероятность возникновения идиопатического внутрипеченочного холестаза у беременных. Даже при физиологически протекающей беременности можно выявить некоторые отклонения при проведении клинического и лабораторного исследования печени. Эти особенности необходимо учитывать при клинической курации беременных с холестазом.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз, идиопатический внутрипеченочный холестаз, гепатобилиарная система.

Булавенко О.В. Холестаз у вагітних // Український морфологічний альманах. – 2013. – Том 11, № 1. – С. 99-101.

Розповсюдженість холестазу вагітних – 1 на 500 вагітних. Функціональні зміни, які відбуваються в печінці під час вагітності спрямовані на компенсацію збільшеного навантаження в зв'язку із зміною вуглеводного та білкового обмінів, посиленням інактивації стероїдних гормонів та зниження дезінтоксикаційної функції. Саме це збільшує ймовірність виникнення ідіопатичного внутрішньопечінкового холестаза у вагітних. Навіть при фізіологічному перебігу вагітності відмічаються деякі відхилення при проведенні клінічного та лабораторного дослідження печінки. На ці особливості слід вважати під час клінічної курації вагітних із холестазом.

Ключові слова: внутрішньопечінковий холестаз, ідіопатична внутрішньопечінкова жовтяниця, гепатобіліарна система.

Bulavenko O.V. Cholestasis in pregnancy // Український морфологічний альманах. – 2013. – Том 11, № 1. – С. 99-101.

The prevalence of cholestasis of pregnancy – 1 in 500 pregnant women. Functional changes in the liver during pregnancy, aimed at compensating for increased load due to changes in carbohydrate and protein metabolism, increased inactivation of steroid hormones, and some reduction of deintoxication function. This increases the risk of idiopathic intrahepatic cholestasis in pregnancy. Even with physiological pregnancy can reveal some variations in clinical and laboratory studies of the liver. These features should be considered when clinical supervision of pregnant women with cholestasis.

Key words: intrahepatic cholestasis, idiopathic intrahepatic cholestasis, hepatobiliary system.

Синдром внутрипеченочного холестаза определяется как нарушение образования и секреции желчи или ее компонентов при отсутствии механической обструкции внепеченочных желчевыводящих путей.

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) (холестатический гепатоз, идиопатическая желтуха беременных) – это транзиторная печеночная дисфункция, возникающая преимущественно в третьем триместре беременности, нарушающая ее течение и проходящая через 1-3 нед. после родов. Распространенность холестаза беременных – приблизительно 1 на 500 беременных. Впервые симптомы ВХБ были описаны в 1883 г. Ф. Алфелдом. Однако более подробное исследование этиологии, патогенеза и клинических симптомов этой патологии было начато только в 1954 г. А. Сванборгом и Л. Торлингом.

Частота ВХБ определяется географическими и этническими различиями так например в Европе, Северной Америке и в Австралии составляет 0,1-1,5 %, в южноамериканских странах (Чили) 9,2-15,6 %, а в Украине – не исследовано. Из числа европейских стран эта патология наиболее часто встречается в Швеции (частота распространения – 2 %) и в Португалии (1 % беременных). В Финляндии и Швеции замечено, что зимой ВХБ болеет больше женщин, чем летом. Однако до сих пор не найдено научное обоснование этому [8].

Факторами риска развития ВХБ является многоплодная беременность (повышается риск в 5 раз), отягощенный семейный анамнез (антигены тканевой совместимости HLA B8 и HLA w16 обнаруживают чаще, чем в популяции), наследование по аутосомно-доминантному типу, наличие ВХ во время прошлой беременности, возраст беременных (>39 лет в 3 раза выше чем <30 лет), избыточная продукция эстрогенов (останавливает ток желчи) [5, 10].

Отмечено негативное влияние холестаза на состояние плода, что обусловлено повышением концентрации ЖК в сыворотке матери это приводит к уменьшению переноса ЖК через плаценту из крови плода в кровь матери и накоплению ЖК в печени эмбриона что нарушает обмен. Также повышение концентрации ЖК в сыворотке матери ведет к стимуляции выделения простагландинов и повышению чувствительности миометрия к окситоцину и преждевременным родам. Повышение концентрации ЖК в сыворотке матери >10 ммоль/л ведет к изменению фосфолипиды А2 в альвеолах плаценты и приводит к относительной несостоятельности сурфактанта, что повышает риск развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденного. Высокая концентрация ЖК в сыворотке матери обуславливает отек трофобласта и нарушения процессов формирования плаценты, что ухудшает интервиллезную перфузию в

умбиликальної циркуляції (плацентарна дисфункція).

Осложнения холестаза беременных: в 10-20 % случаев наблюдаются послеродовые кровотечения (причины – дефицит и нарушение синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания), предрасположение к желчнокаменной болезни. Женщинам, имеющим в анамнезе холестаз беременных противопоказаны пероральные контрацептивы.

Следует отметить, что процесс формирования желчи происходит в три этапа [1, 3]:

1) захват из крови ряда ее компонентов (желчных кислот, билирубина, холестерина и др.) на уровне базолатеральной мембраны гепатоцита;

2) метаболизм, а также синтез новых составляющих и их транспорт в цитоплазме гепатоцита;

3) выделение их через каналикулярную (билиарную) мембрану в желчные каналы.

Следовательно, патофизиологические механизмы синдрома состоят в нарушении текучести мембран гепатоцитов с нарушением их физико-химических характеристик, например соотношение холестерин/фосфолипиды; накоплении потенциально гепато-токсичных желчных кислот и подавлении функционирования Na⁺/K⁺-АТФазы. Происходят изменения в системе пищеварения и функции печени. Гипотония желудочно-кишечного тракта проявляются в рефлюксе (обусловленном повышением внутрижелудочного давления), запоре (действие прогестерона), изменении вкуса, изжога, тошнота или рвота. Отмечается увеличение размеров и функциональной активности печени, что ведет к развитию липемии, холестеринемии (повышение синтетической функции печени), снижению количества гликогена (перенос глюкозы из организма матери к плоду), снижению концентрации общего белка в крови до 60 г/л во второй половине беременности (белковообразовательная функция), повышение активности АсАТ, щелочной фосфатазы (плацентарная фракция), билирубина в сыворотке крови, усиление процессов инактивации эстрогенов, снижение детоксикационной функции печени. Одним из важных патофизиологических звеньев является снижение перистальтики желчевыводящих путей, холестаз [7].

В основе формирования клинических симптомов ВХБ лежат три фактора:

- избыточное поступление желчи в кровь и ткани;
- уменьшение количества или отсутствие желчи в кишечнике;
- воздействие компонентов желчи и ее токсических метаболитов на печеночные клетки и каналы.

Клиническая картина холестаза беременных проявляется избыточное поступление желчи в кровь и ткани, кожным зудом (*Pruritus*) усиливающимся ночью, наиболее выражен на ладонях и стопах, затем конечности, реже – лицо, глаза, горло. У 87 % пациенток зуд появляется на 28-30-й неделе беременности.

Редко зуд появляется на 10-й неделе беременности (у женщин, которые уже страдали ВХБ во время предыдущих беременностей).

Желтуха, слабо или умеренно выраженная (через одну-две недели после манифестации кожного зуда), проходит за одну-две недели, но не позже, чем через

четыре недели. Также отмечается быстрая утомляемость, нарушение ритма сна (сонливость днем и бессонница ночью), развитие диспепсии (тошнота, редко рвота, тяжесть после еды, чувство быстрого насыщения). На коже отмечаются следы от расчесов, тяжесть в правом подреберье, потемнение мочи, осветление кала – редко [6].

Следует выделить симптомы, связанные с недостатком желчи в просвете кишечника и нарушением всасывания жиров – стеаторея, похудание, дефицит жирорастворимых витаминов.

Симптомы заболевания исчезают лишь после родов – вначале проходит зуд (как правило, в течение одного-двух дней, редко до двух недель), а затем и желтуха (обычно за одну-две недели, но не позже, чем через четыре недели) [4].

При длительно существующем заболевании развивается дефицит витамина D (оссалгия, проксимальная миопатия, стеопороз, остеомаляция, и др.); дефицит витамина E (мышечная слабость, мозжечковая атаксия); дефицит витамина K (геморрагический синдром, гипопротромбинемия); дефицит витамина A («куриная слепота», гиперкератоз кожи, ксерофтальмия, кератомалиция) [2].

Важным диагностическим критерием для ВХБ является сочетание зуда неповрежденной кожи с повышенным уровнем печеночных трансаминаз и/или ЖК.

Специфическими маркерами ВХБ является:

- повышение в крови уровня ГГТП;
- повышение в крови уровня ЩФ (активность ЩФ повышается преимущественно за счет термолabileного (печеночного) изофермента);
- повышение в крови уровня холестерина;
- повышение в крови уровня прямого билирубина;
- повышение в крови уровня ЖК (особенно глицин- или таурин-конъюгированных);
- увеличение в крови более чем в 1,5 раза соотношения холевой и ксенодезоксихолевой кислот.

Активность трансаминаз при данном состоянии нормальная или слегка повышена. Чаще наблюдается повышение уровня АЛТ и АСТ в 2-3 раза, однако в некоторых случаях он может повышаться в 8-10 раз. Снижение коэффициент де Ритиса (соотношение АСТ/АЛТ). Средний уровень при холестазах беременных – 0,9. Нарастание уровня трансаминаз на 1-2-е сутки после родов (связан с резким выбросом эстрогенов).

Также характерно усиление цитолиза на 1-2-е сутки после родов, что может привести к развитию коагулопатии (дефицита витамина К), которая проявляется нарастанием протромбинового времени и АПТВ. К 14-15-м суткам после родов уровень трансаминаз постепенно снижается. Концентрация холестерина и ЩФ остается повышенной к концу 1-го месяца после родов.

Очень важный момент при холестазах беременных состоит в наблюдении за состоянием беременной и плода, а также выборе тактики родов.

Состояние плода и летальный исход плода не зависят от степени тяжести заболевания матери, страдающей ВХБ.

Тактика родоразрешения должна быть выжидательной. Тщательное наблюдение за беременной начиная с 34-й недели беременности (проводится

еженедельная кардиоотография, оценка уровней желчных кислот, трансаминаз, билирубина, ЩФ, ГГТП, а также других показателей, характеризующих функциональное состояние печени). При легком течении болезни рекомендуется индукция родов на 38-й неделе беременности, а при тяжелом – на 36-й неделе беременности [8].

С целью пролонгирования беременности и уменьшения риска внутриутробной гибели плода осуществляют лечение холестаза, направленное на снижение содержания в крови желчных кислот.

Основные требования к идеальному гепатопротектору были сформулированы R. Preisig еще в 1970 г.:

- достаточно полная абсорбция;
- наличие эффекта «первого прохождения» через печень;
- выраженная способность связывать или предотвращать образование высокоактивных повреждающих соединений;
- возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
- подавление фиброгенеза;
- стимуляция регенерации печени;
- естественный метаболизм при патологии печени;
- экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- отсутствие токсичности.

Этим требованиям соответствует препарат Адеметионин (S-аденозил-L-метионин, Гептрал®) – природное вещество, эндогенно синтезируемое из аденозина и метионина. Адеметионин участвует по крайней мере в трех типах биохимических реакций таких как, трансаминировании, транссульфировании, синтезе полиаминов. Трансаминирование состоит в синтезе фосфолипидов (фосфатидилхолин), нейротрансмиттеров, белков, порфиринов. 85 % всех реакций метилирования протекают в печени. Этот препарат стимулирует синтез фосфатидилхолина, повышая текучесть и поляризацию мембран гепатоцитов и улучшая транспорт через них компонентов желчи. Он улучшает отток желчи на внутрипеченочном уровне.

Также этот препарат принимает участие в транссульфировании (именно этот процесс принимает участие в синтезе глутатиона, таурина, сульфатов). Соответственно нарушение транссульфирования ведет к дефициту глутатиона (клеточный антиоксидант) что приводит к неконтролируемой продукции активных форм кислорода с перекисным окислением липидов, что в свою очередь ведет к гибели гепатоцитов и холангиоцитов путем некроза и апоптоза это и усиливает холестаз [9].

Следующий механизм – трансаминирование, в результате чего синтезируются полиамины, формируются рибосомы и регенерируется печень.

Чем выше степень метилирования полиамина, тем больше он стимулирует пролиферацию. Гептрал® участвует в синтезе полиаминов, без которых невозможна регенерация клеток.

Гептрал® также оказывает двойное нейропротективное действие: прямое – за счет восполнения дефицита фосфатидилхолина (ФХ) и метильных групп (-CH₃) в ЦНС и опосредованное – за счет восстановления детоксикационной функции печени, обезвреживающей токсины, опасные для ЦНС.

Также отмечено антидепрессивное действие Гептрала, это связано со стимуляцией синтеза моноаминов – нейромедиаторов (в т.ч. серотонина), а также с метилированием фосфолипидов, являющихся важными структурными компонентами ЦНС.

Таким образом холестаз у беременных – патология обусловленная физиологическими изменениями функций печени связанных с беременностью. Специфическими маркерами ВХБ является повышение в крови уровня ГГТП, повышение в крови уровня ЩФ, повышение в крови уровня холестерина, повышение в крови уровня прямого билирубина, повышение в крови уровня ЖК (особенно глицин- или таурин-конъюгированных), увеличение в крови более чем в 1,5 раза соотношения холевой и ксенодексихолевой кислот. В дальнейшем следует изучить частоту распространения в Украине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грицько В.С. Внутрипеченочный холестаз беременных / В.С. Грицько, Н.И. Сопоко, С.Ф. Маило // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2007. – С. 2.
2. Кузьмин В.Н. Варианты течения и новые аспекты лечения вирусного гепатита В у беременных / В.Н. Кузьмин // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 86-91.
3. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита: Пер. с нем. / К.П. Майер. – М.: Гэотар медицина, 2008. – 423 с.
4. Шехтман М.М. Клинико-иммунологические варианты острых вирусных гепатитов и беременность / М.М. Шехтман // Журнал практических врачей. Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 16-21.
5. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром / Е.М. Шифман. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2003. – 429 с.
6. Vac Y. Hepatitis B and pregnancy / Y. Vac // Gastroenterol. Clin. Biol. – 2008. – № 32. – P. 9-12.
7. Clenney T.L. Corticosteroids for HELLP (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome / T.L. Clenney, A.J. Viera // BMJ. – 2008. – № 329. – P. 270-272.
8. Hay J.E. Liver disease in pregnancy / J.E. Hay // Hepatology. – 2012. – Vol. 47, № 3. – P. 1067-1076.
9. Lamivudine therapy in the treatment of chronic hepatitis B with acute exacerbation during pregnancy / J.H. Hung, C.J. Chu, P.L. Sung [et al.] // J. Chin. Med. Assoc. – 2011. – Vol. 71, № 3. – P. 155-158.
10. Severe liver disease in pregnancy / H. Chen, L. Yuan, J. Tan [et al.] // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2008. – Vol. 101, № 3. – P. 277-80.

Надійшла 07.11.2012 р.

Рецензент: проф. В.І.Лузін