

# Роль эфферентных методов в терапии внутрипеченочного холестаза беременных

*М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, И.Д. Фарион, И.И. Скирда*  
Киевский городской родильный дом №5

Нами был проведен анализ клинических и биохимических особенностей у беременных с внутрипеченочным холестазом. Анализ особенностей патогенеза внутрипеченочного холестаза беременных (ВХБ), данные биохимических исследований у наших пациенток позволил рассмотреть в качестве дополнения к основной терапии эфферентные методы лечения. Полученные данные позволяют нам рекомендовать плазмаферез в комплексной терапии ВХБ. Использование эфферентных методов позволяет добиться улучшения клинических, биохимических и перинатальных исходов у беременных и новорожденных.

Несмотря на достаточную техническую сложность методов эфферентной терапии, определенный консерватизм мышления, плазмаферез является чрезвычайно эффективным методом борьбы с эндотоксикозом и при отработке технологии его использования в акушерской практике, он является методом вне конкуренции по сравнению с медикаментозным лечением.

**Ключевые слова:** *внутрипеченочный холестаз беременных, плазмаферез.*

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) – один из наиболее часто встречающихся вариантов нарушений работы печени у беременных. По данным литературы, частота встречаемости данного осложнения колеблется от 1 на 270 до 1 на 7000 беременных [5, 7].

Обсуждается ряд причин, которые претендуют на роль этиологического фактора возникновения ВХБ, одним из которых является анатомическая или функциональная особенность систем, обеспечивающих метаболизм билирубина. Развивающаяся беременность и высокий уровень плацентарного β-эстрадиола и прогестерона провоцируют нарушения в мембранах гепатоцита, транспорта желчных кислот и нарушение экскреции продуктов обмена с желчью. Переносчики желчных кислот (таурохолат) располагаются в мембранах везикул плацентарных ворсин, что приводит к развитию морфологических изменений (полиморфизм структуры, эндотелиальная реакция) [2, 3, 6, 7]. Желчные кислоты, проникая через плацентарный барьер, могут оказывать вторичные эффекты на плод: усиление синтеза простагландинов в печени плода, что является одной из причин повышенной частоты преждевременных родов в этой группе пациентов [4]. В пользу этой теории свидетельствует и тот факт, что у ряда пациенток, которые перенесли ВХБ, имелись в анамнезе ссылки на семейный характер такого варианта течения беременности (кожный зуд в период беременности у матерей, сестер) [4, 6, 7]. Прием эстрогенов вне беременности (гормональная контрацепция, применение заместительной терапии эстрогенами) также может приводить к появлению зуда [6].

Несмотря на преимущественно доброкачественное течение, ВХБ может приводить к серьезным осложнениям течения беременности, послеродового периода, ухудшает прогноз для плода и новорожденного. Согласно данным литературы, преждевременные роды встречаются у каждой третьей пациентки, антенатальная гибель плода у каждой десятой пациентки с ВХБ. Несомненно влияние этого осложнения на систему гемостаза. Послеродовые кровотечения встречаются с частотой 17% [1, 4–7].

Актуальность проблемы обусловлена тем, что симптоматика ВХБ не всегда носит выраженный характер, остается незамечен-

ной практическими врачами. Биохимические изменения, характерные для ВХБ, расцениваются как прогностически малоценные. Поздние результаты такого отношения к проблеме ВХБ существенно осложняют перинатальные исходы.

**Цель исследования:** изучение причин и факторов развития ВХБ у беременных, определение ключевых показателей диагностики у беременных и оценка эффективности состояния пациенток с ВХБ с применением плазмафереза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 98 пациенток с симптомами или биохимическими изменениями, характерными для ВХБ, в сроке беременности от 24 до 39 нед. Беременные проходили лечение в отделении патологии беременности родильного дома № 5. Средний возраст беременных составил  $31,5 \pm 1,23$  года. Пациентки были разделены по паритету на две группы. Первая группа – 72 беременные, вторая – 27 беременных. Всем пациенткам проводили общеклинические и биохимические исследования крови с изучением концентрации общего белка, билирубина и его фракций, АЛТ, АСТ, ЩФ, γ-глутамилтрансферазы, желчных кислот, электролиты крови (натрий, калий). Отдельно исследовали систему гемостаза крови. Проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости. В протокол лечения ВХБ у пациенток первой группы включали базисную терапию: гепатопротекторы и холеретики (хофитол 5 мл внутривенно капельно на 200 мл изотонического раствора натрия хлорида, потом перорально трижды в день, гепабене по 1–2 таблетки 2–3 раза в день, 14–21 день), урсофальк в дозе 2–4 капсулы в сутки, адеметионин (геитрал) внутривенно в дозе 400 мг на 200 мл натрия хлорида на протяжении 7–10 дней, потом перорально 14–21 день по 400 мг дважды в день; антиоксиданты – токоферола ацетат по 100 мг 2 раза в день, аскорбиновая кислота 5% 5,0 мл внутривенно в 20,0 мл 40% глюкозы ежедневно на протяжении 10–14 дней, витамины группы В; энтеросорбенты, противозудные препараты при необходимости (супрастин 2% – 1,0 мл, фенобарбитал 0,05).

Пациенты второй группы получали в составе терапии плазмаферез центрифужный на аппарате «Гемонетик» (США).

Плазмаферез выполняли непрерывным одноигольным методом. Целью и клинической задачей эфферентной терапии была илиминация плазмы в объеме 1 ОЦП суммарно за 3–5 сеансов.

Выполняли низкообъемный плазмаферез в амбулаторных условиях с удалением плазмы за 1 сеанс 20–25% от ОЦП.

Восполнение ввели по принципу 1:2 и 1:3 солевыми растворами с предварительной гемодилюцией перед началом процедуры.

Переносимость процедуры всеми пациентками была удовлетворительной, гемодинамический профиль больных во время процедуры и в ранний послеоперационный период соответствовал эукинетическому типу.

Интервалы между проводимыми плазмаферезами составляли 2–3 дня с учетом динамического лабораторного контроля белкового обмена и критериев эндотоксикоза (АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин), а также коагуляционного потенциала крови.

Динамика снижения уровня трансаминаз в группе, где применяли плазмаферез после 1–2 сеансов составила 50–70% от исходного уровня, при этом средний объем утилизированной плазмы от

Биохимические маркеры у беременных с ВХБ

Показатели	Референтные значения	Умеренно выраженный ВХБ (n=29)	Тяжелый ВХБ (n=71)
АЛТ, ЕД/л	5,3-31	86,7±4,9	201,5±11,6*
АСТ, ЕД/л	5,6-35	72,1±2,1	132,6±9,7*
Общий билирубин, мкмоль/л	4,2-20,4	26,6±1,7	34,9±0,8*
ЩФ, ЕД/л	85-220	398,7±12,6	593,6±25,6*

Примечание: \* p<0,01.

Данные биохимических исследований у пациенток первой группы

Показатели	Первичное обследование (n=72)	Перед родоразрешением (n=72)
АЛТ, ЕД/л	69,8±2,5	129,4±2,9*
АСТ, ЕД/л	73,5±4,2	99,7±0,8*
Общий билирубин, мкмоль/л	23,6±3,1	35,7±1,4*
ЩФ, ЕД/л	253,7±4,1	432±21,8*

Примечание: \* p<0,01.

Данные биохимических исследований у пациенток второй группы

Показатели	До проведения эфферентной терапии (n=27)	После проведения эфферентной терапии (n=27)
АЛТ, ЕД/л	269,8±2,5	71,8±2,9*
АСТ, ЕД/л	186,4±6,7	48,6±1,3*
Общий билирубин, мкмоль/л	78,5±0,9	24,9±0,7*
ЩФ, ЕД/л	659,9±46,5	195,9±12,8*

Примечание: \* p<0,01.

ОЦП составил около 600–900 мл (от расчетного ОЦК в пределах 18–25%).

Средние сроки лечения составили 10–12 дней, при сравнительном анализе с первой группой динамика лечения эндотоксикоза была значительно выше.

В среднем снижение от исходного уровня АЛТ, АСТ при прямой элиминации плазмы наступало на 5–6-е сутки в 2–3 раза.

Дальше такой способ лечения лимитировался нарастанием гиподиспротеинемии, что требовало удлинения промежутков между сеансами плазмафереза или проведения прямой заместительной терапии препаратами крови, в частности СЗП, альбумином.

Поэтому, оценивая показатели риск-польза, при значительном снижении эндотоксикоза с достижением умеренной ферментемии в пределах АЛТ, АСТ 80–120 программа эфферентной терапии прекращалась с последующей поддерживающей терапией гепатопротекторами до родоразрешения.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ исходов предыдущих беременностей выявил среди обследованных пациенток достоверно высокую частоту преждевременных родов (у 17,3% пациенток) и перинатальных осложнений (11,2%).

Основными клиническими симптомами у пациенток были: кожный зуд (у 57,1% пациенток), диспепсические явления (у 43,8%), желтуха (у 2% пациенток), астенический синдром (у 43,9%). Повышение уровня трансаминаз более чем в пять раз – у 12,2% пациенток. Необходимо отдельно отметить, что кожный зуд является безусловным «маркером» ВХБ. Как правило, локализация зуда по передней брюшной стенке, передней поверхности голеней, усиливается в ночное время и оказывает значительное влияние на качество жизни пациенток (усиливает раздражительность, провоцирует бессонницу, нервную истощаемость). Прямой закономерности между уровнем желчных кислот в крови и выраженностью зуда нет. Существуют данные, которые позволяют предположить возникновение зуда с

участием эндогенных опиатов, синтез которых происходит в печени при холестазах [7].

На практике биохимическими маркерами ВХБ являются ЩФ и  $\gamma$ -ГТТ [1, 4, 6]. Длительный холестаз вызывает некробиотическое разрушение гепатоцитов и повышение уровня АЛТ, АСТ. Таким образом, повышение этого пула ферментов можно расценивать как оценку времени воздействия патологического процесса и дает возможность прогнозировать исход беременности [2, 3].

Следует отметить, что уровень  $\gamma$ -ГТТ у всех пациенток был в пределах нормальных значений. Согласно литературным данным, – это является маркером ВХБ.

У пациенток с базисным протоколом лечения в первой группе отмечались усиление диспепсических расстройств, умеренно выраженное усиление симптомов кожного зуда несмотря на проводимую терапию. Динамика биохимических показателей у пациенток первой группы представлена в табл. 2.

Стоит обратить внимание, что даже на фоне проводимого лечения наблюдалась картина ухудшения биохимических показателей. Вероятнее всего, это было обусловлено увеличением срока беременности с ростом гормональной нагрузки на механизмы переноса желчных кислот, с развитием вторичной гипербилирубинемии и цитолиза.

Исходы беременностей распределились следующим образом: преждевременные роды были у 14 пациенток (в том числе у одной по медицинским показаниям), что составило 19,4% пациенток группы. Послеродовые кровотечения отмечались у 20,8%. Признаки гипоксии плода, наличие мекония в околоплодных водах отмечались у трети пациенток (26,3%). Антенатальная гибель плода была у 2 пациенток, что составило 2,7% от общего количества в группе.

Недостаточный, по нашему мнению, эффект детоксикационной, гепатопротекторной и холеретической терапии заставил нас искать новые пути решения этой проблемы. В литературе существуют крайне немногочисленные упоминания о применении плазмафереза у этой категории пациенток.

Применение эфферентных методов позволяет достичь не только прямого детоксикационного действия, но и некоторых им-

мунокорректирующих эффектов: уменьшения количеств циркулирующих иммунных комплексов, продуктов перекисного окисления липидов. Применение курса лечебного плазмафереза значительно изменило соотношение биохимических показателей. Данные представлены в табл. 3.

У беременных второй группы внутривеночный холестаза протекал в тяжелой форме, с выраженными изменениями биохимических показателей. Клинически значимый эффект был достигнут после проведения курса из 3 процедур у 25 пациенток (95,2%). Субъективно уменьшение чувства мучительного зуда отмечали все пациентки этой группы. Диспепсические явления (тошнота, рвота, вздутие живота, боль в эпигастрии и пр.) исчезли лишь у 14 беременных (25,5%), что, возможно, было связано с наличием патологии пищеварительного тракта до возникновения клинических признаков ВХБ. Астенические проявления (усталость, слабость, раздражительность, сонливость) исчезали после первого сеанса у 20 пациенток (74,2%) второй группы, к концу проведения терапии значительное улучшение отмечалось у всех беременных.

Существенные биохимические сдвиги у беременных второй группы позволили пролонгировать беременность и добиться существенных различий в исходах беременностей во второй группе. Исходы беременностей в группе пациенток с проведением плазмафереза распределились следующим образом: преждевременные роды были у 8 пациенток (в том числе у одной по медицинским

показаниям), что составило 11,1% пациенток группы. Послеродовые кровотечения отмечались у 9,7%. Признаки гипоксии плода, меконияльная примесь в околоплодных водах отмечались у 15,2% пациенток. Антенатальной гибели плода у женщин этой группы не было.

Внедрение в практику лечения плазмафереза позволило добиться существенной пролонгации ведения этих беременных и существенного улучшения результатов в этой группе.

## ВЫВОДЫ

Нами был проведен анализ особенностей клинических и биохимических особенностей у беременных с ВХБ. Анализ особенностей патогенеза ВХБ, данные биохимических исследований у наших пациенток позволили нам рассмотреть в качестве дополнения эфферентные методы лечения. Полученные данные позволяют нам рекомендовать плазмаферез в комплексной терапии беременных с ВХБ. Использование эфферентных методов позволяет добиться улучшения клинических, биохимических и перинатальных исходов у беременных и новорожденных.

Несмотря на достаточную техническую сложность методов эфферентной терапии, определенный консерватизм мышления, тем не менее плазмаферез является чрезвычайно эффективным методом борьбы с эндотоксикозом и при отработке технологии его использования в акушерской практике, он является методом вне конкуренции по сравнению с медикаментозным лечением.

### Роль эфферентних методів в терапії внутрішньопечінкового холестазу вагітних М.В. Макаренко, Д.О. Говсєєв, І.Д. Фаріон, І.І. Скірда

Нами був проведений аналіз особливостей клінічних та біохімічних особливостей у вагітних із внутрішньо печінковим холестазом. Аналіз особливостей патогенезу внутрішньо печінкового холестазу вагітних (ВХВ), дані біохімічних досліджень у наших пацієнток дозволили нам розглянути як доповнення до основної терапії ефферентні методи лікування. Отримані дані дозволяють нам рекомендувати плазмаферез в комплексній терапії вагітних з ВХВ. Використання ефферентних методів дозволяє домогтися поліпшення клінічних, біохімічних і перинатальних наслідків у вагітних і новонароджених. Незважаючи на достатню технічну складність методів ефферентної терапії, певний консерватизм мислення, плазмаферез є надзвичайно ефективним методом боротьби з ендотоксикозом і при відпрацюванні технології його використання в акушерській практиці, він є методом поза конкуренцією в порівнянні з медикаментозним лікуванням.

**Ключові слова:** внутрішньопечінковий холестаза вагітних, плазмаферез.

### Role of efferent methods in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy M.V. Makarenko, D.O. Hovsyeyev, I.D. Farion, I.I. Skyrda

We analyzed the features of the clinical and biochemical characteristics of pregnant women with VHB. Analysis of features of pathogenesis VHB given biochemical studies in our patients allowed us to consider as a supplement to the main efferent therapy treatments. The data obtained allow us to plasmapheresis in the complex therapy of pregnant women with VHB. Using efferent methods allows for improvement of clinical, biochemical and perinatal outcomes in pregnant women and newborns.

In spite of sufficient technical complexity of efferent therapy methods, certain conservatism of thinking, however, plasmapheresis is an extremely effective method of combating endotoxemia and developing the technology of its use in obstetric practice, it is a method out of competition as compared with medication.

**Key words:** intrahepatic cholestasis during pregnancy, plasmapheresis.

## Сведения об авторах

**Макаренко Михаил Васильевич** – Киевский городской родильный дом № 5, 03027, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2; тел.: (044) 275-90-88

**Говсєєв Дмитрий Александрович** – Киевский городской родильный дом № 5, 03027, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2

**Фаріон Інна Дмитрієвна** – Киевский городской родильный дом № 5, 03027, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2

**Скірда Ігорь Іванович** – Киевский городской родильный дом № 5, 03027, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян Э.К., Дерябина Н.В., Воинов В.А./ Э.К. Айламазян, Н.В. Дерябина, В.А. Воинов / Плазмаферез в лечении холестатического гепатоза беременных // 8-я конференция Московского общества гематологов. – С.-Петербург. – 2000.
2. Бабак О.Я. / О.Я. Бабак/ Синдром холестазу (причини, механізми розвитку, клінічні прояви та принципи лікування) // Діагностика та лікування. – 2003. – № 2. – С. 236–242.
3. Герман С.В./ С.В. Герман/ Особенности патогенеза, клиники и лечения кожного зуда при синдроме холестазу // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – Т. 15, № 1. – С. 26–32.
4. Данченко Е.О./ Е.О. Данченко/ Влияние препаратов желчных кислоты на биосинтез ДНК, апоптоз и некроз гепатоцитов in vitro // Вопросы медицинской химии. – 2001. – № 47 (2). – С. 236–242.
5. Кузьмин В.Н. Холестаза беременных / В.Н. Кузьмин // Вестник российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 2001. – № 1. – С. 25–28.
6. Lorente S., Montoro M.A./ Cholestasis of pregnancy // Gastroenterology and Hepatology. – 2007; 30 (9): 541–548.
7. Pustl T., Beuers U. / U. Beuers, T. Pustl./ Intrahepatic cholestasis of pregnancy // Orphanet. J. Rare Dis. – 2007; 2:26.
8. Ropponen A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy/ A. Ropponen// J.Hepatology. – 2006. – Vol. 43. – P. 723–728.

Статья поступила в редакцию 22.10.2014