УДК 618.3+618.5]-036.1:616.36-003-02

Холестатичний гепатоз вагітних. Наслідки для плода та новонародженого

С.В. Бенюк
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

У статті представлені результати вивчення перинатальних наслідків у 129 жінок з холестатичним гепатозом вагітних залежно від проведеного лікування. Продемонстровано, що патологічні процеси в організмі вагітної, зумовлені холестазом, спричиняють збільшення частоти передчасних пологів, гіпотрофії плода, ризику антенатальної загибелі плода. Доведено, що включення еферентної терапії в комплекс лікування вагітних з холестатичним гепатозом покращує результати вагітності для плода та новонародженого.
***Ключові слова**: холестатичний гепатоз вагітних, перинатальні ускладнення.*

Найважливішою проблемою сучасного акушерства є попередження важких ускладнень вагітності та пологів, мертвонароджень, захворюваності та смертності новонароджених. Акушерську та перинатальну патологію можуть зумовлювати захворювання печінки, які виникають задовго до вагітності. У той самий час, вагітність може призвести до тяжких уражень печінки, оскільки цей орган, який відіграє виняткову роль в життєдіяльності організму, зазнає в період вагітності значного функціонального напруження.

Холестатичний гепатоз вагітних (ХГВ) – дисфункція печінки, що характеризується найбільш доброякісним перебігом в категорії захворювань печінки, які зустрічаються тільки під час вагітності. Відповідно до МКХ 10-го перегляду ХГВ кодується шифром О26.6.

Однією з основних причин холестазу є дизхолія – порушення співвідношення вмісту жовчних кислот, фосфоліпідів і холестерину. ХГВ може призводити до розвитку жовчнокам'яної хвороби і часто виникає на фоні холелітіазу [1, 4, 6]. Фізіологічна вагітність є сприятливим фоном для згущення і збільшення в'язкості жовчі, гіпотонії жовчовивідних шляхів і підвищення проникності жовчних капілярів внаслідок стимулювального впливу на процеси жовчоутворення і одночасно – інгібувального на процеси жовчовиведення постійно зростаючим пулом статевих стероїдів, які продукуються фетоплацентарним комплексом [1, 2, 6]. Акумуляція компонентів жовчі в гепатоцитах, печінкових канальцях, надмірна концентрація компонентів жовчі в крові, накопичення жовчних кислот в підшкірній жировій клітковині, зниження вмісту жовчі в кишечнику зумовлюють специфічність клінічних проявів ХГВ: свербіж шкіри, жовтяницю, темну сечу, стеаторею, мальабсорбцію, дефіцит жиророзчинних вітамінів, порушення мінералізації кісток [1–4, 6].

ХГВ є найбільш поширеним в країнах Скандинавії і Південної Америки (рівень ХГВ у Чилі складає 15–28%) [4, 6]. Поширеність в Європі, США, Канаді та Австралії становить від 0,1% до 1,5% [6]. Холестаз вагітних може успадковуватися за аутосомно-домінантним типом, сімейний анамнез обтяжений в 40–45% [5, 6]. Характерною рисою внутрішньопечінкового холестазу вагітних є його сімейний характер, а також схильність до рецидивів під час наступних вагітностей в 40–60%. На сьогодні доведений дефект гена MDR3 (ABCB4) та розвитку ХГВ [5, 6].

У жінок симптоми ХГВ минають одразу або в перший місяць після розродження, але характеризуються серйозними наслідками для плода. За даними літератури, ХГВ пов'язаний з підвищеним ризиком передчасних пологів, меконіальним забарвленням амніотичної рідини, ембріональною брадикардією, дистресом і смертю плода [1, 3, 6]. Основні механізми розвитку несприятливих для плода наслідків недостатньо вивчені. Низка досліджень продемонстрували зв'язок між підвищеним рівнем жовчних кислот (>40 мкмоль/л) в сироватці крові матері під час вагітності і частотою передчасних пологів та частотою асфіксії новонароджених [4, 6].

Мета дослідження: вивчити перинатальні наслідки у жінок з холестатичним гепатозом залежно від проведеного лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено комплексне обстеження 129 вагітних з холестатичним гепатозом і 50 практично здорових вагітних з фізіологічним перебігом вагітності та пологів (контрольна група) віком від 18 до 42 років. У дослідження не включали вагітних з хронічними захворюваннями печінки, вірусними гепатитами, шкірними захворюваннями.

Вагітні з холестатичним гепатозом розподілені на дві групи – основну і групу порівняння, співставні за віком, ступенем вираженості та тривалості ХГВ. Основну групу склали 40 вагітних з ХГВ, яким проводили лікування з використанням комплексної медикаментозної та еферентної терапії (плазмаферез). До групи порівняння увійшли 89 вагітних з холестатичним гепатозом, які отримували виключно медикаментозне лікування в складі: гепатопротектора (адеметіонін) в капсулах по 400 мг двічі на день між споживанням їжі перорально 14 днів, холеретика (урсодезоксихолева кислота) в капсулах по 250 мг два рази на день перорально 14–21 день (залежно від ступеня тяжкості), антиоксиданту (вітамін Е) в капсулах по 100 мг два рази на день під час їди перорально 14–21 день і ентеросорбенту (лігнін гідролізний) по 1 столовій ложці двічі на день для вживання всередину протягом 14 днів.

Комплексне обстеження вагітних з холестатичним гепатозом виконували до та після лікування. Проведено аналіз анамнестичних даних, антропометричні вимірювання, клініко-біохімічне обстеження вагітних з ХГВ, що включало визначення рівнів аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, загального та прямого білірубіну, загального холестерину, загальної та плацентарної лужної фосфатази, холевої, дезоксихолевої та хенохолевої кислот, а також загального їх рівня.

Еферентну терапію вагітним основної групи з використанням плазмаферезу проводили на базі кафедри акушерства та гінекології № 3 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця в КМПБ № 3 м. Києва. Мембранний плазмаферез виконували на апараті «Гемофенікс» з використанням плазмофільтрів «Роса». Курс еферентної терапії включав 4 процедури плазмаферезу з інтервалом 1–2 дні.

Таблиця 1

Частота пологів за термінами їхнього розвитку

Термін пологів	Основна група (n=40)		Група порівняння (n=89)	
	Абс. число	(M±m)%	Абс. число	(M±m)%
Передчасні	2	5,0±3,4	25	28,1±4,8
Термінові	38	95,0±3,4	64	71,9±4,9

Таблиця 2

Особливості розродження обстежених вагітних

Показники	Основна група (n=40)		Група порівняння (n=89)	
	Абс. число	(M±m)%	Абс. число	(M±m)%
Дострокове розродження за медичними показаннями з приводу тяжкості ХГВ	-	-	13	14,6±2,1
Самовільні передчасні пологи	2	5,0±3,4	12	13,5±2,3

Таблиця 3

Наслідки для плода і новонародженого у обстежених вагітних

Показники	Основна група (n=40)		Група порівняння (n=89)		Контрольна група (n=50)	
	Абс. число	(M±m)%	Абс. число	(M±m)%	Абс. число	(M±m)%
Загальне число новонароджених	40	100±0,0	89	100±0,0	50	100±0,0
Доношені	38	95,0±3,4	64	71,9±4,8	50	100±0,0
Недоношені	2	5,0±3,4	24	26,9±4,9	-	-
Гіпотрофія плода	-	-	10	11,2±3,9	-	-
Великий плід	-	-	5	5,6±2,4	2	4,0±0,9
Асфіксія новонародженого	-	-	7	7,9±2,0	-	-
Перинатальна смертність	-	-	1	11,2%±1,6	-	-

Таблиця 4

Патологія новонароджених від жінок обстежених груп

Характер патології	Новонароджені з основної групи (n=40)		Новонароджені з групи порівняння(n=89)		Новонароджені з контрольної групи (n=50)	
	Абс. число	((M±m)%	Абс. число	((M±m)%	Абс. число	((M±m)%
Гіпотрофія	-	-	10	11,2±3,9	-	-
Внутрішньоутробне інфікування	-	-	8	8,9±2,1	4	8,0±1,9
Порушення мозкового кровообігу	-	-	3	3,4±1,4	1	2,0±0,9
Синдром дихальних розладів	1	2,5±1,1	2	2,3±1,6	1	2,0±2,0

Патологію, виявлену у дітей в ранній неонатальний період, вивчали шляхом аналізу карт розвитку та історій хвороби новонародженого.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного дослідження було виявлено, що в групі вагітних з холестатичним гепатозом першонароджуючі склали 73,6% (95), повторнонароджуючі – 26,3% (34). У 25% повторнонароджуючих з ХГВ виявляли холестатичний гепатоз при попередніх вагітностях. Вивчення сімейного анамнезу показало, що у 38% вагітних з ХГВ захворювання зустрічалося у бабусь, матерів, рідних сестер.

Дані про частоту пологів за термінами їхнього розвитку серед вагітних з ХГВ наведені в табл. 1. У 28,1% вагітних, що отримували виключно медикаментозну терапію сталися передчасні пологи, що в 6 разів більше, ніж у вагітних, що отримували комплексне лікування з включенням еферентної терапії.

Частота дострокових пологів за медичними показаннями з приводу тяжкості холестатичного гепатозу вагітних та самовільних передчасних пологів в обох групах представлені в табл. 2.

Дострокове розродження за медичними показаннями з приводу тяжкості ХГВ (наростання симптомів і патологічних змін біохімічних показників ХГВ, а також погіршення внутрішньоутробного стану плода) проведене в 13 (14,6%) випадках у вагітних, що не отримували комплексну терапію з включенням еферентних методів. В основній групі, в жодному випадку вагітні не потребували розродження з приводу тяжкості ХГВ. Самовільні передчасні пологи у вагітних групи порівняння відзначалися в 2,6 разу частіше, ніж у вагітних основної групи.

У 92,5% випадків вагітні, що отримували комплексне лікування з включенням еферентної терапії, були розроджені через природні пологові шляхи. Лише в 3 випадках (7,5%) вагітні основної групи були розроджені шляхом операції кесарева розтину в плановому порядку. У вагітних, що отримували виключно медикаментозне лікування, пологи через природні пологові шляхи проведені в 55% випадків. Шляхом операції кесарева розтину були розроджені 45% вагітних цієї групи, в екстреному порядку майже в 4 рази частіше, ніж у плановому. Оперативне розродження у вагітних, що отримували медикаментозну терапію, проводили у 8 разів частіше. У 4 (4,5%) вагітних цієї групи пологи

закінчилися накладанням вихідних акушерських щипців або вакуум-екстракцією плода, а ручне обстеження порожнини матки було виконано в 19,1% випадків. У вагітних основної групи операцію накладання акушерських щипців, вакуум-екстракцію плода і ручне обстеження порожнини матки не проводили в жодному випадку.

У 40 жінок основної групи народилися 40 живих дітей, з них 38 – доношені і 2 – недоношені. У 89 жінок групи порівняння народилися 88 живих дітей, з них 64 доношених і 24 недоношених, 1 дитина народилася мертвою – антенатальна загибель при терміні вагітності 35 тиж. У контрольній групі у 50 здорових вагітних народилися 50 живих доношених дітей.

У табл. 3 представлені дані про наслідки для плода і новонародженого у обстежених вагітних.

У породілей групи порівняння 1/3 новонароджених були недоношеними, кожен девятий новонароджений народився з ознаками гіпотрофії. В одному випадку (11,2%) сталася антенатальна загибель плода при терміні вагітності 35 тиж.

Стан новонароджених оцінювали за шкалою Апгар. У основній і контрольній групі усі новонароджені, як на першій, так і на п'ятій хвилині, оцінені у 7–9 балів. У породілей групи порівняння 7 (7,9%) новонароджених народилися в стані асфіксії, з них 2/3 в стані легкої асфіксії з оцінкою за шкалою Апгар 6 балів, 1/3 – в стані средньотяжкої та тяжкої асфіксії з оцінкою за шкалою Апгар 5 і менше балів.

Кожен другий новонароджений з групи порівняння мав масу тіла від 3000 до 3300 г, кожен 5-й – від 2800 до 3000 г. Середня маса тіла доношених новонароджених склала 3082±35,2 г, недоношених – 2297±45,3 г. Кожен другий новонароджений в основній групі і в групі здорових породілей мав масу тіла від 3300 до 3500 г. Середня маса тіла новонароджених склала 3421,9±23,1 г – в основній групі та 3485,2±21,7 г – в контрольній. Середня довжина тіла новонароджених в трьох групах достовірно не відрізнялася.

Патологія, виявлена у дітей в ранній неонатальний період, представлена в табл. 4.

У 11,2% випадків у новонароджених від породілей, що отримували тільки медикаментозне лікування, відзначали ознаки гіпотрофії, чого не було в жодному випадку у новонароджених від породілей основної і контрольної груп. У кожного десятого новонародженого від породілей групи порівняння відзначали ознаки внутрішньоутробного інфікування, але відмінності з частотою подібних проявів у новонароджених контрольної групи недостовірні.

Порушення мозкового кровообігу (травматичного і гіпоксичного генезу) були діагностовані у 3,4% новонароджених групи порівняння і у 2,0% дітей з контрольної групи.

Синдром дихальних розладів діагностований у 2,5% дітей основної групи, у 2,3% дітей групи порівняння і у 2% дітей контрольної групи.

У новонароджених від породілей, що отримували еферентну терапію, випадків гіпотрофії, внутрішньоутробного інфікування, порушення мозкового кровообігу не виявлено в жодному випадку.

ВИСНОВКИ

Холестатичний гепатоз вагітних – специфічне ускладнення вагітності, що характеризується каскадом патологічних процесів, які погіршують якість життя вагітної, і, що важливо, призводять до фетальних та неонатальних ускладнень. Проведені дослідження свідчать, що включення еферентної терапії в комплексне лікування вагітних з холестатичним гепатозом, дозволяє вплинути на патогенез перинатальних ускладнень і покращити наслідки вагітності для плода та новонародженого.

Холестатический гепатоз беременных. Последствия для плода и новорожденного
С.В. Бенюк

В статье представлены результаты изучения перинатальных исходов у 129 женщин с холестатическим гепатозом беременных в зависимости от проведенного лечения. Продемонстрировано, что патологические процессы в организме беременной, обусловленные холестазом, приводят к повышению частоты преждевременных родов, гипотрофии плода, риска антенатальной гибели плода. Доказано, что включение эфферентной терапии в комплекс лечения беременных с холестатическим гепатозом улучшает исходы беременности для плода и новорожденного.

Ключевые слова: *холестатический гепатоз беременных, перинатальные осложнения.*

Intrahepatic cholestasis of pregnancy. The consequences for the fetus and newborn
S. Benyuk

The article presents the results of a study of perinatal outcomes in 129 women with intrahepatic cholestasis of pregnancy depending on the treatment. Demonstrated that the pathological processes in the body of a pregnant woman due to cholestasis, could increase the frequency of preterm birth, fetal malnutrition, the risk of fetal death. It is shown that the inclusion of efferent therapy in the complex treatment of pregnant women with intrahepatic cholestasis of pregnancy improves pregnancy outcomes for the fetus and newborn.

Key words: *intrahepatic cholestasis of pregnancy, perinatal complications.*

Сведения об авторе

Бенюк Светлана Васильевна – Киевский городской родильный дом № 3, 03148, г. Киев, ул. Василия Кучера, 7; тел.: (044) 405-60-33

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бодревич Б.Б. Сучасні погляди на синдром холестазу (етіологія, патогенетичні механізми, клінічні прояви, принципи діагностики) / Б.Б. Бодревич, Я.С. Денисюк // Гепатологія. – 2008. – № 2. – С. 24–39.
2. Звягинцева Т.Д. Внутрипеченочный холестаз: от патогенеза до лечения / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай // Укр. мед. часопис, 2012. – № 3 (89). – С. 79–83.
3. Чорновіл А.В. Диференціальна діагностика жовтяниць, зумовлених патологічною вагітністю / А.В. Чорновіл, *.Ю. Грицко, О.В. Кузьменко-Чорновіл // Гепатологія. – 2008. – № 1. – С. 28–43.
4. Bacq Y. Liver diseases unique to pregnancy: a 2010 update. Clin res hepatol gastroenterol 2011, 35:182–193.
5. Dixon P.H. A comprehensive analysis of common genetic variation around six candidate loci for intrahepatic cholestasis of pregnancy. / Dixon P.H., Wadsworth C.A., Chambers J. et al. // Am J gastroenterol 2014, 109:76–84.
6. Pusl T. Intrahepatic cholestasis of pregnancy / Pusl T., Beuers U. // Orphanet Journal of Rare Diseases 2007, 2:26. Режим доступу: http://www.OJRD.com/content/2/1/26.

Статья поступила в редакцию 19.03.2015