

Различные виды терапии холестатического гепатоза у беременных

М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, О.Н. Сыса, Р.В. Протас, И.И. Скирда

Киевский городской родильный дом № 5

В статье приведены результаты лечения беременных с развившимся холестатическим гепатозом средней и тяжелой степени тяжести с помощью эфферентной терапии (плазмаферез) в сравнении с традиционной медикаментозной терапией. Результаты приведены за 2012–2014 гг. у женщин, которые находились на лечении в отделении экстрагенитальной патологии городского родильного дома № 5. После использования плазмафереза в лечении холестатического гепатоза беременных удалось значительно уменьшить сроки госпитализации и повысить эффективность клинического выздоровления.

Ключевые слова: холестатический гепатоз беременных, эфферентные методы лечения, эндотоксикоз, плазмаферез, гептрал.

Холестатический гепатоз беременных (ХГБ) – дистрофическое поражение печени в результате повышенной чувствительности гепатоцитов к половым гормонам и генетически детерминированным энзимопатиям. Функциональными проявлениями ХГБ являются обменные нарушения холестерина и желчных кислот в гепатоцитах и вследствие этого нарушение процессов желчеобразования и оттока желчи по внутريدольковым желчным протокам [7].

Первое сообщение о ХГБ появилось в литературе в 1883 году, когда Ф. Альфельд описал интенсивный кожный зуд на фоне легкой желтухи в последнем триместре беременности, полностью регрессирующий после родоразрешения [1].

Для ХГБ нехарактерны гепатоспленомегалия, диспепсия и болевой синдром (табл. 1).

Проявления ХГБ могут быть как с холестатическим синдромом, так и без него, иногда с изолированным цитолизом или только с холестазами и воспалительной мезенхимальной реакцией. Эта патология у беременных чаще всего полиэтиологична. Основная угроза прогрессирования гепатоза это развитие эндотоксикоза и в крайней степени мультиорганной дисфункции на фоне нарушения метаболизма печени, уменьшения детоксикационной и белковосинтетической функции. В условиях акушерского стационара лечение ХГБ задание не из легких, но лечить и корригировать синдромальную патологию возможно и необходимо, поскольку поражение печени всегда сопровождается общим токсическим влиянием на организм и независимо от этиологии рекомендуется введение такого понятия, как «эндотоксикоз» с последующим снижением токсической нагрузки на беременную и плод во время лечения гепатоза [8].

ХГБ обычно дебютирует в III триместре (28–35 нед), в основном на 30–32-й неделе беременности. В табл. 2 приведены основные критерии степеней тяжести гепатоза в бальной оценке [6].

Степени тяжести:

- < 10 баллов – легкая степень;
- 10–15 баллов – средняя степень;
- > 15 баллов – тяжелая степень.

Дифференциальная диагностика ХГБ представлена в табл. 3.

В лечении ХГБ используют медикаментозные препараты:

- 1) гепатопротекторы и холеретики – препараты артишока, расторопши;
- 2) препараты урсодезоксихолевой кислоты – урсофальк 500 мг на ночь на протяжении 14–21 дней;
- 3) препарат адеметионин – гептрал. При легкой степени течения гепатоза рекомендован прием 400 мг два раза на день между приемами пищи на протяжении 14–21 дней. При средней степени тяжести и тяжелом течении гепатоза гептрал принимают в виде двухэтапной схемы: сначала внутривенное введение (капельное введение в 400 мл раствора NaCl в дозе 400 мг/сут 7–10 дней), а затем 400 мг два раза в день между приемами пищи на протяжении 14–21 дней;
- 4) энтеросорбенты – энтеросгель курсами по 10–14 дней;
- 5) противозудные препараты при необходимости – супрастин 2% – 1,0 внутримышечно на ночь;
- 6) обязательное лечебное питание – диета № 5.

Плазмаферез в лечении гепатоза беременных

Плазмаферез является вариантом выбора при нарастании эндотоксикоза, холестаза, гепатоцитоза, резистентных к консервативной терапии. С целью экстренной детоксикации, нормализации метаболизма и лечения К-зависимых коагулопатий, сопровождающих любой тип печеночной недостаточности, мы использовали низкообъемный плазмаферез, в отдельных случаях плазмообмен. Несмотря на мнения многочисленных авторов о пользе и эффективности мембранного плазмафереза [2] мы за последние годы практически отказались от его использования, отдав предпочтение закрытым системам центрифужного типа. Поскольку при использовании этих систем процедура значительно лучше управляется и надежно просчитывается по конечному результату. Целью программного плазмафереза являлась суммарная эксфузия плазмы не менее 70% от расчетно-

Таблица 1

Клинические симптомы ХГБ

Клинические симптомы	Частота, %
Кожный зуд	100
в том числе генерализованный	56,6
Желтушная окраска кожи и слизистых оболочек	7,7
Нарушение сна	69,8
Эмоциональные расстройства	69,0
Экскориации кожных покровов	63,9

Балльная оценка степеней тяжести ХГБ

Критерии диагностики	Баллы
1. Кожный зуд	
– незначительный локальный	1
– интенсивный локальный без нарушений сна	2
– генерализованный с нарушениями сна, эмоциональными нарушениями	3
2. Состояние кожных покровов	
– норма	0
– единичные экскориации	1
– множественные экскориации	2
3. Желтуха	
– нет	0
– субэктеричность	1
– выраженная эктеричность	2
4. Повышение активности общей щелочной фосфатазы, ЕД/л	
– 400-500	1
– 500-600	2
– больше 600	3
5. Повышение общего билирубина, мкмоль/л	
– 20-30	1
– 30-40	2
– больше 40	3
6. Повышение активности аминотрансфераз (АлАТ, АсАТ), ЕД/л	
– 40-60	1
– 60-80	2
– больше 80	3
7. Повышение уровня холестерина, ммоль/л	
– 6-7	1
– 7-8	2
– больше 8	3
8. Начало заболевания	
– после 36-й недели	1
– 34-36 нед	2
– 30-33 нед	3
9. Длительность заболевания	
– 2-3 нед	1
– 3-4 нед	2
– больше 4 нед	3
10. Задержка развития плода	
– нет	0
– есть	1

го объема циркулирующей плазмы (ОЦП). Именно соблюдение этого условия, по нашему мнению, дает надежный терапевтический эффект в лечении гепатоза и эндотоксикоза.

Метод расчета объема циркулирующей крови (ОЦК) и ОЦП по универсальной методике.

Отношение объема удаленной плазмы к объему плазмозамещающих растворов составляет 1:1,5–1:2. Количество удаляемой плазмы за одну процедуру плазмафереза – 25–30% ОЦП (в среднем 600–700 мл плазмы) [4]. Курс плазмафереза состоит из 3–5 процедур с интервалом 2 дня. Плазмаферез проводили в изоволемическом режиме. Плазмозамещение главным образом физиологическим раствором. При исходной гипопротенемии (общий белок <65 г/л) в конце каждой процедуры проводят инфузию 100 мл 10% альбумина. При рецидивировании заболевания или недостаточном клиническом эффекте проводят повторный курс плазмафереза. Доза гепарина на одну процедуру составляет 2500–5000 ЕД [3].

Противопоказания для проведения плазмафереза абсолютные:

- выраженные органические изменения со стороны сердечно-сосудистой и нервной системы;
- анемия (Hb<80 г/л);
- гипопротенемия (уровень общего белка <60 г/л);
- тромбоцитопения (тромбоциты <100×10⁹/л);
- гипокоагуляция;
- угроза выкидыша или преждевременных родов.

Критерии эффективности:

- нормализация клинико-лабораторных показателей;
- прекращение зуда;
- исчезновение желтухи;
- пролонгирование беременности;
- снижение эндотоксической нагрузки;
- отсутствие фетоплацентарной недостаточности.

Дифференциальная диагностика ХГБ

Показатель	ХГБ	Острый жировой гепатоз беременных	HELLP-синдром*	Вирусный гепатит
Патогенез	Застой желчи	Истощение дезинтоксикационной способности гепатоцитов Иммунодефицит Нарушение липотрофической функции печени	Гемолиз Повышение активности печеночных ферментов Малое количество тромбоцитов	Вирусное поражение ретикулогистиоцитарной системы и паренхимы печени
Клинические проявления	Кожный зуд Экскориации кожных покровов Слабая желтуха	Слабость, тошнота, изжога, рвота, желтуха, боль в животе	Слабость Петехиальная сыпь Желтуха Микроангиопатия	Слабость, тошнота, рвота, желтуха, катаральные явления, артралгии
Лабораторные данные:				
Билирубин	Повышается незначительно	Повышается	Повышается	Высокий
АлАТ, АсАТ	Повышены	Высокие	Повышаются	Высокие
Белок крови	Нормальный	Низкий	Низкий	Низкий
Диспротеинемия	Нет	Диспротеинемия	Диспротеинемия	Диспротеинемия
Холестерин	Повышен	Понижен	Нормальный	Повышен
ЩФ	Повышена	Повышена	Нормальная	Повышена
ДВС	Нет	ДВС	ДВС	ДВС
Течение беременности и родов	Благоприятное Преждевременные роды ЗРП	Хроническая ПН Неблагоприятное Срочное прерывание беременности Аntenатальная гибель плода	Неблагоприятное Срочное прерывание беременности	Неблагоприятное Аntenатальная гибель плода

Примітка. *Н – гемолиз (haemolyse), EL – повышенное содержание печёночных ферментов (elevated liver enzymes), LP – низкое количество тромбоцитов (low platelet count).

Таблица 4

Динамика снижения уровня АТ в течение лечения ХГБ

Группа		Дни лечения			
		3-5-й	6-8-й	9-11-й	12-14-й
I	n=3	324±6,4	267±4,2*	128±2,7	64±2,3
	n=6	187±3,1	154±3,2*	97±3,1	48±2,1
II	n=14	378±5,7	127±3,5	51±2,9	32±3,2
	n=34	192±3,8	97±2,7	40±2,6	25±3,1

Примечание: * p<0,05.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За 2012–2014 гг. в отделении экстрагенитальной патологии городского родильного дома № 5 находились на обследовании и лечении 57 беременных с холестатическим гепатозом средней и тяжелой степени тяжести. Всем беременным было предложено лечение эфферентными методами (плазмаферез). 9 женщин отказались от применения плазмафереза и настаивали на проведении традиционного медикаментозного лечения, описанного выше, остальные 48 беременных подписали добровольное согласие и получили лечение плазмаферезом в объеме трех процедур с интервалом один день. Среди 9 женщин, получивших медикаментозную терапию (I группа), у 3 была диагностирована тяжелая степень течения холестатического гепатоза согласно приведенной балльной оценки степени тяжести ХГБ. Во II группе беременных из 48 пациенток с холестатическим гепатозом у 14 было тяжелое течение заболевания. Сроки гестации в обеих группах были практически идентичны от 28 до 35 нед беременности. Средний возраст беременных I группы составил 31,6±1,23 года, II – 33,1±2,2 года. Всем пациенткам проводили общеклинические и биохимические исследования с изучением концентрации билирубина, общего белка, альбумина, АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТ, электролитов крови. Гемостаз изучали с помощью рутинной гемостазиограммы и тромбэластографии (ТЭГ). Кроме того, всем пациенткам было

проведено УЗИ гепатобилиарной системы с целью исключения органического характера поражения печени. Маркеры гепатитов у беременных с ХГБ были отрицательны. Таким образом, верифицировав ХГБ и его клинический вариант, беременные получали лечение в зависимости от выбранного метода.

Статистическую обработку данных выполняли с применением программы Microsoft Office Excel 2003, а также с помощью пакетов прикладных программ Statistica 6,0 с использованием параметрических и непараметрических методов, критерия достоверности Стьюдента (t) с последующим определением уровня достоверности различий. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя результаты лечения ХГБ, следует отметить, что основной симптом гепатоза – кожный зуд – перестал беспокоить женщин II группы в 95,8% после первой процедуры плазмафереза. У 2 беременных с тяжелым течением гепатоза степень зуда значительно снизилась после первой процедуры и полностью исчез зуд после повторного плазмафереза. У женщин I группы пришлось использовать антигистаминные препараты для снижения степени зуда у всех 3 беременных с тя-

желым течением заболевания и 2 беременных со средней степенью тяжести гепатоза (55,5%). И только через 7–10 дней терапии степень кожного зуда постепенно начала снижаться.

Уровень цитолиза при применении плазмафереза у беременных II группы имел волнообразный характер. Это связано с синдромом «рикошета», поскольку коэффициент распределения средних молекул и, в частности, трансаминаз, в тканях приближается к единице. Повышение уровня АлАТ, АсАТ, ЩФ после первого сеанса плазмафереза, сопровождалось резким снижением ферментов после второго сеанса и нормализацией после третьего. При медикаментозной терапии снижение ферментемии отмечалось через 3–4 дня после начала лечения и с медленной динамикой достигало нормы на 14–21-й день лечения (табл. 4).

Поскольку у пациенток II группы значительно раньше статистически достоверно ($p < 0,05$) происходило клиническое улучшение при лечении ХГБ, это позволило существенно сократить сроки стационарного лечения. Назначение сопровождающей гепатопротекторной терапии после программной эфферентной детоксикации в наших наблюдениях не приводило к рецидиву ХГБ до родоразрешения. Это позволило пролонгировать беременность до физиологических сроков с минимизацией

ее рисков для беременных и новорожденных. Преждевременные роды в 36 нед были у одной женщины из I группы и у двух женщин из II группы ($p > 0,05$), что оказалось статистически недостоверно и не зависело от метода лечения гепатоза. В обеих группах исследования перинатальных потерь не было [5].

ВЫВОДЫ

1. Применение концепции эндотоксикозов в акушерской клинической практике позволило наиболее оптимально и оперативно осуществлять выбор метода лечения холестатического гепатоза беременных (ХГБ).

2. Концепция эндотоксикозов позволила определить надежные критерии для старта терапии ХГБ и контроля ее качества.

3. Согласно концепции эндотоксикоза программный плазмаферез занимает ведущее место в акушерской клинической практике, обеспечивая быстрый клинический эффект и пролонгацию беременности до физиологических сроков.

4. Использование плазмафереза в акушерской практике не только сокращает сроки лечения ХГБ и сопровождающего его эндотоксикоза, но и позволяет добиться улучшения перинатальных исходов у беременных и новорожденных.

Різні методи лікування холестатичного гепатозу у вагітних

М.В. Макаренко, Д.О. Говсеев, О.М. Сиса, Р.В. Протас, І.І. Скирда

У статті наведені результати лікування вагітних, у яких розвивується холестатичний гепатоз середнього та важкого ступеня тяжкості за допомогою ефферентних методик (плазмаферез) у порівнянні з традиційним медикаментозним лікуванням. Результати за 2012–2014 роки наведені у жінок, які перебували на лікуванні у відділенні екстрагенітальної патології міського пологового будинку № 5. Після використання плазмаферезу в лікуванні холестатичного гепатозу вдалось зменшити строки госпіталізації та підвищити клінічну ефективність лікування.

Ключові слова: холестатичний гепатоз вагітних, ефферентні методи лікування, ендотоксикоз, плазмаферез, гентрал.

Different types of therapy cholestatic hepatotoxicity in pregnant women

M.V. Makarenko, D.A. Govseev, O.N. Sysa, R.V. Protas, I.I. Skyrda

This article presents results of treatment pregnant women with severe cholestatic hepatotoxicity using efferent therapy (plasmaferesis) in comparing with traditional drug therapy. Results are given for women, who had been treated in extragenital pathology department in kyiv maternity house №5 from 2012 till 2014 year. After implementation of plasmaferesis in treatment of cholestatic hepatotoxicity it was managed to decrease dramatically terms of hospitalization and increase clinical recovery effectively.

Key words: cholestatic hepatotoxicity, efferent therapy, plasmaferesis, endotoxemia.

Сведения об авторах

Макаренко Михаил Васильевич – Киевский городской родильный дом № 5, 03037, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2
Говсеев Дмитрий Александрович – Киевский городской родильный дом № 5, 03037, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2

Сыса Оксана Николаевна – Киевский городской родильный дом № 5, 03037, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2; тел.: (050) 633-11-95

Протас Руслан Викторович – Киевский городской родильный дом № 5, 03037, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2; тел.: (067) 784-25-63

Скирда Игорь Иванович – Киевский городской родильный дом № 5, 03037, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2; тел.: (096) 470-44-25

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Paternoster D.M. Intra-hepatic cholestasis of pregnancy in hepatitis C virus infection / D.M. Paternoster et al. // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 2002. – Vol. 81. – P. 99–103.
2. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. – М.: Эскулап, 2002. – 270 с.
3. Ветров В.В., Бараташвили Г.Г., Заверская И.Е., Романова М.В., Ильин А.Б., Корсаков В.С., Петров Ю.А. Плазмообмен при тяжелом синдроме гиперстимуляции яичников (клиническое наблюдение) // Бюлл. ФСКЭ им. В.А. Алмазова. – 2011, октябрь.

Приложение 4. Тезисы VI Международной конф. по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный». 6–7 октября 2011. – СПб. – С. 23.
4. Ветров В.В. Сравнительная характеристика подходов к проведению плазмафереза в акушерской практике в России и за рубежом // Бюлл. ФСКЭ им. В.А. Алмазова. – 2011, октябрь. Приложение 4. Тезисы VI Международной конф. по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный».

6–7 октября 2011. – СПб. – С. 22–23.

5. Ветров В.В., Васильев В.Е., Дудниченко Т.А., Иванова Ю.С., Пянова И.В. Состояние новорожденных детей от матерей с холестатическим гепатозом, получавших перед родами эфферентную терапию // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – М., 2011. – № 6. – С. 94–100.
6. Ветров В.В., Васильев В.Е., Дудниченко Т.А. Эфферентная терапия в акушерской практике // Педиатр. – 2011. – № 2 (вып. IV). – С. 85–89.
7. Роцупкина И.А., Ветров В.В. Ре-

зультаты применения безаппаратного мембранного плазмафереза у беременных с преэклампсией и гепатозом // Мат. Всеросс. Конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика – в эпицентре женского здоровья». – М., 2012. – С. 104–105.
8. Ветров В.В., Иванов Д.О., Дудниченко Т.А., Васильев В.Е., Иванова Ю.С., Марченко К.А., Пянова И.В. Эффективность эфферентных методов терапии при преэклампсии // Пробл. женского здоровья. – 2013. – № 3, Т. 8. – С. 39–43.