

with losartan in the tumor necrosis factor- α ($p < 0.05$), hydroxyproline ($p < 0.05$) established, the parameters of endogenous intoxication in a month of treatment and stabilization effect with a tendency to improve in six months.

УДК 615 – 03: 616.361:618.2

Применение урсодезоксихолевой кислоты при внутрипеченочном холестазах беременных

Ю.М. Степанов, В.Б. Ягмур, С.С. Ягмур, Л.Я. Мельниченко
ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины» (Днепропетровск)

Внутрипеченочных холестаз беременных (ВХБ) – состояние, характерным симптомом которого является зуд, возникающий в позднем втором или третьем триместре, иногда сопровождающийся повышением уровня желчных кислот в сыворотке крови и изменением активности печеночных ферментов. Редко манифестация ВХБ происходит раньше – на 6-8 неделе. После родов зуд исчезает, а уровень печеночных ферментов и общих желчных кислот нормализуется в течение 2 – 3 недель. Атипичные симптомы – желтуха, поносы, тошнота, анорексия, гепатомегалия. Течение ВХБ относительно благоприятное, хотя некоторые исследователи связывают с ним возрастание уровня перинатальной патологии и спонтанных преждевременных родов. Имеются данные о зависимости патологии от сезона года (чаще зимой) и наличия многоплодной беременности [1].

Можно предположить, что легкие формы заболевания с незначительным зудом и минимальным увеличением печеночных ферментов часто остаются не диагностированными [2]. Сведения о распространенности ВХБ в нашей стране отсутствуют.

Холестаз – нарушение образования и оттока желчи, которое приводит к аккумуляции желчных солей в гепатоцитах и крови. Факторами развития холестаза (исключая холестаз, развившийся

вследствие механической желтухи) являются дефекты систем, обеспечивающих транспорт желчных солей и их кислот через синусоид в гепатоцит, транспорт их внутри гепатоцита к билиарной мембране, или патология систем, которые отвечают за транспорт этих веществ через билиарную мембрану в желчные каналцы [1].

Желчные кислоты (ЖК) являются конечными продуктом печеночного холестеролового метаболизма. К собственным ЖК беременной присоединяются ЖК плода, которые синтезируются уже на ранних сроках гестации и экскретируются через плаценту с помощью механизмов до сих пор не известных. Этиология ВХБ до настоящего времени полностью не изучена. Основной причиной считается нарушение образования как предпеченочных, так и внутрипеченочных транспортных форм, вследствие развития гиперчувствительности к метаболитам эстрогена и прогестерона, что подтверждается развитием ВХБ в период наибольшей концентрации гормонов и исчезновением холестаза после родов. У женщин с ВХБ обнаруживается нарушение выведения метаболитов прогестерона – прегналон и прегнадиол [3].

Высказывается предположение, что из-за холестаза индуцируется экспрессия сывороточного аутоаксима (АТХ), увеличивается содержания лизофосфатидной кислоты возле немиелинизированных нервных окончаний. Лизофосфатидная кислота затем активирует эти нейроны через один из своих рецепторов и может вызывать зуд [4]. Зуд кожи является основным симптомом, который должен настораживать в отношении развития этой патологии. Не всегда интенсивный сначала, впоследствии зуд может нарастать и становиться мучительным до такой степени, что возникает необходимость в проведении преждевременного родоразрешения.

При биохимических исследованиях определяются повышение содержания ЩФ, ГГТП. Уровень билирубина чаще всего не превышает показатели нормы. Часто на фоне нормальных показателей печеночных ферментов единственный объективный показатель ВХБ – повышение содержания общих ЖК [5, 6].

Лечение ВХБ должно быть направлено на устранение субъективных симптомов у матери, нормализацию биохимических показателей и обеспечение адекватного акушерского наблюдения для предотвращения фетальных нарушений

УДХК в настоящее время является препаратом выбора для терапии холестатического синдрома. Среди механизмов действия УДХК активно изучаются изменения в композиции желчных кислот, защита мембраны гепатоцитов, иммуномодулирующие эффекты, влияние на транспортные механизмы и гидрокарбонатно-зависимый холерез [7]. В 1999 году Rodrigues С.М., Marín J.J., Brites D. провели оригинальное исследование с целью оценки безопасности приема УДХК для беременных женщин и для новорожденных детей. Лечение УДХК не приводило к росту уровней потенциально токсичных метаболитов.

В 2002 году, Jenkins J.K., Boothby L.A. проводили всесторонний литературный поиск в базе Medline и проанализировали 8 клинических исследований для оценки безопасности и эффективности УДХК в лечении беременных. Данные поддерживали использование УДХК как первую, а холестирамин – как вторую линию для лечения этого состояния [8]. Лечебные эффекты УДХК при холестазах обусловлены стимуляцией экспрессии транспортеров каналикулярной и базолатеральной мембраны гепатоцитов. Было показано увеличение в ткани печени содержания белка переносчика ЖК OATP-2 и каналикулярного транспортера Vser после лечения УДХК. Известна стимуляция этим препаратом секреции бикарбонатов холангиоцитами [9]. В основе этого процесса лежит так называемый «холегепатический шунт», когда УДХК всасывается холангиоцитами и обменивается на бикарбонаты, затем циркулирует в печени и снова поступает в желчь.

Цель работы: изучить клинические проявления, биохимические показатели и оценить влияние лечения на субъективное состояние и объективные показатели у беременных с внутрипеченочным холестазом.

Под наблюдением в консультативной поликлинике ГУ «ИГ НАМН Украины» находились 19 женщин с диагнозом «внутрипеченочный холестаз беременных», возраст пациенток от 18 до 34 лет, в среднем (24,5±2,7) года. Срок беременности при обращении в связи с появлением первых симптомов был от 25 до 30 недель. У 9 пациенток беременность была первой, у 9 – второй, 1 женщина ожидала третьего ребенка.

По данным анамнеза 7 из 9 наблюдавшихся женщин, ощущали зуд кожи во время второй половины предыдущей беременности; 3 пациентки, пользовавшиеся в прошлом оральными контрацептивами, были вынуждены прекратить их прием вследствие изменений печеночных проб и ухудшения самочувствия, в том числе, появления кожного зуда.

Исследовались маркеры вирусных гепатитов А, В, С, цитомегаловируса, вируса Епштейна-Барра. Исключались: острое воспаление и обструкция желчевыводящих путей, первичный билиарный цирроз, аллергические и аутоиммунные заболевания, дерматоз беременных и другие заболевания кожи.

При проведении биохимических исследований определяли активность трансаминаз: АЛАТ (ммоль/л), АСАТ (ммоль/л); ГГТП (ед./л), щелочной фосфатазы (ед./л), концентрации билирубина (мкмоль/л), холестерина (ммоль/л), ЖК (ммоль/л).

В качестве лечебных средств применяли урсосан (препарат урсодезоксихолевой кислоты, производство PRO.MED.CS, Прага) и активированный уголь или мультисорб. Урсосан назначали в суточной дозе 10 – 15 мг/кг массы тела (по 1 капсуле 3 раза в день после еды); активированный уголь – по 3 таблетки 3 раза в день, или (при склонности к запорам) мультисорб по 1 десертной или столовой ложке 3 раза в день.

Энтеросорбент назначали рано утром натощак, через 2 часа после обеда и за 2 часа до следующего приема пищи и перед сном. Контроль результатов лечения проводился дважды: через 2 недели приема препаратов и через 2 недели после родов. Статистический анализ проводили с использованием пакета Statistica 6. Оценка количественных данных с нормальным распределением была в виде среднего значения (М) и стандартного отклонения (m). Также использовались мода, медиана 25-и и 75-и процентиля, размах данных. Качественные показатели были представлены в процентах от общего количества.

Результаты обследования. Основной жалобой пациенток был зуд кожи, интенсивность которого оценивалась по 4-х бальной шкале: 1 балл – зуд появлялся редко, 2 балла - непостоянный зуд с преобладающими бессимптомными периодами, 3 балла – преобладающие периоды зуда, сменяющиеся более короткими

бессимптомными периодами, 4 балла – постоянный зуд кожи в течение дня и ночи.

Распределение по выраженности зуда происходило следующим образом: на максимально выраженный зуд жаловалась лишь 1 пациентка (5,3%); остальные беременные с интенсивностью зуда с оценкой 1, 2 и 3 балла были распределены почти поровну (35,8%, 26,3% и 31,6% соответственно) (рис. 1).

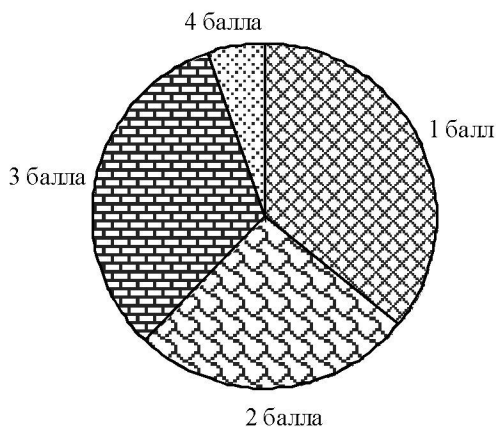


Рисунок 1 – Частота зуда кожи разной интенсивности у обследованных пациенток.

Анализ показателей биохимического исследования крови свидетельствовал о том, что наиболее частыми изменениями было повышение уровня ЖК, ГГТП и щелочной фосфатазы. Содержание ГГТП было нормальным только у 4 (21,1%) пациенток: в среднем он составлял $(34,2 \pm 11,1)$ ед./л; у 79,9% наблюдалось повышение до $(74,22 \pm 15,91)$ ед./л. Концентрация ЖК определялась в пределах нормы у двух женщин. Как правило, уровень этого показателя был повышен в 2–3 раза и составлял в среднем $(0,432 \pm 0,12)$ ммоль/л. Активность щелочной фосфатазы увеличивалась до $(368,8 \pm 192,34)$ от/л. Учитывая тот факт, что этот фермент продуцируется, кроме желчных протоков и кишечника, еще и плацентой, повышение его

уровня у беременных, до определенной степени, может считаться физиологическим. Уровень билирубина у всех пациенток был в норме. Ниже приведены основные статистические показатели биохимического исследования крови (табл. 1).

Таблица 1 – Основные статистические показатели биохимического исследования крови.

Показатель	Мода	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль
ГГТП, ед./л	59,0	23	98	54	89
щелочная фосфатаза, ед./л	320,0	54	789	248	546
общий билирубин, мкмоль/л	15,0	13	19	14	18
ЖК, ммоль/л	0,456	0,12	0,782	0,32	0,55
АЛТ, ммоль/л	0,5	0,4	2,4	0,40	1,50
АСТ, ммоль/л	0,5	0,3	1,6	0,40	0,60
холестерол, ммоль/л	5,6	4,2	8,5	5,3	6,8

Активность АЛТ была повышена у 4 (21,1%) женщин до минимального уровня ($1,5 \pm 0,2$) ммоль/л и у 2 (10,5%) – до умеренного – ($2,3 \pm 0,2$) ммоль/л. Уровень АСТ был повышен у 15,8% до ($1,2 \pm 0,3$) ммоль/л.

Результаты лечения. При комплексном лечении урсосаном и энтеросорбентами наблюдалась значительная положительная динамика как самочувствия беременных, так и результатов биохимических исследований. Сумма баллов, которые отображали интенсивность зуда кожи (39 перед началом лечения) через 2

недели уменьшилась до 15, а после родов составила лишь 5. Через 2 недели у пятой части пациенток зуд кожных покровов исчез, максимальный зуд не фиксировался ни у одной; преобладающим по частоте был минимальный уровень (рис. 2).

Через 2 недели после родов почти три четверти женщин вообще не предъявляли жалоб на зуд кожных покровов; других беспокоил лишь минимальный зуд, который возникал не чаще 3-х раз в течение дня.

При проведении первого контрольного биохимического исследования отмечалась нормализация активности трансаминаз почти у всех пациенток. Повышенной до минимального уровня оставалась АЛТ только у 2 беременных (10,5%). После родов средние значения снизились до нормы и составляли: для АЛТ – $(0,45 \pm 0,2)$ ммоль/л, для АСТ – $(0,32 \pm 0,2)$ ммоль/л.

Представленные в таблице 2 данные отображают уменьшение холестаза в динамике лечения. Значительная положительная динамика – снижение концентрации ГГТП, ЖК – прослеживалась уже через 2 недели после применения лечебного комплекса. Отсутствие изменений со стороны щелочной фосфатазы к родам можно объяснить физиологической секрецией этого фермента плацентой. После родов уровень ЩФ нормализовался.

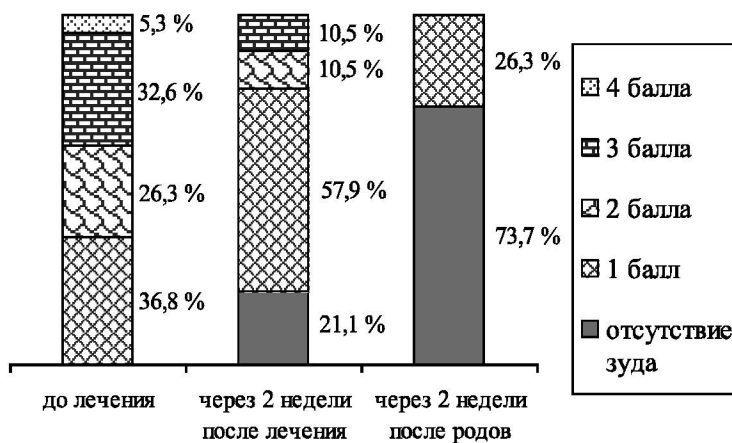


Рисунок 2 – Интенсивность зуда кожи в баллах в динамике лечения.

Таблица 2 – Показатели, отображающие процессы холестаза в динамике лечения.

Показатель	До лечения	Через 2 недели после лечения	Через 2 недели после родов
	M±m	M±m	M±m
ГГТП ед./л	67,3±17,32	49,34±11,32*	42,45±9,64**
ЩФ ед./л	368,8±102,34	390,5±150,81	209,5±78,60**
ЖК ммоль/л	0,432±0,12	0,224±0,22*	0,188±0,98**

Примечания:

1. * – $p < 0,05$ – достоверность разницы между показателями до лечения и через 2 недели после лечения;

2. ** – $p < 0,05$ – достоверность разницы между показателями до лечения и через 2 недели после родов.

Основным результатом лечения пациенток было уменьшение интенсивности зуда кожи или его исчезновение и снижение уровней показателей, которые характеризуют процессы холестаза.

Хотя происхождение зуда кожи при ВХБ еще не до конца выяснено, считается, что причиной его является накопление ЖК и лизофосфатидной кислоты в крови. Основным фактором этого патологического состояния при беременности является нарушение работы транспортных систем, которые обеспечивают вывод ЖК из гепатоцитов и желчных протоков. В результате происходит накопление токсичных продуктов в печени и крови, прогрессирование воспалительных процессов в желчевыводных путях, изменение функционального состояния печени.

Лечебное действие комплекса, содержащего урсосан и энтеросорбенты, обусловлено несколькими моментами. Сорбенты уменьшают всасывание ЖК из кишечника в кровь, влияя тем самым на цикл энтерогепатической циркуляции и вызывая увеличение выведения печенью ЖК из крови. Улучшение выведения ЖК из гепатоцитов и протоков обеспечивается урсосаном. Препарат стимулирует синтез транспортных белков, индуцирует транспортировку этих белков к мембране, принимает участие во встраивании их в гепатоцеллюлярную мембрану и

регуляции их активности. Кроме того, благодаря существованию «холегепатического шунта», урсосан рециркулирует в печени, стимулируя секрецию бикарбонатов в просвет желчных протоков.

Таким образом, внутрипеченочный холестаз беременных характеризуется повышением уровня ЖК, ГГТП в сыворотке крови и сопровождается зудом кожных покровов (от слабо выраженного до интенсивного). Повышение активности трансаминаз до минимального и умеренного уровня, по-видимому, является вторичным и проявляется менее, чем у трети пациенток. Лечебный комплекс, состоящий из урсосана и энтеросорбента уменьшает интенсивность зуда, уменьшает выраженность холестаза и воспаления в печеночной ткани.

1. *Saleh M.M.* Intrahepatic Cholestasis of pregnancy: Review of the literature and evaluation of current evidence / *M.M. Saleh, K.R. Abdo* // *Journal of Womens Health*. – 2007. – № 16. – P. 5–8.
2. *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.
3. *Reyes H.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen related disease / *H. Reyes* // *Semin. Liver Dis*. – 1993. – № 13 – P. 289-301.
4. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus / *A.E. Kremer, J.J. Martens, W. Kulik, [et al.]* // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 139 [3]. – P. 1008–1018.
5. *Pusl T.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy / *T. Pusl, U. Beuers* // *Orphanet J Rare Dis*. – 2007. – № 29. – P. 20–26.
6. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: diagnosis and obstetric management / *E. Perin, G. Cacciaguerra, L. Driul, D. Marchesoni* // *Minerva Ginecol*. – 2010. – Vol. 62 [2]. – P. 97–103.
7. Clinical efficacy and effectiveness of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver diseases / *D. Festi, M. Montagnani, F. Azzaroli [et al.]* // *Curr Clin Pharmacol*. – 2007. – № 2. P. 155–177.

8. *Burrows R.F. Interventions for treating cholestasis in pregnancy / R.F. Burrows, O. Clavisi, E. Burrows // Cochrane Database Syst Rev. – 2001. – № 4 :
//http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD000493/frame.html.*
9. Two-year experience of obstetric cholestasis: outcome and management / *R. Deveer, Y. Engin-Ustun, S. Celen [et al.] // Clin Exp Obstet Gynecol. – 2011. – Vol. 38 [3]. – P. 256–259.*

ЗАСТОСУВАННЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ ПРИ ВНУТРІШНЬОПЕЧІНКОВОМУ ХОЛЕСТАЗІ ВАГІТНИХ

Ю.М. Степанов, В.Б. Ягмур, С.С. Ягмур,

Л.Я. Мельниченко

ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»
(Дніпропетровськ)

У статті освітлюється етіологія, клінічні прояви, лабораторні показники патології вагітних – внутрішньопечінкового холестазу. Лікувальний комплекс, що складається з препарату УДХК – (урсосану) та ентеросорбентів, сприяв поліпшенню самопочуття та біохімічних показників.

USE OF URSODEOXYCHOLIC ACID AT THE INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY

Yu.M. Stepanov, V.B. Yagmur, S.S. Yagmur,

L.Y. Melnichenko

SI “Institute of Gastroenterology of NAMS of Ukraine”
(Dnipropetrovsk)

The etiology, clinical presentation and biochemical parameters in woman with intrahepatic pregnant cholestasis are described. The medical complex with ursodeoxycholic acid (ursosan) and sorbent has been improved of clinical and laboratory parameters.