

ХОЛЕСТАТИЧНИЙ ГЕПАТОЗ ВАГІТНИХ ЯК ФАКТОР ПРОГНОЗУВАННЯ ЖОВЧНОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ

С.В. Бенюк, Т.Р. Никонюк

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Резюме. Проведене вивчення особливостей перебігу вагітності та пологів у 129 вагітних з холестатичним гепатозом. Показано, що застосування еферентної терапії у складі комплексного лікування холестатичного гепатозу покращує перебіг вагітності і пологів, знижує частоту перинатальних ускладнень, сприяє профілактиці захворювань гепатобіліарної системи.

Ключові слова: холестатичний гепатоз вагітних, еферентна терапія, жовчнокам'яна хвороба.

Вступ. Холестаза – це порушення синтезу, секреції й відтоку жовчі. Традиційно за етіологічними чинниками холестаза розподіляють на внутрішньопечінковий і позапечінковий. Морфологи використовують термін «холестаза» для позначення наявності жовчі в гепатоцитах і гіпертрофованих клітинах Купфера (клітинний білірубіностаза), зокрема, у вигляді крапельок жовчі в розширених каналікулах (каналікулярний білірубіностаза). У разі виникнення позапечінкового холестаза жовч перебуває в розширених жовчних протоках (дуктулярний білірубіностаза) і паренхімі печінки у вигляді «жовчних озер». Клініцисти діагностують холестаза при підвищенні рівня жовчних кислот, специфічних ферментів і холестерину в сироватці крові. Основною клінічною ознакою холестаза є свербіж шкіри. Позапечінковий холестаза пов'язаний з порушенням відтоку жовчі, викликаним механічним фактором (холедохолітиаз, стриктура в дистальній частині загальної жовчної протоки). До синдрому внутрішньопечінкового холестаза призводить порушення життєво важливої функції утворення жовчі під дією ліків, інфекційних агентів, а також внаслідок аутоімунних, метаболічних або генетичних факторів. Внутрішньопечінковий холестаза може бути одним із синдромів хронічних захворювань печінки (гепатити, цирози різної етіології, метаболічні розлади, пухлинні процеси печінки, первинний біліарний цироз) або самостійним процесом (лікарський холестаза, доброякісний рецидивуючий сімейний холестаза, холестаза вагітних) [1]. В останні роки лікарі різних спеціальностей: акушери, терапевти, гастроентерологи, гепатологи, інфекціоністи в повсякденній клінічній практиці зустрічаються з захворюваннями гепатобіліарної системи у вагітних. Як правило, ці захворювання проявляються холестатичним і цитолітичним синдромами. На сучасному етапі не існує єдиної думки з приводу стандартів ведення вагітних з синдромом холестаза, тому пізня діагностика і несвоєчасна терапія нерідко призводять до важких

ускладнень з боку матері і плода. Так, при внутрішньопечінковому холестази вагітних (ВПХВ) частота передчасних пологів зростає в 2,5 рази, ризик розвитку респіраторного дистрес-синдрому немовлят - до 35%. Внутрішньопечінковий холестаз може зустрічатися у вагітних як самостійне захворювання (холестаз вагітних), так і як симптом хронічного захворювання гепатобіліарної системи [2]. Рецидивуючий внутрішньопечінковий холестаз вагітних носить сімейний характер і розвивається в близьких родичів (матерів, дочок і сестер) [3, 4].

У членів родини вагітних, хворих холестазом, антигени гістосумісності HLA-B8 і HLA-Bw16 виявляють частіше, ніж у популяції. Основу розвитку ВПХВ становлять генетично обумовлена підвищена чутливість гепатоцитів і біліарних каналців до статевих гормонів, вроджені дефекти синтезу ферментів, відповідальних за транспорт компонентів жовчі від гепатоцитів до жовчних проток, вроджений дефект синтезу жовчних кислот внаслідок дефіциту ферментів, що призводить до утворення атипових жовчних кислот, які не секретуються транспортними системами каналцевих мембран [1]. У разі холестазу вагітних підвищена продукція етинілестрадіолу призводить до нездатності гепатоцитів адекватно здійснювати ферментативну інактивацію й кон'югацію стероїдних гормонів із глюкуроною кислотою. Накопичення метаболітів естрогенів у печінці супроводжується порушенням плинності мембран гепатоцитів. Збільшення кількості потенційно гепатотоксичних жовчних кислот пригнічує функціонування N^+/K^+ -АТФ-ази, внаслідок чого розвивається інтралобулярний холестаз. Ущільнення біліарного полюсу гепатоцита, зниження плинності каналікулярної мембрани гепатоцитів при збереженому внутрішньоклітинному транспорті призводить до надлишкової концентрації компонентів жовчі в гепатоциті. Пошкоджується каналікулярний відділ внутрішньопечінкових жовчних проток. У крові затримуються компоненти, які в нормі виділяються в жовч, підвищується концентрація жовчних кислот. При морфологічному дослідженні виявляється накопичення жовчі в гепатоцитах і жовчних шляхах. Жовчні кислоти, кількість яких значно збільшується при холестази, можуть викликати некрози клітин печінки й підсилувати холестаз. Під впливом жовчних кислот ушкоджуються мембрани мітохондрій, що призводить до зменшення синтезу АТФ у клітині, підвищенню внутрішньоклітинної секреції кальцію, що веде до пошкодження цитоскелету гепатоцита. Під впливом жовчних кислот підвищується внутрішньоклітинна концентрація магнія, активуються магній-залежні трипсиноподібні ядерні протеази і дегідратація ДНК, внаслідок чого активуються процеси апоптоза гепатоцитів, що клінічно проявляється синдромом цитолізу. Крім генетичних факторів, синдром внутрішньопечінкового холестазу у вагітних може бути викликаний іншими факторами: вірусними гепатитами (А-Е, CMV, віруси

Епштейна-Барр, Коксакі, ЕСНО, герпеса I, II, IV типу, реовірус III типу, парвовірус В19), алкоголем, аутоімунною гемолітичною анемією, системними бактеріальними інфекціями, лікарськими препаратами, впливом хімічних речовин, мікотоксинами, ендотоксинемією, стеатозом, застійною серцевою недостатністю, тиреотоксикозом, паранеопластичними синдромами, прогресуючим сімейним внутрішньопечінковим холестаазом, синдромом Дабіна-Джонсона [5,6].

Синдром холестаза у вагітних клінічно проявляється свербіжем шкіри, що підсилюється вночі, явищами гастроєзофагеального рефлюкса: печією, болем у проекції стравоходу, відрижкою, дискомфортом в епігастрії і ділянці правого підребір'я. Про прогресування холестазу свідчать потемніння сечі, знебарвлення калу. При лабораторних дослідженнях виявляються високі рівні холестерину, лужної фосфатази, в-ліпопротеїнів, кон'югованого білірубіну, підвищена активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ). При прогресуванні захворювання відбуваються зміни гемостазу, з'являються маркери ДВЗ-синдрому (тромбоцитопенія, зниження рівня антитромбіну III, підвищення продукції тромбіну, збільшення рівня фактора Віллебранда, збільшення рівня D-димера, підвищення рівня тканинного активатора плазміногена) з формуванням тромбозів в системі мікроциркуляторного русла в усіх органах [6]. Нерідко синдром внутрішньопечінкового холестаза розвивається у жінок, які страждали на захворювання гепатобіліарної системи до настання вагітності [2, 3]. При цьому основною причиною розладів біліарної системи були запальні процеси в печінці, які сприяли порушенню синтезу жовчі, зменшенню тиска в протоковій системі і жовчному міхурі, що призводило до постійного спастичного скорочення сфинктера Одді, застійним процесам в жовчних протоках і жовчному міхурі. Застій жовчі в жовчному міхурі, здавлення і перегини жовчовивідних проток, дискинезія жовчного міхура і жовчовивідних шляхів під впливом емоційних стресів, ендокринних і вегетативних розладів, рефлексів з патологічно змінених органів травної системи, надлишкове накопичення в жовчі токсичної дезоксихолевої кислоти є факторами, що сприяють формуванню конкрементів [7]. При внутрішньопечінковому холестазі у вагітних ультразвукове дослідження внутрішніх органів виявляє збільшені розміри жовчного міхура, біліарний сладж (БС) різного ступеня виразності. Згідно з рекомендаціями III з'їзду Наукового товариства гастроентерологів Росії (2002), біліарний сладж відповідає I стадії жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ). З практичної точки зору найбільш доцільною є УЗ-діагностика захворювання на стадії БС, в якому виділяють 3 основних варіанти:

- ехонеоднорідна жовч зі згортками: ехонеоднорідна жовч, з наявністю поодиноких або множинних ділянок підвищеної ехогенності, які мають чіткі або розмиті контури, що зміщуються, без акустичної тіні і, як правило, розташовуються по задній стінці жовчного міхура;

- суспензія гіперехогенних часток: точкові, поодинокі чи множинні, що не дають акустичної тіні, які виявляються при зміні положення тіла пацієнтки;

- замазкоподібна жовч: ехонеоднорідна жовч з наявністю ділянок, що наближаються за ехогенністю до паренхіми печінки, що зміщуються або фіксовані до стінки жовчного міхура, з чітким контуром, не дають акустичної тіні.

Значна поширеність біліарного сладжу і потужний клінічний матеріал щодо особливостей його клінічного перебігу, ускладнень і прогнозу доводить необхідність проведення якісної діагностики та ефективної терапії БС при ВПХВ з метою профілактики ЖКХ [8].

Для зниження літогенних властивостей жовчі традиційно застосовуються препарати жовчних кислот і, зокрема, урсодезоксихолевої кислоти (УДХК). Одною з властивостей УДХК є здатність зменшувати насиченість жовчі холестерином за рахунок пригнічення абсорбції в кишечник, пригнічення синтезу в печінці, що супроводжується зниженням секреції його в жовч. У зв'язку з цим клінічний ефект урсотерапії при БС, в першу чергу, обумовлений зниженням літогенності жовчі і, як наслідок, збільшенням часу нуклеації, що в кінцевому підсумку попереджає утворення мікролітів, сприяє розчиненню холестеринових каменів. Препарати УДХК призначають в дозі 10-15 мг /кг одноразово всю добову дозу на ніч. Курс лікування залежить від форми біліарного сладжу. Для елімінації біліарного сладжу у вигляді суспензії гіперехогенних частинок зазвичай досить місячного курсу лікування. При інших формах БС курс лікування більш тривалий, але, як правило, не перевищує трьох місяців. Ефективність урсотерапії в терміни лікування до 3 місяців залежно від виду БС становить 75-85%.

Мета роботи. Розробити метод профілактики захворювань гепатобіліарної системи в післяпологовому періоді шляхом застосування диференційованого лікування холестатичного гепатозу вагітних.

Матеріали і методи дослідження. Нами проведене комплексне обстеження 129 вагітних з холестатичним гепатозом і 50 практично здорових вагітних з не ускладненим перебігом вагітності та пологів (контрольна група) віком від 18 до 42 років. Вагітні з холестатичним гепатозом розподілені на дві групи - основну і групу порівняння, відповідні за віком, ступенем виразності та тривалості ВХГВ. Основну групу склали 40 вагітних з ВПХГВ, 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 у складі: гепатопротектора (адеметіонін) в капсулах по 400 мг двічі на день між прийомами їжі перорально 14 днів, холеретика (урсодезоксіхолієва 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 їжі перорально 14-21 день і ентеросорбенту (лігнін гідролізний) по 1 ст. ложці двічі на день для прийому всередину протягом 14 днів. Комплексне обстеження вагітних з ВПХВ проводити до початку лікування, через 4 тижні після проведеної терапії та перед розродженням, а також через 3 і 6 місяців після пологів. У дослідження не включалися вагітні з хронічними захворюваннями печінки, вірусними гепатитами, захворюваннями шкіри.

Проведено аналіз анамнестичних даних, клініко-біохімічне та ультразвукове дослідження (УЗД) вагітних з ВПХВ до і після проведеного лікування, порівняльна оцінка особливостей перебігу вагітності та пологів в групах спостереження. Еферентну терапію з використанням плазмаферезу проводили на базі кафедри акушерства і гінекології №3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця в Київському міському пологовому будинку №3. Мембранний плазмаферез виконували на апараті «Гемофенікс» з використанням плазмодіфільтрів «Роса». Курс еферентної терапії включав 4 процедури плазмаферезу з інтервалом 1-2 дні [9].

Статистична обробка результатів проводилася з використанням програмної системи STATISTICA for Windows (версія 6,0). Достовірність різниці двох величин визначали за допомогою обчислення критерію Стьюдента. Критерії достовірності змін вираховували при ймовірності помилки $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. В результаті проведених досліджень у 70 (54,2%) вагітних з клінічними і лабораторними проявами ВПХВ при УЗ-обстеженні виявлено ознаки БС. Серед них у 30(43%) вагітних спостерігались прояви ВПХВ легкого ступеня, у 25(35,6%) - середнього і у 15(21,4%) - тяжкого (в залежності від ступеня виразності рівня змін біохімічних показників крові - загальної лужної фосфатази (ЗЛФ), плацентарної лужної фосфатази (ПЛФ), холестерину, білірубіну, АЛТ, АСТ).

При наявності БС патогенетично обґрунтованим є застосування комплексного медикаментозного лікування за запропонованою нами схемою. Застосування комплексної терапії у пацієнток з ВПХВ не тільки зменшує свербіж шкіри і поліпшує стан матері, але і значно покращує прогноз для плода. Ефективність застосування комплексної терапії у вагітних з ВПХВ представлена в табл. 1.

У вагітних основної групи, які крім медикаментозного лікування отримували еферентну терапію, спостерігалась більш істотна позитивна

динаміка основних біохімічних показників, швидше зменшувалась інтенсивність свербіжу шкіри, особливо вночі.

У пацієток групи порівняння в післяпологовому періоді зберігалися підвищені рівні показників білірубину і лужної фосфатази. Через 6 місяців після пологів при УЗД у цих жінок мала місце гіпокінезія жовчного міхура, виявлялася суспензія гіперехогенних часток, що виявлялися при зміні положення тіла пацієток. Рівні холестерину і лужної фосфатази були у верхніх межах норми або дещо підвищеними, виявлялася гіпербілірубінемія, ознаки холелітіазу. Таким чином, клінічно виражений холестаза у вагітних при наявності біліарного сладжу може розцінюватись як I стадія ЖКХ.

Таблиця 1

Динаміка рівня основних біохімічних показників крові у вагітних з середнім і тяжким ступенем ВПХВ перед і після проведення еферентної терапії

Показники	Здорові вагітні, n = 50	Середній ступінь ВПХВ, n=25		Тяжкий ступінь ВПХВ, n=15	
		Перед еферентною терапією	Після еферентної терапії	Перед еферентною терапією	Після еферентної терапії
ЗЛФ (од/л)	248,4±6,1	485,6±7,1	331,2±6,5*	589,6±4,2	281,3±4,2*
ПЛФ (од/л)	123,5±5,8	121,7±3,2	142,1±8,7*	139,8±6,1	153,2±6,2*
Холестерин (мМ/л)	4,8±0,3	7,6±0,4	5,6±0,5*	8,4±0,2	5,3±0,4*
Загальний білірубін (мкМ/л)	11,9±1,2	29,1±1,2	11,5±0,4*	31,8±5,6	12,4±1,5*
Прямий білірубін (мкМ/л)	2,3±0,1	3,9±1,2	2,2±0,6*	4,8±0,3	2,4±0,5*
АЛТ (од/л)	25,2±2,3	64,8±5,2	28,5±1,2*	96,3±4,5	41,6±4,2*
АСТ (од/л)	21,4±2,6	44,3±2,3	21,8±1,8*	74,1±2,6	32,1±2,4*

Примітка: * - p<0,05 порівняно з рівнями до терапії.

Найбільше значення для прогнозу вагітності мав своєчасний початок медикаментозної терапії - при появі перших клінічних, лабораторних, ультразвукових ознак холестаза. З метою профілактики каменеутворення в післяпологовому періоді холеретики (урсофальк) застосовувалися в профілактичній дозі - 2 капсули після вечері протягом 3 місяців після пологів. Обов'язковою умовою лікування пацієток з ВПХВ було скасування всіх

лікарських препаратів, крім життєво необхідних, дієта. При наявності показань могли застосовуватися селективні спазмолітики, ферменти [2]. Наявність гастроєзофагеального рефлюксу, рефлюкс-езофагіту вимагало призначення антацидів, при недостатній ефективності яких застосовувались інгібітори протонної помпи (омепразол, пантопрозол).

В лікуванні ВПХВ середнього і важкого ступеня тяжкості найбільш ефективним було застосування комплексної медикаментозної терапії у поєднанні з плазмаферезом. Застосування даного метода дозволило значно знизити частоту передчасних пологів. За нашими даними, число випадків передчасних пологів у жінок з важким перебігом ВПХВ знизилося з 80% до 66,6% при застосування методу «комплексна медикаментозна терапія + плазмаферез». Якщо до застосування метода всі жінки з важким перебігом ВПХВ народжували шляхом кесарева розтину, то після лікування комплексною медикаментозною терапією в поєднанні з плазмаферезом кількість випадків оперативного розродження вдалося знизити до 73,3%.

У вагітних основної групи, яким проводилася еферентна терапія, ні в одному випадку не було дострокового переривання вагітності за ступенем тяжкості перебігу ВПХВ. Комплексна терапія із застосуванням плазмаферезу дозволила в 5,6 рази зменшити ризик невиношування вагітності і сприяла пролонгації вагітності. У вагітних основної групи термінові пологи відбулися в 95% випадків, в групі порівняння - лише в 28%. В 92% випадків вагітні основної групи були розроджені через природні пологові шляхи і лише в 3-х випадках (7,5%) - шляхом операції кесарева розтину в плановому порядку в зв'язку з екстрагенітальною патологією. У вагітних основної групи не було виявлено жодного випадку дистресу плода, а перинатальні втрати склали 0%. Також не відзначалося жодного випадку хронічної плацентарної недостатності і народження немовлят з ознаками гіпотрофії, на відміну від вагітних групи порівняння, у яких хронічна плацентарна недостатність відзначалася в 55 (62%), а гіпотрофія плода - в 4 (5%) випадках.

Висновки

Внутрішньопечінковий холестаза вагітних з біліарним сладжем можна вважати предиктором жовчнокам'яної хвороби.

Застосування еферентної терапії у складі комплексного лікування холестатичного гепатозу вагітних покращує перебіг вагітності і пологів, знижує частоту акушерських та перинатальних ускладнень.

Призначення комплексної терапії із застосуванням плазмаферезу є патогенетично обумовленим на різних етапах маніфестації ВПХВ і в періоді реабілітації та сприяє профілактиці захворювань гепатобіліарної системи.

Література

1. Широкова Е.Н. Холестаз: вопросы патогенеза, диагностики и лечения. / Широкова Е.Н. // Consilium Medicum. - 2007. - №7. - С.18-23.
2. Lee N.M. Liver disease in pregnancy. / Lee N.M., Brady C.W. // World J Gastroenterol. - 2009. - 28:15:8. - pp. 897-906.
3. Заболевания печени и желчных путей: / Шерлок Ш., Дули Дж. - [Практическое руководство. Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. Пер. с англ.]. - Москва, 1999. - 860 с.
4. Eloranta M.L. Association of single nucleotide polymorphisms of the bile salt export pump gene with intrahepatic cholestasis of pregnancy. / Eloranta M.L., Hakli T., Hiltunen M. et al. // S. Scand J Gastroenterol - 2003. -vol. 38. - pp. 648-652.
5. Кузьмин В.Н. Варианты клинического течения, диагностика и лечебная тактика острого жирового гепатоза беременных. / Кузьмин В.Н., Адамян Л.В. // Акушерство и гинекология - 2009. - №1. - С. 25-29.
6. Острые нарушения гемостаза в акушерстве (кровотечения и тромбозы) . [Практическое руководство.] / Куликов А.В. - Екатеринбург, 2007. - 135 с.
7. Желчнокаменная болезнь: Алгоритм диагностики и лечебной тактики. / [Под ред. И.В. Маева]. - Москва: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СРРФ, 2006. - 60 с.
8. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта: Алгоритм диагностики и лечебной тактики. / [Под ред. И.В. Маева]. - Москва: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СРРФ, 2006. - 72 с.
9. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. / Воинов В.А. - Москва, 2002. - 270 с.

Резюме. *Проведено изучение особенностей течения беременности и родов у 129 беременных с холестатическим гепатозом. Показано, что применение эфферентной терапии в составе комплексного лечения холестатического гепатоза улучшает исход беременности, снижает частоту перинатальных осложнений, способствует профилактике заболеваний гепатобилиарной системы.*

Ключевые слова: *холестатический гепатоз беременных, эфферентная терапия, желчнокаменная болезнь.*

Resume. *Scientific analysis of pregnancy specifics and delivery for 129 pregnant women with hepatosis was conducted. Shown that use of efferent therapy jointly with the complex treatment of cholestatic hepatosis improves pregnancy termination and decreases the frequency of delivery aftereffects, contributes to the prophylaxis of hepatobiliary system illnesses.*

Key words: *cholestatic hepatosis, efferent therapy, cholelithiasis.*