

УДК: 618.3-06:616.3-092

ЭФФЕРЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ ХОЛЕСТАТИЧЕСКОГО ГЕПАТОЗА БЕРЕМЕННЫХ

*ВЕНЦКОВСКАЯ И.Б., БЕНЮК С.В., ДЫНДАРЬ Е.А.,
НИКОНЮК Т.Р., ЩЕРБА Е.А.*

г. Киев

Проблема холестаза у беременных является предметом научных дискуссий нескольких поколений акушеров-гинекологов. Однако и в настоящее время не выработана единая точка зрения на этиологию и патогенез холестатического гепатоза беременных (ХГБ), в основе которого лежит недостаточность выделительной функции канальцевой системы, обусловленная гормональной стероидной провокацией у женщин с конституциональной неполноценностью печеночных ферментов [2-5]. ХГБ нередко провоцирует невынашивание беременности и преждевременные роды, акушерские кровотечения, оперативное родоразрешение. Тяжелые формы ХГБ способствуют развитию острой почечно-печеночной недостаточности и гипертензивного синдрома [6, 7]. Перинатальный прогноз еще более серьезен, так как частота развития дистресса плода в родах при ХГБ возрастает до 22%, а риск его смерти в 4 раза выше, чем при физиологическом течении беременности [6, 7].

Значительная частота, отсутствие единых подходов к вопросам прогнозирования, стандартам диагностики и медикаментозной коррекции, а в ряде случаев недооценка степени риска ХГБ для исхода беременности характеризуют данную проблему как в высшей степени актуальную и значимую для современного акушерства.

Комплексная терапия ХГБ с применением гепатопротекторов, холеретиков, глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов в целом ряде случаев является малоэффективной, что диктует необходимость поиска новых терапевтических направлений с использованием эфферентных методов лечения [1, 6, 7]. Таким образом, целью нашей работы явилось снижение частоты осложнений беременности и перинатальной патологии у женщин с холестатическим гепатозом на фоне применения эфферентной терапии.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное обследование 129 беременных с холестатическим гепатозом, которые были рандомизированы на две группы - основную и группу сравнения, идентичные по возрасту, степени выраженности и длительности ХГБ. Обследуемые беременные были в возрасте от 18 до 42 лет. Основную группу составили 40 беременных с ХГБ, которым проводили комплексное лечение с использованием традиционной и эфферентной терапии (плазмаферез). В группу сравнения вошли 89 беременных с холестатическим гепатозом, которые получали лечение в составе гепатопротектора (гептрал), холеретика (урсофальк), антиоксидантов (витамин Е, унитиол) и энтеросорбента (полифепан) по общепринятой схеме. Контрольная группа была представлена 50 практически здоровыми беременными с не осложненным течением беременности и родов.

В исследования не включались беременные с хроническими заболеваниями печени, вирусными гепатитами, кожными заболеваниями.

Проведен анализ анамнестических данных, клинико-биохимическое и инструментальное обследование беременных с ХГБ, сравнительная оценка особенностей течения беременности и родов во всех группах наблюдения. Динамическое наблюдение за состоянием плода осуществляли с помощью ультразвукового исследования фетометрических показателей, доплерометрии сосудов пуповины, маточных артерий, средней мозговой артерии плода, кардиотокографии плода. Эфферентную терапию с использованием плазмафереза проводили на базе кафедры акушерства и гинекологии №3 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца в КГРД №3 г. Киева. Мембранный плазмаферез выполняли на аппарате «Гемофеникс» с использованием плазмофильтров «Роса». Курс эфферентной терапии включал 4 процедуры плазмафереза с интервалом 1-2 дня.

Статистическая обработка результатов производилась с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 6,0). Достоверность разницы двух величин определяли с помощью вычисления критерия Стьюдента. Критерии достоверности изменений считали при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного исследования было выявлено, что в группе беременных с холестатическим гепатозом первородящие составили 73,6%, повторнородящие - 26,3%. У каждой 4-й повторнородящей с ХГБ имел место холестатический гепатоз при предыдущих беременностях и отягощенный семейный анамнез. Средний возраст обследуемых с ХГБ составил $29 \pm 1,2$ г.

Анализ экстрагенитальной патологии у беременных с ХГБ показал высокую частоту (89,9%) встречаемости заболеваний желудочно-кишечного тракта. Из них наиболее часто у беременных с ХГБ отмечался хронический гастрит (27,1%) и дискинезия желчевыводящих путей (29,4%). Заболевания ЖКТ отмечались у каждой второй беременной с ХГБ. Из гинекологических заболеваний наиболее часто встречались фоновые заболевания шейки матки (51,9%), хронический аднексит (20,1%), синдром поликистозных яичников (24,8%), наружный генитальный эндометриоз (20,9%). Урогенитальная инфекция наиболее часто была представлена уреоплазмозом (25,5%). Акушерский анамнез в 77% был отягощен невынашиванием беременности, в 37% случаев - преждевременными родами, при этом в 28% - во II триместре беременности.

Проведена оценка лекарственного анамнеза у беременных с ХГБ. Отмечена высокая частота (93%) применения антибиотиков тетрациклинового, эритромицинового ряда, фторхинолонов, сульфаниламидов. Все эти препараты являются факультативными гепатотоксинами, способствующими развитию паренхиматозно-канальцевого холестаза. Эстрогенсодержащие контрацептивы применяли около половины беременных с ХГБ в течение 2-х лет и более, что могло способствовать развитию холестаза во время беременности.

Оценка жалоб беременных с ХГБ показала, что клинические проявления были достаточно однотипны и характеризовались в основном кожным зудом (100%) с волнообразным течением; интенсивность его нарастала по мере прогрессирования беременности. Для холестаза во время беременности характерно усиление кожного зуда в ночное время, что нарушает сон и вызывает эмоциональную лабильность. Желтуха была отмечена лишь в 10 случаях. У этих беременных развитие холестатического гепатоза характеризовалось ранним началом (II триместр) и наиболее тяжёлым течением.

В зависимости от выраженности изменений биохимических показателей крови (общая щелочная фосфатаза, холестерин, билирубин, АЛТ, АСТ) были выделены лёгкая, среднетяжёлая и тяжёлая степени ХГБ. По данным проведенных исследований при ХГБ ведущим являлось повышение уровней общей щелочной фосфатазы (ОЩФ) и холестерина. При физиологическом течении беременности 30% от уровня ОЩФ приходилось на долю плацентарной щелочной фосфатазы (ПЩФ), которая повышается по мере прогрессирования беременности. При лёгкой степени ХГБ уровень ОЩФ повышался незначительно по сравнению с показателями у здоровых беременных и доля ПЩФ при этом составляла 30%. При среднетяжёлой степени ХГБ уровень ОЩФ увеличивался в 1,5-2 раза, а доля ПЩФ уменьшается до 25%. При тяжёлой форме ХГБ отмечается ещё большее уменьшение доли ПЩФ до 20% от уровня ОЩФ. При всех формах ХГБ отмечалось повышение уровня холестерина - при тяжёлой форме ХГБ его показатели доходили до 10 мм/л. Показатели свёртывающей системы и клинического анализа крови были в пределах нормативных значений.

В 2/3 случаев течение беременности при ХГБ осложнялось поздним гестозом, из них почти в 40% случаев - отёками беременных, в 17% - преэклампсией средней степени тяжести. При ХГБ гестоз осложнял течение беременности в 4 раза чаще, чем у здоровых беременных. При этом у абсолютного большинства беременных развитие холестатического гепатоза предшествовало манифестации симптомов гестоза. У 32% беременных с ХГБ произошло самопроизвольное прерывание беременности: из них в 7% случаев беременность прерывалась в сроке 28-32, в 42% - в 33-36 недель беременности.

При анализе особенностей течения родов у беременных с ХГБ не было получено достоверных различий в продолжительности родового акта, частоты преждевременного или раннего излития околоплодных вод по сравнению со здоровыми беременными. Аномалии родовой деятельности у обследуемых с ХГБ отмечались в 2 раза чаще, чем у здоровых беременных. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты наблюдалась у 2,3%, а гипотоническое кровотечение – у 3,1% обследуемых с ХГБ. Оперативные вмешательства в родах в группах наблюдения имели место в 45% случаев, что в 2,5 раза чаще, чем у здоровых беременных. У 40% беременных с ХГБ роды проведены путём операции кесарева сечения, из них в 52% случаев – по экстренным показаниям, в основном по поводу острого дистресса плода.

При проведении доплерометрического исследования нарушений маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока не отмечалось. В 10% случаев у беременных с ХГБ при ультразвуковом исследовании был диагностирован синдром задержки развития плода. У 17% беременных с ХГБ отмечалось рождение новорождённых в состоянии асфиксии лёгкой и средней степени тяжести.

У беременных с холестатическим гепатозом с использованием только медикаментозной терапии отмечалось лишь незначительное снижение выраженности кожного зуда, интенсивность которого нарастала по мере прогрессирования беременности. Та же тенденция отмечалась и в отношении всех остальных симптомов ХГБ. При тяжёлой форме ХГБ эффективность проводимой терапии была минимальной. При всех степенях выраженности ХГБ происходило повышение уровня ОЩФ, холестерина, АЛТ, АСТ по сравнению с исходным. Уровень ОЩФ перед родоразрешением повышался в 1,5-2 раза при снижении уровня ПЩФ на 10-15%. Уровень билирубина повышался при наиболее тяжёлых формах ХГБ в 1,5-2 раза, так же как и уровень холестерина.

Таким образом, на фоне традиционной медикаментозной терапии практически у всех беременных с ХГБ отмечалась отрицательная динамика клинико-лабораторных показателей.

У беременных основной группы, получавших комплексное лечение с использованием эфферентной терапии, при лёгкой степени ХГБ уже после первой процедуры плазмафереза отмечалось значительное уменьшение интенсивности кожного зуда. Кожный зуд исчезал полностью после проведения двух процедур плазмафереза. После полного курса эфферентной терапии восстанавливался сон, улучшался аппетит. При среднетяжёлой и тяжёлой степенях ХГБ у большинства беременных кожный зуд исчезал или его интенсивность значительно уменьшалась.

При лёгкой степени ХГБ все изученные биохимические показатели крови снижались до нормальных значений. Уровень ОЩФ снижался незначительно, что объясняется повышением уровня ПЩФ, который до лечения составлял 33%, после лечения – 49%. При среднетяжёлой степени ХГБ уровень трансфераз и билирубина снижался в 2 раза, холестерина – в 1,5 раза. Уровень ОЩФ уменьшался в 1,5 раза, при этом доля ПЩФ до лечения составляла 24%, после лечения – 43%. При тяжёлой степени ХГБ уровень трансфераз снижался в 2 раза, билирубина – в 2-3 раза, холестерина – в 1,5 раза. Уровень ОЩФ снижался в 1,5 раза, при этом доля ПЩФ составила до лечения 23%, после лечения – 36%.

При проведении эфферентной терапии снижение уровня трансфераз происходило постепенно. После первой процедуры ХГБ при лёгкой форме ХГБ уровень АЛТ, АСТ снижается на 10-15%, при среднетяжёлой форме – на 5-10%, при тяжёлой форме – на 3-5%. После третьей процедуры плазмафереза при лёгкой форме ХГБ уровень АЛТ, АСТ уменьшается на 50-70%, при среднетяжёлой форме – на 40-50%, при тяжёлой форме – на 35-40%. Уровень билирубина при всех формах ХГБ снижался на 50-70% уже после первой процедуры плазмафереза, после третьей процедуры – на 80-90%.

У беременных с ХГБ, которым проводилась эфферентная терапия, ни в одном случае не было досрочного прерывания беременности по тяжести течения ХГБ. В 2-х случаях у беременных основной группы произошли преждевременные роды в сроке 36 недель. Как видно из полученных данных, эфферентная терапия в 6 раз уменьшает риск невынашивания беременности и способствует пролонгированию беременности. У беременных основной группы срочные роды произошли в 95% случаев, в группе сравнения – лишь в 28%. В 92%

случаев беременные основной группы были родоразрешены через естественные родовые пути и лишь в 3-х случаях (7,5%) - путём операции кесарева сечения в плановом порядке в связи с экстрагенитальной патологией. У беременных основной группы не было выявлено ни одного случая дистресса плода, а перинатальные потери составили 0%. Также не отмечалось ни одного случая хронической плацентарной недостаточности и рождения новорождённых с признаками гипотрофии, в отличие от беременных из группы сравнения, у которых хроническая плацентарная недостаточность отмечалась в 62%, а гипотрофия плода - в 5% случаев.

Выводы

Проведена оценка эффективности применения эфферентной терапии у беременных с холестатическим гепатозом, изучение особенностей течения беременности, динамики биохимических показателей крови и исходов беременности при данной патологии. Включение в комплексную терапию холестатического гепатоза беременных эфферентных методов приводит к купированию клинических проявлений заболевания и нормализации биохимических показателей крови у абсолютного большинства беременных с данной патологией, кардинально улучшает исход беременности и снижает частоту невынашивания и перинатальных осложнений.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воинов В.А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез/-М., 2002.-270 с.
2. Данченко Е.О. Влияние препаратов желчных кислот на биосинтез ДНК, апоптоз и некроз гепатоцитов *in vitro* // Вопросы медицинской химии. - 2001. - Т. 47, № 2. - С. 236-242.
3. Кан В.К. Холестаза:новое в патогенезе, диагностике и лечении// Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1997. - № 3 - С. 25-29.
4. Линева О.И. Холестатический гепатоз беременных // Самара, 2002. - 135 с.
5. Подымова С.Д. Современные представления о патогенезе и терапии внутрипеченочного холестаза // Русский мед. журнал.-2001.-№ 2.-С. 1-4.
6. Jenkins J.K. Treatment of itching associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy // Ann. Pharmacother. - 2002. -Vol.36. -P.462-465.
7. Kenyon A.P. et al. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases // BJOG. -2002. -Vol.109.- P.282-288.

УДК: 618.255 – 06 + 618.36 – 008 – 07 – 092

РОЛЬ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И УРОВНЯ ФАКТОРОВ РОСТА ПЛАЦЕНТЫ В РАЗВИТИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

ВЕРОПОТВЕЛЯН Н.П., БЕЛАЯ В.В., ВЕРОПОТВЕЛЯН П.Н., ГУЖЕВСКАЯ И.В.

г.Кривой Рог, г.Киев

Решение проблемы многоплодной беременности рассматривается как один из важнейших приоритетов и реальных резервов снижения демографического кризиса. Несмотря на многочисленные исследования, направленные на совершенствования тактики ведения беременности и родов, пациентки с многоплодной беременностью (МБ) продолжают представлять группу высокого риска развития перинатальных осложнений, в том числе плацентар-