

# Холестаз у беременных: проблема или состояние?

**А. В. Нетруненко,**  
зав. гастроэнтерологическим  
отделением Луганской ОКБ,  
главный внештатный  
гастроэнтеролог  
Луганской ОГА



В НАШЕЙ СТРАНЕ ТРАДИЦИОННО ПРИНЯТО СЧИТАТЬ, ЧТО БОЛЬШИНСТВО ПРОБЛЕМ СО ЗДОРОВЬЕМ ЖЕНЩИНЫ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ ДОЛЖЕН РЕШАТЬ АКУШЕР-ГИНЕКОЛОГ. ЭТО НЕ СОВСЕМ ВЕРНО, ПОСКОЛЬКУ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИНЫ МОГУТ ОБОСТРИТЬСЯ ИМЕЮЩИЕСЯ ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СО СТОРОНЫ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ, ПРОЯВЛЯТЬСЯ ОСЛОЖНЕНИЯ, А ПРИ НАЛИЧИИ ФАКТОРОВ РИСКА — ВОЗНИКАТЬ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ, ПРОВОЦИРУЮЩИМ ФАКТОРОМ ДЛЯ КОТОРЫХ ВЫСТУПАЕТ БЕРЕМЕННОСТЬ. ИМЕННО ПОЭТОМУ СОВМЕСТНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ И ТЕРАПЕВТОМ, И ВРАЧОМ АКУШЕР-ГИНЕКОЛОГОМ КРАЙНЕ ВАЖНО ДЛЯ СОХРАНЕНИЯ ЖИЗНИ И ЗДОРОВЬЯ МАМЫ И ЕЕ БУДУЩЕГО МАЛЫША. ОДНИМ ИЗ ТАКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВОЗНИКАЮЩИХ ТОЛЬКО ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, ЯВЛЯЕТСЯ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫЙ ХОЛЕСТАЗ БЕРЕМЕННЫХ.

## Определение и причины

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) (или: холестатический гепатоз беременных, доброкачественная желтуха беременных, идиопатическая желтуха беременных) – это болезнь печени, проявляющаяся зудом кожи без признаков первичного повреждения (сыпи), желтухой, активизированием ферментов печени и повышенной концентрацией желчных кислот в сыворотке крови, занимающая второе место среди причин желтухи у беременных после вирусных гепатитов. Этиологически заболевание связано с беременностью, однако патогенез ВХБ до конца не изучен. Предполагают, что избыток эндогенных половых гормонов, свойственный периоду беременности, оказывает стимулирующее влияние на процессы желчеобразования и ингибирующее влияние – на желчевыделение, что, в свою очередь, способствует обратной диффузии билирубина в кровь. Данный патологический син-

дром является довольно распространенным и встречается у 80% женщин во второй половине беременности. Прямым доказательством взаимосвязи беременности и развития ВХБ является тот факт, что подъем содержания эстрогенов коррелирует у них с развитием кожного зуда. Также определенную роль в развитии ВХБ играет генетический дефект метаболизма половых гормонов, проявляющийся только во время беременности. У некоторых пациенток прослеживается связь между ВХБ желтухой, вызванной длительным приемом гормональных контрацептивов.

В изучении молекулярно-генетических основ ВХБ наука продвинулась далеко вперед, и на данный момент идентифицированы передающиеся по наследству дефекты транспортных систем печени (например, дефицит гена МДР-3), приводящие к развитию внутрипеченочного холестаза при беременности, а также при ятрогенном повышении концентрации эстрогенов в кро-

ви (при применении оральных контрацептивов – ОК). На биохимическом уровне эти дефекты приводят к нарушению процессов сульфатирования эстрогенов и прогестерона в печени и ухудшению дренажной функции желчных каналов. Также замечено, что дефицит селена в пище и/или увеличение концентрации меди в плазме крови может приводить к развитию ВХБ.

## Жалобы и клинические симптомы

Самой частой жалобой со стороны пациентки является интенсивный зуд кожи, особенно в ночное время. Его причиной является повышение концентрации желчных кислот в крови в 10 – 100 раз. Локализация участков зуда – это область ладоней, стоп, конечностей, значительно реже – лицо и шея. Как правило, зуд кожи предшествует желтухе, которая появляется, в среднем, через месяц после появления зуда. Желтуха зачастую имеет неинтенсив-

ный характер, сопровождается потемнением мочи и/или обесцвечиванием кала. Гепато- и спленомегалии обычно не наблюдается. Общее состояние больных не страдает. В биохимическом анализе крови отмечается нормальный или повышенный уровень (в 2 – 10 раз по данным разных авторов) аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (может свидетельствовать о развитии мезенхимального синдрома). Щелочная фосфатаза, как правило, повышена. Также маркером внутрипеченочного холестаза служит повышение таких ферментов, как ГГТП и 5-нуклеотидаза. У 20% пациенток ВХБ протекает с 4 – 5-кратным увеличением концентрации билирубина (в основном, за счет его прямой фракции) в плазме крови. Часто снижаются показатели свертываемости крови – II, VI, IX факторы, протромбин. Осадочные пробы и протеинограмма почти не изменяются. Могут проявляться клинические признаки дефицита жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К) при резко выраженном холестазе. Если же проводилось лечение холестаза холестирамином, то признаки витаминдефицита могут усиливаться. В общем анализе мочи – выраженная уробилиногенурия. При УЗИ печени иногда выявляется увеличение размеров печени при нормальной эхо-структуре ее паренхимы. Гистологическое исследование биоптатов печени позволяет выявить признаки ВХБ (очаговые явления холестаза с желчными тромбами в расширенных капиллярах) при сохраненной структуре портальных полей без признаков воспаления и некроза. Особенностью ВХБ является нарастание симптоматики к родам и полное их исчезновение после родов.

### Проблема или состояние?

В большинстве случаев неосложненный внутрипеченочный холестаз беременных не угрожает жизни женщины, именно поэтому он получил второе название «доброкачественный». Однако рассматривать данную патологию, как требующее только наблюдения состояние, неверно. В 60-70% случаев при повторных беременностях ВХБ рецидивирует, а при затяжном течении может переходить в первичный билиарный цирроз печени, стеатогепатит, желчекаменную болезнь, осложняться вторичным панкреатитом и даже приводить к летальному исходу (в литературе описан один случай смерти пациентки с верифицированным ВХБ). Более того, следует учитывать ухудшение прогноза для плода при наличии ВХБ у матери. Избыток желчных кислот, циркулирующих в кро-



ви беременной женщины, проникают через фето-плацентарный барьер и вызывают интоксикацию у плода с последующим развитием гипотрофии плода, а также может приводить к гипоксии и антенатальной гибели плода (в 1-10% случаев), преждевременным родам (в 20 – 40% случаев) ввиду утеротонического действия желчных кислот. Начиная с 35й недели, риск потери плода возрастает пропорционально нарастанию количества гормонов беременности в крови женщины. Также учеными было установлено (К. К. Leslie et al., 2013), что желчные кислоты матери обладают токсическим действием на печень плода и подавляют развитие его надпочечников, что также ухудшает выживаемость плода в раннем постнатальном периоде.

Основной медицинской проблемой внутрипеченочного холестаза беременных является высокая частота преждевременных родов и перинатальной смертности – до 11-13%, а также риск фатальных послеродовых кровотечений в раннем послеродовом периоде. При проведении лечебных мероприятий и решении вопроса о сохранении беременности практикующие врачи долж-

ны с особой тщательностью проводить дифференциальную диагностику подпеченочного и внутрипеченочного холестаза.

### Особенности патогенеза ВХБ

Ведущими звеньями патогенеза является дефектный путь метаболизма женских половых гормонов, нарушение экскреции желчи, изменение физико-химического состава желчи, накопление в печени токсичных гидрофобных желчных кислот, которые усиливают иммунологическое повреждение желчных протоков. Повышение концентрации желчных кислот в печени активирует процессы преждевременного апоптоза, гепатоцитов, приводя к замещению нормальной ткани печени соединительной тканью и, что в последующем результирует в виде фиброзирующих заболеваний печени. Российский ученый В. И. Ивашкин выделяет два различных варианта холестаза у беременных: первый – однокомпонентный, или парциальный билирубиновый холестаз, при котором нарушаются преимущественно образование и секреция билирубина, имеет место кожный зуд, тогда как другие биохимические параметры холестаза

**Основной медицинской проблемой внутрипеченочного холестаза беременных является высокая частота преждевременных родов и перинатальной смертности – до 11-13%, а также риск фатальных послеродовых кровотечений в раннем послеродовом периоде. При проведении лечебных мероприятий и решении вопроса о сохранении беременности практикующие врачи должны с особой тщательностью проводить дифференциальную диагностику подпеченочного и внутрипеченочного холестаза**

мало выражены, т. е. сохранены образованье и выделение других компонентов желчи. Второй вариант холестаза – парциальный холеацидный, при котором преимущественно поражается механизм, отвечающий за акцепцию или секрецию желчных кислот при нормальном транспорте остальных желчных компонентов. Второй вариант ВХБ имеет худший прогноз.

### Лечебные мероприятия

В настоящее время практически единственным средством устранения внутрипеченочного холестаза у данной категории больных является урсодеоксихолевая кислота (УДХК). УДХК – это составная часть пула желчных кислот человека, естественная и нетоксичная гидрофильная желчная кислота. Основными ее эффектами считаются цитопротективный и антихолестатический, обусловленные способностью УДХК вытеснять более токсичные (такие, как хенодеоксихолевая, деоксихолевая, литохолевая) желчные кислоты из состава желчи путем торможения всасывания этих кислот в кишечнике. Также УДХК обладает иммуномодулирующим и противовоспалительным действием за счет подавле-

ния экспрессии провоспалительных цитокинов. УДХК присущи антиапоптозные и гипохолестеринемические эффекты, она тормозит всасывание холестерина из кишечника в кровь, уменьшает его синтез в печени и, таким образом, приводит к снижению насыщенности желчи холестерином и уменьшению ее литогенного индекса. Ранее применявшийся холестирамин, хотя и облегчал выраженность зуда у матери, тем не менее, его применение не отражалось на частоте осложнений со стороны плода. Целый ряд исследований, проведенных в последнее десятилетие, подтвердили эффективность и безопасность использования УДХК при данной патологии. Доказано, что урсодеоксихолевая кислота существенно снижает общий уровень желчных кислот, и, в первую очередь, уровень токсичных конъюгированных литохолевой и деоксихолевой кислот. Причем данный эффект наблюдается не только в воротке крови, но и в пуповинной крови и амниотической жидкости, а также в молозиве (по сравнению с соответствующими уровнями у женщин с холестазом беременных, которым не проводилась терапия препаратами УДХК). Во втором – тре-

тьем триместре беременности, когда данное заболевание манифестирует жалобами и клиническими симптомами, обосновано назначение препаратов УДХК в дозе 15 мг/кг/сут до момента родов. Данная дозировка считается эффективной для устранения симптомов ВХБ и безопасной для плода. Половинная доза УДХК (8-10 мг/кг/сут) уменьшает зуд, однако не приводит к нормализации всех клинико-лабораторных показателей. В настоящее время доказан факт, что УДХК является эффективным и безопасным биологическим средством, позволяющим устранить последствия генетического дефекта метаболизма желчных кислот и существенно улучшить течение беременности, устранить риск преждевременных родов, улучшить прогноз родов и выживаемость плода, а также его характеристики (рост, вес, степень созревания).

Препараты УДХК доступны на украинском рынке, как в виде оригинального препарата, так и его генерических копий, и в каждом конкретном случае врач имеет возможность выбора, ориентируясь на личный опыт и рекомендации ведущих специалистов по данной проблеме.

## урсодеоксихолева кислота

1 капсула / 300 мг



- ▲ Широкий спектр призначень для профілактики та лікування захворювань гепато-біліарної системи
- ▲ Діє на різні ланки патогенезу захворювань гепатобіліарного тракту
- ▲ Доведена клінічна ефективність в багатьох клінічних дослідженнях (рівні доказовості A і B)\*
- ▲ Багаторічний успішний досвід застосування в світовій медичній практиці
- ▲ Безпека довготривалого застосування

\* Інструкція.

**ХОЛУДЕКСАН. Показання.** Для розчинення холестеринових каменів у жовчному міхурі не більше 15 мм у діаметрі, рентгено-контрастних, за умови функціонування жовчного міхура; первинний біліарний цироз печінки (ПБЦ) за відсутності декомпенсації цирозу печінки; гастрит з рефлюксом жовчі. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до препарату; гострий холецистит; гострий холангіт; нефункциюючий жовчний міхур; жовчнокам'яна хвороба з високим вмістом кальцію у конкрементах; емпієма жовчного міхура; жовчно-кишкова норія; запальні процеси у тонкій і товстій кишках; цироз печінки у стадії декомпенсації; печінкова і/або ниркова недостатність; панкреатит; діти з масою тіла менше 35 кг; вагітність і період годування груддю. **Побічні реакції.** Діарея; в деяких випадках підвищення рівня трансаміназ у крові, алергічні реакції, біль у епігастральній ділянці; рідко – кальцифікація жовчних каменів, алопеція, запори, запаморочення, нудота, блювання. При лікуванні урсодеоксихолевою кислотою були повідомлення про рідкі випорожнення або діарею (частіше дозозалежну), біль у епігастральній ділянці (часто), нудота, блювання (рідко). З боку печінки та жовчного міхура (дуже рідко). Може спостерігатися кальцифікація жовчних каменів. При терапії розвинених стадій первинного біліарного цирозу, спостерігалася декомпенсація печінкового цирозу, яка частково регресувала після припинення лікування. Реакції гіперчутливості (дуже рідко). **Особливості застосування.** Для успішного розчинення жовчних каменів препарат застосовувати за умов: цілком збереженої функції жовчного міхура; заповнення його каменями не більш ніж наполовину; камені повинні бути суто холестериновими і не давати тіні на рентгенограмі (розмір не більше 15 мм); збережена прохідність протоки жовчного міхура; загальна жовчна протока – вільна від каменів. **Виробник.** «СІМА Фармасьютикал Індустріз», Сінгет. **Заявник.** Вироблено для «УОРЛД МЕДИЦИН», Велика Британія. **ЗАТВЕРДЖЕНО** Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 10.12.2009 р. №937. Реєстраційне посвідчення №UA/0333/01/01.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

За додатковою інформацією звертайтеся за тел.: (044) 463 61 11  
e-mail: info@worldmedicine.ua



**WORLD MEDICINE**  
Pharmaceutical Company

Патогенетично обґрунтований  
гепатопротектор  
з доведеною клінічною  
ефективністю