

8. *Diagnosis and treatment of patients with stable angina (second revision)*. Russian recommendations 2008. Moscow; 2009. (in Russian)
9. Shiller N., Osipov M.A. *Clinical Echocardiography*. Practica; 2005. (in Russian)
10. Gibbons R.J. et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40 (8): 1531—40. (in Russian)
11. Aronov D.M., Lupanov V.P. *Functional tests in cardiology*. Moscow: MedPress; 2007. (in Russian)
12. Feigenbaum H., Armstrong W.F., Ryan T. *Feigenbaum's Echocardiography*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
13. Pellikka P.A., Naqeh S.F., Elhendy A.A. et al. American society of echocardiography recommendations for performance, interpretation and application of stress echography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2007; 20 (9): 1021—41.
14. McArdle B. Cardiac PET metabolic and functional imaging of the myocardium. *Semin. Nucl. Med.* 2013; 43 (6): 434—48.
15. Cardiovascular Prevention. National recommendations. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2011; 10 (6): 1—64. (in Russian)
16. Wijns W., Kolh Ph., Danchin N. Guidelines on myocardial revascularization 2010. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (20): 2501—55.
17. Earls J.P. ACR appropriateness criteria asymptomatic patient at risk for coronary artery disease. *J. Am. Coll. Radiol.* 2014; 11 (1): 12—9.
18. Glenn N., Bates E.R., Blankenship J.C. et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation.* 2011; 124 (7): 574—651.
19. De Bruyne B., Pijls N.H., Kalesan B. et al. Fractional flow reserve guided pci versus medical therapy in stable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367 (11): 991—1001.
20. Komarov A.L., Ilyushchenko T.A., Shakhmatova O.O., Deev A.D., Samko A.N., Panchenko E.P. Comparative effectiveness of conservative and invasive treatment of patients with stable coronary artery disease (results of a five-year prospective observation). *Kardiologiya*. 2012; 8: 4—14.
21. Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L. et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for coronary artery bypass graft surgery a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011; 124 (7): 652—735.
22. Hahalis G., Dangas G., Davlouros P., Alexopoulos D. Revascularization strategies for stable multivessel and unprotected left main coronary artery disease: from BARI to SYNTAX. *Int. J. Cardiol.* 2011; 153 (2): 126—34.
23. Capodanno D., Capranzano P., Tamburino C. CABG versus PCI in diabetic patients with multivessel disease after risk stratification by the SYNTAX score: A pooled analysis of the SYNTAX and FREEDOM trials. *Int. J. Cardiol.* 2014; 173 (3): 548—9.

Поступила (received) 27.10.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 618.3-06:616.362-007.271

ВНУТРИПЕЧЕНОЧНЫЙ ХОЛЕСТАЗ БЕРЕМЕННЫХ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Казначеева Т.В.

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России, 127473, г. Москва

Для корреспонденции: Андреев Дмитрий Николаевич — ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии;
e-mail: dna-mit8@mail.ru

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) -относительно доброкачественное холестатическое заболевание печени, развивающееся во II или III триместре беременности и характеризующееся кожным зудом и повышением концентрации желчных кислот в сыворотке крови. Причина развития ВХБ неизвестна, однако, по-видимому, развитие этого заболевания обусловлено мультифакториальным фоном, включающим генетические (гены *ABCB4*, *FXR*, *ABCC2*), гормональные (эстрогены и прогестерон) и средовые факторы. ВХБ, как правило, дебютирует на 28—30-й неделе беременности появлением кожного зуда, для которого характерно усиление в ночные часы. Развитие желтухи происходит примерно в 50% наблюдений и обычно развивается через 1—4 нед после появления зуда. Концентрация желчных кислот в сыворотке крови у пациенток с ВХБ значительно повышена, что нередко может быть первым или единственным лабораторным признаком заболевания. В настоящее время при ВХБ урсодезоксихолевая кислота является препаратом выбора, что определено существенной доказательной базой эффективности и безопасности этого препарата в рамках терапии рассматриваемого заболевания.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз беременных; холестатический синдром; урсодезоксихолевая кислота.

Для цитирования: Клини. мед. 2015; 93 (6): 25—30.

INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY: STATE-OF-THE-ART

Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Kaznacheeva T.V.

A.I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University, Moscow, Russia

Correspondence to: Dmitriy N. Andreev — assistant; e-mail: dna-mit8@mail.ru

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is a relatively benign cholestatic pathology of the liver developing in II or III trimester of pregnancy and characterized by itchy skin and enhanced serum bile acid levels. The cause of ICP is unknown; it may have a multifactor nature involving genetic (ABCB4, FXR, ABCC2 genes), hormonal (estrogens, progesterone), and environmental factors. As a rule, ICP first manifests itself on weeks 28-30 of pregnancy in the form of pruritus especially pronounced at night time. Almost half of the patients develop jaundice, usually within 1-4 weeks after appearance of pruritus. The enhanced serum bile acid level is sometimes the first or the sole laboratory sign of the disease. Ursodeoxycholic acid is currently the drug of choice for the treatment of ICP due to its confirmed effectiveness and safety.

Key words: intrahepatic cholestasis of pregnancy; cholestatic syndrome; ursodeoxycholic acid.

Citation: Klin.med. 2015; 93 (6): 25—30. (in Russian)

Согласно современным представлениям, внутрипеченочный холестаза беременных (ВХБ) это относительно доброкачественное холестатическое заболевание печени, развивающееся во II или III триместре беременности и характеризующееся зудом и повышением концентрации желчных кислот в сыворотке крови [1, 2]. В силу того что ВХБ, как правило, самостоятельно разрешается через несколько дней после родов, указанная патология часто остается недиагностированной, однако отмечаются рецидивирование и более выраженные проявления холестаза при последующих беременностях. В силу этого несвоевременность диагностики ВХБ приводит к неадекватной медикаментозной коррекции этого состояния у матери и как следствие к возможному развитию перинатальных осложнений (преждевременные роды, дистресс плода, внутриутробная гибель плода). Так как ВХБ является наиболее частой патологией печени у беременных, анализ современных представлений о клинических проявлениях и лечении представляется актуальным не только для акушеров и гинекологов, но и для врачей общей практики, терапевтов и гастроэнтерологов [2, 3].

Эпидемиология. В разных регионах мира частота развития ВХБ варьирует от 0,1 до 15,6% [4]. Географические различия частоты возникновения этого заболевания, вероятнее всего, обусловлены генетическими особенностями различных этнических групп. Наиболее часто ВХБ развивается у жителей Боливии, а также у индейцев-арауканов в Чили [5], в то время как в европейских странах показатель частоты ВХБ ниже. Так, в исследовании, проведенном в Швеции (1997—2009 гг.), из 1,2 млн случаев регулярно наблюдавшихся беременностей частота заболевания составила лишь 0,5% [6]. В США отмечается более высокий показатель заболеваемости ВХБ, достигающий 5,6%, в основном за счет латиноамериканской популяции [7]. По неизвестным причинам вне зависимости от географии заболевание более часто возникает в холодные месяцы года [8].

Этиология и патогенез. Причина развития ВХБ неизвестна, но, по-видимому, развитие этого заболевания обусловлено мультифакториальным фоном, включающим генетические, гормональные, средовые и диетические факторы (табл. 1) [9].

Генетические факторы. Семейные случаи заболевания и повышенная заболеваемость в определенных этнических группах могут быть объяснены генетическим компонентом. В настоящее время известно, что почти в 16% случаев ВХБ ассоциирован с мутациями гена *ABCB4* [10]. Этот ген кодирует белок множественной лекарственной устойчивости 3 (MDR3), функция которого заключается в транспорте фосфолипидов через каналикулярную мембрану гепатоцитов. Идентифицировано более 10 вариаций гена *ABCB4*, которые могут приводить к дефекту функционирования белка MDR3 [11—13]. Гетерозиготные мутации в этом гене выявлены в большом количестве родственных семей, женщины в которых в период беременности перенесли эпизоды ВХБ [14].

Таблица 1. **Каузативные факторы, ассоциированные с развитием ВХБ**

Генетические	Гормональные	Средовые	Диетические
Вариации генов: <i>ABCB4</i> , <i>FXR</i> , <i>ABCC2</i>	Повышенная концентрация эстрогенов Нарушения метаболизма прогестерона Прием прогестеронсодержащих препаратов	Достоверно не установлены, но их роль предполагается	Дефицит селена

В целом, основываясь на современных данных, можно сделать вывод, что генетический базис ВХБ не ограничивается лишь вариациями гена *ABCB4*, а имеет комплексный характер, так как в генезе этого заболевания могут принимать участие и другие гены, кодирующие канальцевые транспортеры или их регуляторы, в частности гены *FXR* и *ABCC2* [15, 16].

Гормональные факторы. В экспериментальных и клинических исследованиях доказано, что эстрогены могут индуцировать холестаза и, по-видимому, ВХБ [17]. В большинстве описанных случаев ВХБ развивается в течение III триместра беременности, когда концентрация эстрогенов в сыворотке крови достигает максимума. Также ВХБ часто развивается при многоплодной беременности, при которой уровень циркулирующих эстрогенов выше, чем при одноплодной беременности [18].

Развитие ВХБ также может быть связано с изменением метаболизма прогестерона, так как прием прогестеронсодержащих препаратов является установленным фактором риска развития ВХБ [19]. У некоторых женщин образование большого количества сульфатированных метаболитов прогестерона, возможно, связано с генетически детерминированным более интенсивным распадом метаболитов 5 α и 3 α , что может приводить к перенасыщению транспортной системы печени, участвующей в выделении с желчью этих соединений. В контексте роли прогестерона в генезе ВХБ представляют интерес результаты проведенного во Франции исследования, включавшего 50 пациенток. В группе женщин, принимавших прогестеронсодержащие препараты с целью предотвращения преждевременных родов, ВХБ развивался чаще, чем в контрольной группе, — у 64% по сравнению с 36%, $p < 0,01$, отношение шансов (ОШ) 3,16, 95%, доверительный интервал 1,29—7,80 [20].

Средовые факторы. Сезонная тенденция к повышению заболеваемости в зимние месяцы, выявленная в разных географических регионах, дает основание сделать заключение о значимости средовых факторов в генезе ВХБ [4, 9]. Тем не менее этот вопрос остается дискуссионным ввиду отсутствия конкретных данных и единой модели, объясняющей эти находки.

Диетические факторы. В исследовании Н. Reyes и соавт. [21] выявлено, что у женщин с ВХБ достовер-

но чаще отмечался дефицит селена. Патогенетическое обоснование этого факта авторы нашли в том, что селен является кофактором ряда ферментных систем печени, многие из которых, по всей видимости, могут играть роль в системе транспорта желчных кислот.

Клиническая картина. ВХБ, как правило, дебютирует на 28—30-й неделе беременности появлением кожного зуда, интенсивность которого часто изменчива [1, 2]. Достаточно характерно усиление кожного зуда по ночам. Локализация зуда варьирует (от всей поверхности тела до локального зуда ладоней и ступней). Зуд может развиваться до появления лабораторных признаков заболевания [22]. Диспепсические явления (тошнота, рвота, анорексия) и боль в животе возникают относительно редко. Фульминантное течение с нарастанием признаков печеночной недостаточности нехарактерно для ВХБ и требует поиска других причин заболевания печени, например наиболее опасного — жирового гепатоза беременных.

При физикальном обследовании целесообразна оценка выраженности желтухи, которая может варьировать (от легкой иктеричности склер до интенсивного окрашивания кожных покровов). В случае обращения за помощью смуглых пациентов или негроидов с целью выявления иктеричности осматривается уздечка языка (склеры могут быть пигментированы), а проявления кожной желтухи оцениваются при осмотре ладоней и стоп. Одной из объективных характеристик кожного зуда являются наличие и распространенность расчесов на коже.

Частота возникновения желтухи варьирует (от 17 до 75% случаев ВХБ) [23—25]. Этот симптом обычно развивается через 1—4 нед после появления кожного зуда [1, 23]. Как правило, пациентки обращают внимание на осветление кала. При этом сохраняется относительно хорошее самочувствие, что является важным дифференциально-диагностическим признаком.

Необходимо обращать внимание на наличие гематом, а также прицельно расспрашивать пациентку о наличии кровоточивости десен, носовых и геморроидальных кровотечений, что может свидетельствовать о дефиците витамина К [8].

Значительная гепато- и спленомегалия при физикальном обследовании выявляется чрезвычайно редко.

Диагностика. Значимую роль в диагностике ВХБ отводят лабораторному исследованию, позволяющему выявить признаки холестатического синдрома. При ВХБ значительно повышена концентрация желчных кислот в сыворотке крови, что может быть первым или единственным лабораторным признаком заболевания [8, 20, 26, 27]. Содержание холевой кислоты в сыворотке крови увеличивается больше, чем содержание хенодезоксихолевой кислоты, что приводит к выраженному повышению соотношения холевой и хенодезоксихолевой кислот [28].

Также для ВХБ характерны и другие лабораторные признаки холестаза, включающие повышение концентрации щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови,

неспецифично для холестаза при беременности из-за экспрессии плацентарного изофермента, 5'-нуклеотидазы, общего и прямого билирубина [2, 8, 29]. Уровень общего билирубина редко превышает 6 мкмоль/л. Интересно, что концентрация гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови остается нормальной или слегка повышена, что является важным дифференциально-диагностическим признаком, так как в случае синдрома холестаза при других заболеваниях печени уровень ГГТП изменяется параллельно другим маркерам холестаза (ЩФ, билирубина) [25, 29].

Повышение уровня печеночных аминотрансфераз (аланин- и аспартатаминотрансферазы) в сыворотке крови при ВХБ, как правило, достигает 10 норм, хотя описаны случаи и 25-кратного повышения этих показателей [30].

Среди определяемых лабораторных показателей важную роль играет протромбиновое время. Хотя обычно этот показатель сохраняется в пределах нормы, важно своевременно выявить увеличение протромбинового времени, что отражает недостаточность витамина К из-за развития холестаза [8, 20].

Инструментальные исследования при постановке диагноза ВХБ имеют вспомогательный характер. При ультразвуковом исследовании желчные протоки не расширены, эхогенность и эхоструктура печени, как правило, не изменены. Биопсия печени выполняется в редких случаях — при тяжелом течении ВХБ или при проведении дифференциальной диагностики генеза поражения печени. Морфологически выявляются центрлобулярный холестаз и желчные пробки в мелких желчных канальцах, которые могут быть расширены [31]. Гепатоцеллюлярный некроз и признаки воспаления, как правило, отсутствуют. После родоразрешения гистологическая картина возвращается к варианту нормы [2].

Таким образом, диагноз ВХБ можно заподозрить у женщин во II или III триместре беременности, жалующихся на наличие кожного зуда при отсутствии кожных высыпаний. Важным, но не исключительным фактором является наличие желтухи разной интенсивности. Диагноз подтверждается с помощью лабораторных данных: повышенного содержания в сыворотке крови желчных кислот, билирубина, реже повышения концентрации ГГТП. Уровень ЩФ, как правило, повышен, однако этот показатель является менее диагностически значимым из-за экспрессии плацентарного изофермента.

Проведение дифференциальной диагностики необходимо при наличии холестаза, развившегося при поражении печени в рамках выраженного токсикоза беременных (неукротимая рвота беременных — hyperemesis gravidarum), при преэклампсии/эклампсии, а также при остром жировом гепатозе беременных [32, 33]. При консультировании беременной необходима осторожность в отношении более частого развития желчно-каменной болезни. Так, в конце III триместра беременности билиарный сладж развивается у 30% женщин, а конкременты имеют место у 10—12%, что также обуславливает развитие холестаза [2]. Необходим тща-

тельный сбор анамнеза для выявления хронических заболеваний, не связанных с беременностью (гепатиты разной этиологии, цирроз печени, болезнь Вильсона—Коновалова, наследственный гемохроматоз).

Лечение. Целью лечения при ВХБ являются купирование симптомов заболевания, улучшение или нормализация качества жизни, а также снижение риска осложнений для организма матери и плода. В настоящее время большинство специалистов сходятся во мнении, что при ВХБ урсодезоксихолевая кислота (УДХК) является препаратом выбора [1, 3, 8, 29].

В пилотных исследованиях, а затем и в контролируемых исследованиях у пациенток с ВХБ продемонстрировано, что УДХК достоверно уменьшает зуд и улучшает функциональные показатели печени; при этом нежелательные явления у матерей и детей не возникают [30, 34]. В метаанализе девяти рандомизированных исследований у 454 пациенток показано, что применение УДХК приводит к лучшим результатам в сравнении с альтернативными препаратами (адеметионин, холестирамин и дексаметазон), плацебо или при отсутствии специального лечения [35]. У пациенток, принимавших УДХК, интенсивность зуда уменьшалась (61% по сравнению с 27%; ОШ 0,27) и купировалась чаще (42% по сравнению с 6%; ОШ 0,23), чем у женщин контрольной группы. У пациенток, принимавших УДХК, отмечалось снижение уровня трансаминаз и желчных кислот в сыворотке крови и реже наблюдались преждевременные роды (16% по сравнению с 34%; ОШ 0,44). Важным аспектом является то, что применение УДХК приводит к нормализации соотношения холевой и хенодесоксихолевой кислот [30, 34]. В исследовании R. Zapata и соавт. [36] показано отсутствие каких-либо побочных эффектов при длительном применении УДХК беременными, а также в анамнезе при наблюдении за 26 детьми, родившимися от этих матерей, на протяжении 12 лет.

Необходимо отметить, что категория использования при беременности УДХК по классификации Food and Drug Administration (FDA) — В (экспериментальные исследования не выявили тератогенного действия; возможно применение препарата строго по показаниям).

Оптимальная доза УДХК для лечения ВХБ не определена, хотя в большинстве случаев она составляет 500 мг 2 раза в сутки или 15 мг на 1 кг массы тела в день.

Помимо УДХК, при ВХБ клиницисты применяют для лечения и другие лекарственные средства, в частности холестирамин, гидроксизин, адеметионин, фенобарбитал и дексаметазон. Тем не менее применение перечисленных препаратов при ВХБ ограничено из-за недостаточной доказательной базы и в большинстве случаев эти препараты назначают на основе эмпирически выработанных подходов. Помимо этого, важно помнить о риске развития побочных эффектов, связанных с применением этих препаратов.

Холестирамин (от 8 до 16 г/сут) уменьшает всасывание солей желчных кислот в кишечнике, тем самым увеличивая их выделение с калом. Категория использования при беременности по классификации FDA у хо-

лестирамина — С (адекватные исследования в опытах на животных или людях не проводились или отмечено неблагоприятное влияние на плод при испытаниях на животных, но данные исследования на людях недоступны).

Хотя исследований по применению холестирамина у пациенток с ВХБ с высоким методологическим качеством нет, традиционно рекомендуется начинать лечение с низкой дозы и постепенно ее увеличивать [8]. Тем не менее следует отметить, что применение препарата в высоких дозах может индуцировать стеаторею и усиливать дефицит жирорастворимых витаминов. В этом контексте наиболее прогностически значимым является дефицит витамина К из-за повышения риска послеродовых кровотечений [20].

Гидроксизин (от 25 до 50 мг/сут) уменьшает интенсивность зуда у пациенток с ВХБ, однако применение антигистаминных препаратов может приводить к развитию респираторных нарушений у новорожденных, особенно у недоношенных [29]. Помимо этого, препарат оказывает выраженное снотворное действие, что ограничивает его клиническое применение. Категория использования при беременности по классификации FDA — С.

Эффективность предшественника глутатиона — адеметионина — при терапии ВХБ менее выражена, чем у УДХК [37, 38]. Так как адеметионин не зарегистрирован в США как пищевая добавка, категория использования при беременности по классификации FDA неизвестна. Ранее эффективность применения адеметионина была показана на моделях холестаза, индуцированного эстрогенами у крыс, что давало предпосылки для проведения исследований у человека. В начальных неконтролируемых исследованиях у 18 женщин с ВХБ

Таблица 2. Фармакотерапия ВХБ (сравнительная характеристика)

Препарат	Категория использования при беременности по классификации FDA	Доказательная база
УДХК	В	Несколько рандомизированных контролируемых исследований
Холестирамин	С	Эмпирический подход, так как исследований высокого методологического качества нет
Гидроксизин	С	Эмпирический подход, так как исследований высокого методологического качества нет
Адеметионин	Нет	Единичные рандомизированные контролируемые исследования
Фенобарбитал	D	Эмпирический подход, так как исследований высокого методологического качества нет
Дексаметазон	С	Единичные рандомизированные контролируемые исследования

в течение 20 дней вводили адеметионин по 800 мг/сут внутривенно капельно [38]. Лечение привело к клиническому и биохимическому улучшению. Полученные результаты можно объяснить парентеральным введением препарата, поскольку биодоступность адеметионина при пероральном приеме чрезвычайно низка и составляет 5% [39]. Тем не менее в последующих исследованиях, включая небольшое контролируемое исследование у 18 пациенток, эти результаты воспроизвести не удалось [37]. В контролируемом исследовании при сравнении адеметионина и УДХК выявлено, что оба препарата уменьшали зуд, в то время как УДХК значительно более эффективно улучшала биохимические маркеры холестаза (снижалась концентрация желчных кислот, билирубина, ЩФ) [40].

Применение фенобарбитала (100 мг/сут) при ВХБ уменьшает интенсивность кожного зуда у 50% пациенток, но не оказывает влияния на лабораторные показатели [8]. Категория использования при беременности по классификации FDA — D (фетальный риск есть, но в определенных ситуациях преимущества могут перевесить риск (например, опасные для жизни расстройства, серьезные нарушения, при которых более безопасные препараты не могут использоваться или неэффективны).

По результатам небольших исследований прием дексаметазона (по 12 мг 4 раза в сутки с последующим снижением дозы) при ВХБ не оказывал существенного влияния на течение заболевания, однако был ассоциирован с серьезными побочными эффектами, ввиду чего в настоящее время его применение при ВХБ не рекомендуется [41-43]. Категория использования при беременности по классификации FDA — С.

Сравнительная характеристика подходов к фармакотерапии ВХБ приведена в табл. 2.

Заключение

Резюмируя изложенное выше, необходимо подчеркнуть важность выявления даже легких форм внутрипеченочного холестаза беременных с целью назначения адекватной терапии для профилактики патологии в пери- и постнатальном периоде. Несмотря на разные терапевтические подходы, большинство авторов сходятся во мнении, что в терапии внутрипеченочного холестаза беременных урсодезоксихолевая кислота является препаратом выбора, что определено существенной доказательной базой эффективности и безопасности этого препарата в рамках терапии рассматриваемого заболевания. Чрезвычайно важным представляется информирование пациентки о наличии у нее внутрипеченочного холестаза беременных для скринингового наблюдения при последующих беременностях.

ЛИТЕРАТУРА

(остальные источники см. в References)

1. *Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей* / Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2002.
39. Маев И.В., Праздников Э.Н., Бакирова Ю.В., Гончаренко А.Ю., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гепатопротекторный потенциал аде-

метионина: физиологическая роль и возможности клинического применения. *Медицинский вестник МВД*. 2013; 6: 67—72.

REFERENCES

1. Williamson C., Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet. and Gynecol.* 2014; 124 (1): 120—33.
2. *Diseases of the liver and biliary tract: a Guide for physicians*. V.T. Ivashkin, ed. Moscow: ООО «М-vesti»; 2002. (in Russian)
3. Pan C., Perumalswami P.V. Pregnancy-related liver diseases. *Clin. Liver Dis.* 2011; 15 (1): 199—208.
4. Bacq Y. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin. Liver Dis.* 1999; 3: 1.
5. Reyes H., Gonzalez M.C., Ribalta J. et al. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann. Intern. Med.* 1978; 88: 487.
6. Wikström Shemer E., Marschall H.U., Ludvigsson J.F., Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2013; 120: 717.
7. Lee R.H., Goodwin T.M., Greenspoon J., Incerpi M. The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles population. *J. Perinatol.* 2006; 26: 527.
8. Pusch T., Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Orphanet J. Rare Dis.* 2007; 2: 26.
9. Arrese M., Macias R.I., Briz O. et al. Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Expert Rev. Mol. Med.* 2008; 10: e9.
10. Bacq Y., Gendrot C., Perrotin F. et al. ABCB4 gene mutations and single-nucleotide polymorphisms in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J. Med. Genet.* 2009; 46: 711.
11. Wasmuth H.E., Glantz A., Keppeler H. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the severe form is associated with common variants of the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 gene. *Gut.* 2007; 56: 265.
12. Floreani A., Carderi I., Paternoster D. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: three novel MDR3 gene mutations. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 23: 1649.
13. Müllenbach R., Linton K.J., Wiltshire S. et al. ABCB4 gene sequence variation in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J. Med. Genet.* 2003; 40: e70.
14. Jacquemin E., Cresteil D., Manouvrier S. et al. Heterozygous nonsense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet.* 1999; 353: 210.
15. Van Mil S.W., Milona A., Dixon P.H. et al. Functional variants of the central bile acid sensor FXR identified in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gastroenterology.* 2007; 133: 507.
16. Sookoian S., Castaño G., Burgueño A. et al. Association of the multidrug-resistance-associated protein gene (ABCC2) variants with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J. Hepatol.* 2008; 48: 125.
17. Reyes H., Simon F.R. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related disease. *Semin. Liver Dis.* 1993; 13: 289.
18. Gonzalez M.C., Reyes H., Arrese M. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies. *J. Hepatol.* 1989; 9: 84.
19. Meng L.J., Reyes H., Palma J. et al. Effects of ursodeoxycholic acid on conjugated bile acids and progesterone metabolites in serum and urine of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J. Hepatol.* 1997; 27: 1029.
20. Bacq Y., Sapay T., Bréchet M.C. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology.* 1997; 26: 358.
21. Reyes H., Báez M.E., González M.C., Hernández I., Palma J., Ribalta J. et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile. *J. Hepatol.* 2000; 32 (4): 542—9.
22. Kenyon A.P., Piercy C.N., Girling J. et al. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2002; 109: 282.
23. Reyes H. Review: intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1997; 12 (3): 211—6.
24. Borum M.L. Hepatobiliary diseases in women. *Med. Clin. N. Am.* 1998; 82 (1): 51—75.
25. Knox T.A., Olans L.B. Liver disease in pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335 (8): 569—76.
26. Heikkinen J., Mäentausta O., Ylöstalo P., Jänne O. Changes in serum bile acid concentrations during normal pregnancy, in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy and in pregnant women with itching. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1981; 88: 240.
27. Lunzer M., Barnes P., Byth K., O'Halloran M. Serum bile acid concentrations during pregnancy and their relationship to obstetric cholestasis. *Gastroenterology.* 1986; 91: 825.
28. Brites D., Rodrigues C.M., Oliveira N. et al. Correction of maternal serum bile acid profile during ursodeoxycholic acid therapy in cholestasis of pregnancy. *J. Hepatol.* 1998; 28: 91.

29. Hay J.E. Liver disease in pregnancy. *Hepatology*. 2008; 47 (3): 1067—76.
30. Palma J., Reyes H., Ribalta J. et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind study controlled with placebo. *J. Hepatol.* 1997; 27: 1022.
31. Rolfes D.B., Ishak K.G. Liver disease in pregnancy. *Histopathology*. 1986; 10: 555.
32. Atabay S., Duvan C.I., Eren U., Turhan N.O. Intrahepatic cholestasis and eclampsia: a case report. *Hypertens. Pregnancy*. 2007; 26: 363.
33. Vanjak D., Moreau R., Roche-Sicot J. et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and acute fatty liver of pregnancy. An unusual but favorable association? *Gastroenterology*. 1991; 100: 1123.
34. Meng L.J., Reyes H., Axelson M. et al. Progesterone metabolites and bile acids in serum of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: effect of ursodeoxycholic acid therapy. *Hepatology*. 1997; 26: 1573.
35. Bacq Y., Sentilhes L., Reyes H.B. et al. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2012; 143: 1492.
36. Zapata R., Sandoval L., Palma J. et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. A 12-year experience. *Liver Int.* 2005; 25: 548.
37. Ribalta J., Reyes H., Gonzalez M.C. et al. S-adenosyl-L-methionine in the treatment of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with negative results. *Hepatology*. 1991; 13: 1084.
38. Frezza M., Pozzato G., Chiesa L. et al. Reversal of intrahepatic cholestasis of pregnancy in women after high dose S-adenosyl-L-methionine administration. *Hepatology*. 1984; 4: 274.
39. Maev I.V., Prazdnikov E.N., Bakirova Yu.V., Goncharenko A.Yu., Andreev D.N., Dicheva D.T. Hepatoprotective potential ademetonina: physiological role and clinical use. *Meditsinskiy vestnik MVD*. 2013; 6: 67—72. (in Russian)
40. Roncaglia N., Locatelli A., Arreghini A. et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of gestational cholestasis. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2004; 111: 17.
41. Hirvioja M.L., Tuimala R., Vuori J. The treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy by dexamethasone. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1992; 99: 109.
42. Kretowicz E., McIntyre H.D. Intrahepatic cholestasis of pregnancy, worsening after dexamethasone. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 1994; 34: 211.
43. Glantz A., Marschall H.U., Lammert F., Mattsson L.A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology*. 2005; 42: 1399.

Поступила (received) 07.12.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616-001.17-02

ОЖОГИ МИРНОГО ВРЕМЕНИ. ИСТОЧНИКИ ОПАСНОСТИ

Соколов В.А.¹, Ефименко Н.А.², Адмакин А.Л.¹, Петрачков С.А.¹, Степаненко А.А.¹

¹ФГБ ВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, г. Санкт-Петербург; ²ФГБУ «Медицинский учебно-научный клинический центр им. П.В. Мандрыка» Министерства обороны Российской Федерации, 107014, г. Москва

Для корреспонденции: Соколов Владимир Андреевич — канд. мед. наук, ассистент кафедры, доц. каф. термических поражений; e-mail: vsokolov60@mail.ru

Проанализированы 54 зарубежных научных публикаций, посвященных источникам опасности, которые в мирное время приводят к термической травме. Подчеркнуто негативное влияние употребления алкоголя. Обращено внимание на необходимость соблюдения мер безопасности при использовании средств для розжига костров во время отдыха на природе. Освещены вопросы получения химических ожогов в случае агрессивных действий третьих лиц. При этом ряд авторов указывают на частое возникновение тяжелых рубцовых деформаций после завершения восстановления кожного покрова. Разнообразие источников опасности является тем фактором, который должен способствовать разработке и внедрению эффективных социально-правовых норм, способствующих снижению частоты указанной травмы.

Ключевые слова: ожоги; статистика; источники опасности; бытовые ожоги; «химическое нападение».

Для цитирования: Клини. мед. 2015; 93 (6): 30—35.

PIECETIME BURNS. SOURCES OF DANGER

Sokolov V.A.¹, Efimenko N.A.², Admakin A.L.¹, Petrachkov S.A.¹, Stepanchenko A.A.¹

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Russian Ministry of Defense, Sankt-Peterburg; ²P.V.Mandryka Medical Educational and Clinical Center, Russian Ministry of Defense, Moscow, Russia

Correspondence to: Vladimir A. Sokolov — MD, PhD; e-mail: vsokolov60@mail.ru

We analysed 54 foreign publications concerning sources of danger of thermal injuries inflicted in peacetime. The negative effect of alcohol consumption is emphasized. Special attention is given to the necessity of safety measures when making fire by people engaging in leisure activities and to the cases of chemical burns resulting from aggressive attacks of third persons. Certain authors report marked cicatricial deformities developing after skin restoration. A variety of sources of danger necessitates the development and introduction of effective of socio-legislative normatives designed to reduce the occurrence of thermal injuries.

Key words: burns; statistics; sources of danger; home accidents; «chemical attacks».

Citation: Klin. med. 2015; 93 (6): 30—35. (in Russian)

Ежегодно публикуется значительное количество работ на английском языке, посвященных различным аспектам ожогового травматизма. Так, в 2010 г. в научных журналах было опубликовано 1446 оригинальных статей [1], в 2011 г. — 1746 [2], а в 2012 г. — уже 2457

[3]. И это без учета публикаций на французском, испанском, немецком, китайском, русском и других языках! В них рассмотрены различные аспекты термической травмы: эпидемиология [4, 5], характеристика ран [6], методы их лечения [7], интенсивная терапия [8], инга-