

О. И. ЛИНЕВА, Е. Ю. РОМАНОВА

Самарский государственный медицинский университет

Холестатический гепатоз беременных: патогенетические подходы к выбору методов лечения

Линева Ольга Игоревна

доктор медицинских наук, профессор,

заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Института последипломного образования г.Самары

443110, г. Самара, ул. Ново-Садовая, д. 42, кв. 145. тел.: (846)234-22-78

Проведено комплексное обследование 120 беременных с холестатическим гепатозом, 156 — с гестозом и 100 женщин с физиологически протекающей беременностью. Представлена клиническая картина, состояние лабораторных показателей, разработаны критерии дифференциальной диагностики и стандарт обследования беременных с ХГБ, сформирована акушерская тактика и принципы терапии.

Ключевые слова: беременность, холестатический гепатоз, диагностика, терапия.

O. I. LINEVA, E. Y. ROMANOVA

Cholestatic hepatosis of pregnant women: pathogenetic approaches to a choice of methods of treatment

Complex inspection of 120 pregnant women with cholestatic hepatosis, 156 - with toxemia of pregnancy and 100 women with physiologically proceeding pregnancy is lead. The clinical picture, a condition of laboratory parameters is presented, criteria of differential diagnostics and the standard of inspection of pregnant women with CGP are developed, obstetrical tactics and principles of therapy is generated.

Keywords: pregnancy, cholestatic hepatosis, diagnostics, therapy.

Важнейшей проблемой современного акушерства является предупреждение тяжелых осложнений беременности и родов, мертворождений, заболеваемости и смертности новорожденных. Акушерскую патологию нередко обуславливают заболевания печени. В то же время и акушерская патология может привести к тяжелым, иногда и необратимым поражениям печени, так как этот орган, играющий исключительную роль в жизнедеятельности организма, испытывает в период беременности значительное функциональное напряжение.

Холестатический гепатоз беременных (ХГБ) — дисфункция печени, характеризующаяся наиболее доброкачественным течением в категории заболеваний печени, встречающихся только во время беременности, кодируемая шифром O26.6, в соответствии с МКБ X пересмотра.

Распространенность ХГБ среди всех причин нарушений функции печени при беременности составляет 21% или 1 случай на 500 беременностей, уступая по частоте только вирусным гепатитам [9].

Холестаз беременных может наследоваться по аутосомно-доминантному типу, так как семейный анамнез отягощен в 40-

45% [9]. Характерной отличительной чертой внутрипеченочного холестаза беременных является его семейный характер, а также склонность к рецидивам при последующих беременностях в 40-60% [9,10]. ХГБ предрасполагает к развитию ЖКБ и часто сочетается с холелитиазом.

Физиологическая беременность является благоприятным фоном для сгущения и увеличения вязкости желчи, гипотонии желчевыводящих путей и повышения проницаемости желчных капилляров вследствие стимулирующего влияния на процессы желчеобразования и одновременно — ингибирующего на процессы желчевыведения постоянно возрастающим пулом половых стероидов, продуцируемым фетоплацентарным комплексом [3,6].

Аккумуляция компонентов желчи в гепатоцитах, печеночных канальцах, чрезмерное концентрация компонентов желчи в крови, накопление желчных кислот в подкожной клетчатке, снижение содержания желчи в кишечнике обуславливают специфичность клинических проявлений ХГБ: кожный зуд, желтуху, темную мочу, стеаторрею, мальабсорбцию, дефицит жирорастворимых витаминов, нарушение минерализации костей [4,6,7].

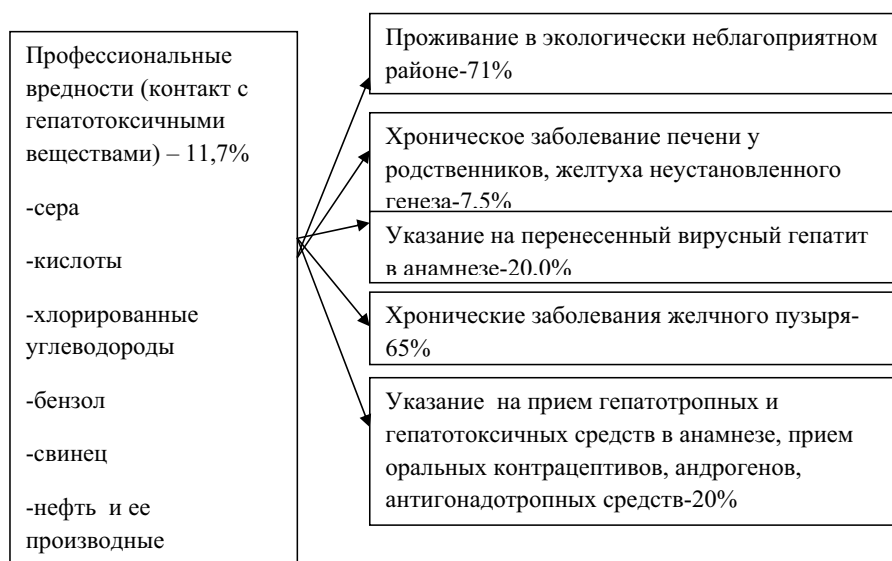


Рисунок 1. Факторы риска развития ХГБ

Обращает на себя внимание высокая по сравнению с контролем частота разнообразной патологии желудочно-кишечного тракта у пациенток с ХГБ (23%, в контроле 6,3%), особенно при указании на аналогичную заболеваемость у кровных родственников (65,5%, в контроле 38,6%). Холестатический гепатоз по материнской линии установлен у 7,5% пациенток [7].

Мы считаем, что патогенез развития ХГБ связан с воздействием антропогенных факторов, приемом гепатотоксических препаратов, наличием генетически детерминированной неполноценности ферментных систем и заболеваний печени различного генеза и объясняется гормональным

Вопросы патогенеза, профилактики и терапии внутрипеченочного холестаза беременных нуждаются в дальнейшем углубленном изучении, так как известно, что повышение чувствительности мембран гепатоцитов и печеночных канальцев к половым гормонам обусловлено не только наследственной предрасположенностью, но и сочетанным воздействием множества экзогенных факторов.

Целью настоящей работы явилось изучение факторов риска, а также метаболических и иммунологических аспектов патогенеза холестатического гепатоза беременных с разработкой программы его лечения и профилактики.

Проведены клинко-статистические, иммунологические и биохимические исследования (протеинограмма, определение фракций липопротеидов методом электрофореза в агарозном геле, эффективной концентрации альбумина — ЭКА, общей концентрации альбумина — ОКА флюоресцентным зондом, резерва связывания альбумина — РСА, индекса токсичности — ИТ, активности супероксиддисмутазы — СОД спектрофотометрически на СФ-26) у 120 беременных с холестатическим гепатозом, у 156 — с гестозом и у 100 женщин — с физиологически протекающей беременностью. Кроме специальных биохимических и иммунологических исследований выполнены все стандартные клинические, функциональные и биохимические тесты для оценки состояния системы мать-плацента-плод и функции печени.

При изучении факторов риска по ХГБ использован метод статистической оценки достоверности различий для параметрических и непараметрических данных с помощью коэффициента Стьюдента.

Частота ХГБ в Самарской области составляет 1,2% [4,5]. Проведенные клинко-статистические исследования позволили нам выделить предрасполагающие к развитию внутрипеченочного холестаза факторы риска, приведенные на рис. 1.

Ряд непараметрических показателей коррелирует друг с другом и оказывает негативное влияние в развитии патологии гепатобилиарной системы при беременности в условиях их обоедного воздействия у конкретной женщины [7]. Так, вероятность развития внутрипеченочного холестаза беременных значительно возрастает при сочетанном воздействии вредных условий труда (газоконденсатные станции, станции перекачки нефти, дезинфекция и т.д.), регулярном употреблении алкоголя, а также при проживании в экологически неблагоприятном регионе.

дисбалансом, перестройкой метаболических адаптивных программ, дисфункцией иммунного гомеостаза с активацией Т-клеточного иммунитета, нарушением функции клеточных мембран и микросомального аппарата печени, гипокинезией желчевыводящих путей.

Изучение клинической картины позволило установить, что в подавляющем большинстве случаев ХГБ диагностируется в сроке 31 недели беременности, при этом клинические проявления холестаза были достаточно однотипны и характеризовались, в основном, кожным зудом (у 100%), незначительными диспептическими расстройствами (у 41,7%), эмоциональной лабильностью (у 50%), а также потемнением мочи (у 51,7%) и желтухой (у 44,2%). Объективное обследование обнаружило умеренное увеличение размеров печени у 13,3% пациенток с ХГБ [3,7].

Дополнительное проведение инструментального обследования подтвердило достоверно более частое по сравнению с контрольными группами увеличение размера печени, усиление эхогенности печеночной паренхимы, а также увеличение объема желчного пузыря, признаки хронического воспалительного процесса — уплотнение, деформация стенок желчного пузыря, наличие калькулезного желчного пузыря у пациенток с ХГБ.

Анализируя общеклинический анализ крови, мы впервые обнаружили более частую встречаемость изменения морфологии эритроцитов при ХГБ в виде их неодинаковой величины (анизоцитоз), что заставляет подумать о нарушении электролитного баланса и морфологических изменениях красных кровяных телец. Дополнительной находкой стало обнаружение преобладания при ХГБ палочкоядерных форм нейтрофилов.

В основной группе наблюдалась также тенденция к гипокоагуляции, выявленная нами у 94,9% пациенток с ХГБ, что подтверждается изменением времени свертывания крови, активацией эуглобулинового фибринолиза, положительным этаноловым тестом и другими лабораторными критериями гипокоагуляции [5,6].

Достоверно более высокая встречаемость гиалиновых и зернистых цилиндров в мочевом осадке, протенурия, а также высокое содержание нейтрофильных лейкоцитов свидетельствует о субклиническом течении гепаторенального синдрома, а также о более высокой подверженности пациенток с ХГБ урологической инфекции.

Характер полученных нами биохимических тестов при ХГБ представлен в таблице 1.

Таблица 1
Изменения биохимических показателей при ХГБ
(Осадченко Е.Ю., 2000)

Биохимический показатель	Динамика изменений	
	II триместр беременности	III триместр беременности
Альбумины (%)	55,75±0,73	p*** 48,02±0,93
Глобулины (%)	43,41±5,54	p*** 51,98±1,16
Общий билирубин (мкмоль/л)	12,04±0,53	p** 20,83±1,51
Конъюгированный билирубин (мкмоль/л)	3,56±0,29	p** 8,14±1,06
Холестерин (ммоль/л)	5,93±0,50	p*** 7,85±0,15
β-липопротеиды (Ед/л)	52,46±0,78	p*** 79,35±2,29
Триглицериды (ммоль/л)	3,13±1,02	p* 4,28±0,83
ЩФ (МЕ/л)	249,91±9,97	p*** 331,91±4,48
ГГТП (Ед/л)	78,50±5,64	p* 88,61±2,90
АЛТ (мккат/л)	0,77±0,06	p** 1,86±0,48
АСТ (мккат/л)	0,59±0,04	p** 1,49±0,46

Примечание: различие достоверно при * — $p < 0,05$;
** — $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Как видно из приведенных табличных данных, наиболее ранним лабораторным признаком внутрипеченочного холестаза является повышение активности ферментов щелочной фосфатазы и γ-глутамилтранспептидазы, на 4-6 недель опережающее клинические симптомы ХГБ, свидетельствующие о значительном нарушении экскреторной функции гепатоцитов.

Нами установлены существенные сдвиги в липидном обмене у больных с ХГБ. Дислипидопропротеидемия с резким повышением концентрации пре-β-липопротеидов при одновременном снижении α-липидов, является прогностически неблагоприятным признаком, заставляющим пересмотреть акушерскую тактику в пользу досрочного родоразрешения.

Снижение активности малатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы, пептидов высокой и средней молекулярной массы, увеличение отношения суммарного количества восстановленных и окисленных метаболитов, интенсификация свободнорадикального окисления, усиление активности НАДН-, НАДФН-оксидаз эритроцитов можно рассматривать в качестве биомаркеров перехода физиологической беременности в патологическую.

Иммуносупрессия гуморальных реакций с превалированием клеточного иммунного ответа, подтверждаемая повышением Т-лимфоцитов, Т-серотонин и Т-адреналин-чувствительных лимфоцитов и Т-теофиллин- чувствительных лимфоцитов в III триместре при ХГБ может способствовать запуску реакции отторжения плода и высокой частоте невынашивания беременности [4,5].

Проведенные исследования позволили нам разработать максимальный стандарт обследования беременных с ХГБ (рис.2) и составить таблицу оценки степени тяжести ХГБ (табл. 2).

Следовательно, основными клиническими и лабораторными критериями диагноза ХГБ являются: кожный зуд и желтуха; часто изжога; дебют заболевания в 27-37 недель беременности; повышение уровня общего билирубина за счет прямой фракции; повышение уровня термолabileйной фракции щелочной фосфатазы, глутамилтранспептидазы, холестерина, β-липопротеидов; активность аминотрансфераз нормальная или не превышает трехкратного увеличения.

Таблица 2
Оценка степени тяжести ХГБ (Осадченко Е.Ю., 2000)

Симптом	Оценка, баллы
Кожный зуд	
- незначительный, локализованного характера (живот, ладони, разгибательные поверхности суставов)	1
- генерализованный, с нарушением сна	2
- интенсивный, нестерпимый; приводящий к депрессии, нарушению общего состояния	4
Состояние кожи и слизистых	
- норма	0
- субиктеричность	2
- желтуха	4
Острая почечная недостаточность	
- нет	0
- есть	8
Усиление эхогенности печени по УЗИ	
- нет	0
- есть	6
СЗРП	
- нет	0
- I степени	4
- II-III степени	6
Повышение сывороточной активности ЩФ, Е/л	
- до 378	2
- 378-630	4
- более 630	6
Повышение сывороточной концентрации общего билирубина, мкмоль/л	
- до 30,0	2
- 30,0-60,0	4
- более 60,0	6
Липопротеидные фракции	
- соответствуют установленным нормам	0
- увеличение пре-β-ЛП	4
- увеличение пре-β-ЛП свыше 30%, формирование монофазной кривой β-ЛП-α-ЛП	8

Сумма баллов: до 10 — легкая степень ХГБ
10-25 — средняя степень ХГБ
более 25 — тяжелая степень ХГБ.

Дифференциальную диагностику холестаза беременных мы проводили со следующими патологическими состояниями:

- паренхиматозная желтуха (вирусные гепатиты; цитомегаловирусная инфекция, инфекционный мононуклеоз);
- механическая желтуха (ЖКБ, холангиоцеллюлярный рак);
- первичный билиарный цирроз;
- гемолитическая желтуха;

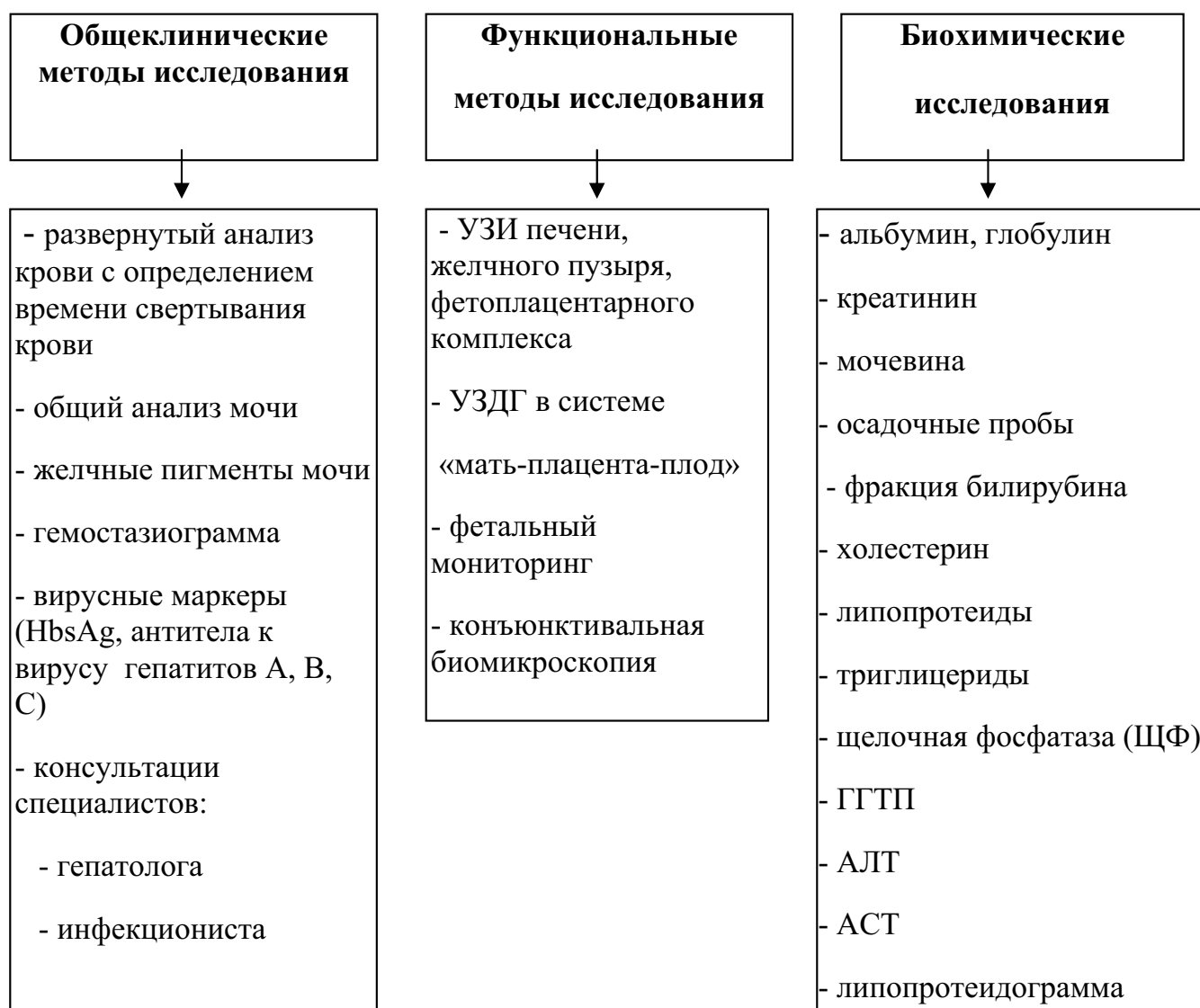


Рисунок 2

Алгоритм (стандарт) обследования у пациенток с ХГБ

- аллергические заболевания, дерматологическая патология;
- острый жировой гепатоз беременных;
- HELLP- синдром;
- наследственные нарушения метаболизма (Болезнь Жильбера, Дубина –Джонсона и т.д.).

Гистологические и морфологические исследования плацент выявили у беременных с ХГБ и ОПГ-гестозом с частотой от 23 до 73% облитерационную ангиопатию, высокое содержание склерозированных ворсин и ворсин с гиповаскуляризацией, редукцию капиллярного русла терминальных ворсин и снижение сосудистого индекса [3]. Эти данные подтверждают общность патогенетических механизмов при ХГБ и гестозах и объясняют высокий процент встречаемости субкомпенсированной и декомпенсированной хронической плацентарной недостаточности.

Поражение жизненно важных органов при холестатическом гепатозе обусловило развитие: гестозов (87%), угрозы невынашивания беременности (65%), а также преждевременных родов (35%), хронической фетоплацентарной недостаточности

(87%), синдрома внутриутробной задержки развития плода (29%), перинатальной смертности (15%).

ДВС-синдром в основном протекал с явлениями гипокоагуляции (2-я фаза) и только у 14% женщин отмечена активация фибринолиза (3-я фаза).

В результате проведенного исследования нами сформирована акушерская тактика и принципы терапии ХГБ.

Акушерская тактика должна включать:

1) скрининг ХГБ (с учетом факторов риска) у беременных в сроках 25-26 и в 33-36 недель в женской консультации и акушерском стационаре;

2) госпитализацию в отделение патологии беременности роддома при обнаружении клинико-лабораторных признаков ХГБ;

3) динамическое наблюдение, которое осуществляется совместно акушером-гинекологом, терапевтом и гепатологом.

Для профилактики таких акушерских осложнений, как преждевременные роды и антенатальная смерть плода, рекомендовано с 26-28 недель обращать внимание на признаки повышения сократительной активности матки, с 30-32 недель

проводить КТГ плода и вести учет частоты шевелений плода; каждые 3-4 недели с помощью УЗИ оценивать гестационный возраст плода и состояние плаценты. Оптимальный срок родоразрешения определяется индивидуально с преимущественным ведением родоразрешения через естественные родовые пути.

4) цель лечения: достижение и поддержание клинической компенсации, пролонгирование беременности до жизнеспособного плода:

а) рекомендации по питанию: диета № 5 по Певзнеру с физиологически нормальным содержанием белков и углеводов при ограничении тугоплавких жиров, азотистых экстрактивных веществ и холестерина, частое дробное питание; приготовление пищи в вареном виде или на пару;

б) медикаментозная терапия ХГБ соответственно степени тяжести патологического процесса с подсчетом баллов по разработанной нами шкале;

в) профилактика и лечение ОПГ-гестоза, плацентарной недостаточности, преждевременных родов.

5) мониторинг клинических и биохимических анализов с учетом предложенного нами алгоритма.

6) досрочное родоразрешение при ХГБ тяжелой степени в случае отсутствия положительной динамики от проводимой терапии по решению консилиума врачей (лечащего врача акушера-гинеколога, терапевта, заведующего отделением патологии беременности, анестезиолога-реаниматолога, заместителя главного врача многопрофильной больницы по акушерству и гинекологии, гепатолога и инфекциониста по показаниям).

7) профилактика дистресса плода и кровотечения в родах.

8) реабилитация женщин после родов в течение года проводится участковым терапевтом или врачом общей практики. Планирование последующей беременности возможно через 1-2 года при нормальной функции печени (прием гормональных и гепатотоксических препаратов противопоказан).

9) рациональное трудоустройство с выведением из зоны воздействия гепатотоксических химических веществ.

Медикаментозная терапия:

1. Легкая степень ХГБ:

1. Энтеросорбенты (лактофилтрум, энтеродез, энтеросгель, полифепан и т.д., курсы по 10-15 дней с перерывами 1-1,5 месяца).

2. Антациды (ренин, гастал, маалокс).

3. Желчегонные, антиоксиданты, мембраностабилизаторы, гепатопротекторы (экстракт из листьев артишока полевого — Хофитол, Кверцетин, витамин Е, аскорбиновая кислота и т.д.).

2. Средняя степень тяжести ХГБ (к лечению добавить):

1. Дезинтоксикационная терапия (5% р-р глюкозы — 400 мл в/в капельно, аскорбиновая кислота 5% - 5,0 в/в № 5-7 ежедневно; гемодез по 200,0 — 400,0 мл через 1-2 дня в/в капельно № 3).

2. До 24 недель беременности — экстракт из листьев артишока полевого — Хофитол-по 5-10 мл в/в капельно на 200,0 мл 0,9% натрия хлорида № 10-12;

3. Гептрал (S-адemetионин) с 24 недель беременности по 400 мг (5 мл) в 400 мл 0,9 % раствора натрия хлорида в/в капельно № 7-10 ежедневно, далее с переводом на прием таблеток по 400 мг — 2 раза в сутки до 2-4 недель между приемами пищи в 8 и 20 часов).

4. С 24 недель беременности холестирамин по 3,0 4 раза в день 10-15 дней, одновременно назначают фолиевую кислоту по 1 мг 1 раз в сутки, с контролем системы гемостаза.

При необходимости симптоматическое лечение — противозудные препараты (супрастин 2% р-р — 1 мл в/м на ночь, фенотарбитал по 0,05 на ночь до 7 дней).

3. Тяжелая степень ХГБ:

1. Нецелесообразно применение фитопрепаратов.

2. Дезинтоксикационная терапия в адекватном объеме.

3. Гептрал 800 мг в 400 мл 0,9 % раствора натрия хлорида в/в капельно ежедневно.

4. Продолжить симптоматическую терапию (энтеросорбенты, антациды, антигистаминные препараты, связывающие желчные кислоты, гепатопротекторы).

5. Профилактика коагулопатического кровотечения.

6. Плазмаферез (по строгим показаниям с целью пролонгирования беременности до жизнеспособного плода).

7. При неэффективности терапии — прерывание беременности.

Профилактика ХГБ, являющегося проявлением холангио-эндокринной недостаточности с выделительной канальцевой слабостью, реализующейся при гормональной провокации половыми стероидами и экзогенными факторами у женщин с конституциональной неполноценностью печеночных энзимов, должна заключаться в формировании групп риска с последующим углубленным обследованием (маркеры холестаза, ультразвуковое исследование, маркеры вирусного гепатита, изучение системы гемостаза, консультации гепатолога, гастроэнтеролога и т.д.), лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта, рациональном трудоустройстве, сведении к минимуму приема гепатотоксических препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурьев Д. А. Холестатический гепатоз беременных: возможности раннего прогнозирования и пути коррекции: Автореф. Дисс. канд. мед. наук. Уфа, 2006.

2. Дерябина Н. В., Айламазян Э. К., Войнов В. А. Холестатический гепатоз беременных: патогенез, клиника, лечение. Ж. акуш. жен. Болезн., 2003; 1: 13-18.

3. Кротова В. Ю. Клинико-морфологическая оценка биологической системы мать-плацента-плод-новорожденный при холестатическом гепатозе беременных и пути коррекции: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Самара, 2005.

4. Линева О. И., Осадченко Е. Ю., Нестеренко С. А. и др. Патогенетические механизмы развития холестатического гепатоза. Акуш. и гин., 2000; 2: 15-17.

5. Линева О. И., Осадченко Е. Ю., Нестеренко С. А. Применение «Гептрала» в комплексном лечении беременных с холестатическим гепатозом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2002; 3: 1-4.

6. Линева О. И., Романова Е. Ю., Желнова Т. Н. Холестатический гепатоз беременных. Самара: ГП «Перспектива», 2002. с. 136

7. Осадченко Е. Ю. Прогнозирование развития, диагностика, принципы патогенетической терапии холестатического гепатоза беременных: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Самара, 2000.

8. Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: «Триада», 1999. с. 816.

9. Reyes H., Simon F.R. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen-related diseases. Semin. Liver Dis., 1993; 13: 289.

10. Riely C. A. Hepatic diseases in pregnancy. Am. J. Med., 1994; 96: 117-185.