

© Н. В. Жесткова

ГУ НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта СЗО РАМН**ХОЛЕСТАТИЧЕСКИЙ ГЕПАТОЗ БЕРЕМЕННЫХ
(ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ)**

УДК: 618.3-06:616.36-008.811.6

■ В статье рассматриваются вопросы гепатоза беременных. Состояние печени во время беременности. Генетические факторы развития гепатоза беременных.

■ **Ключевые слова:** беременность; беременности осложнения; гепатоз холестатический; холестаза.

В норме во время беременности структура печени, ее размер, уровень кровоснабжения не меняются, что доказывают многочисленные гистологические исследования. Однако в это время может нарушаться функция печени и желчевыводящих путей. Это связано с повышением нагрузки на печень во время беременности в связи с необходимостью обезвреживания продуктов жизнедеятельности плода, мобилизации энергетических ресурсов, с необходимостью усиления обменных процессов. Кроме того, начиная с конца первого триместра беременности значительно повышается содержание гормонов, которые метаболизируются и инактивируются печенью. При нормальном течении беременности и отсутствии нарушений в гепатобилиарной системе деятельность печени полностью обеспечивает процессы обмена веществ. Однако при заболеваниях печени или при раннем токсикозе и гестозе компенсаторно-приспособительные возможности печени иссякают быстрее, чем у небеременных. Нередко во время беременности активизируются заболевания гепатобилиарной системы, которые ранее протекали в скрытой форме. При сравнительно легком течении болезни и правильном лечении беременность развивается и заканчивается нормальными родами. При неверной оценке состояния беременной и, следовательно, неправильной терапии возможны обострения заболеваний, нередко сопровождающиеся гестозом, плацентарной недостаточностью, гипотрофией плода, осложнениями при родах.

Ведущая роль в развитии холестатического гепатоза беременных принадлежит генетическим дефектам. Беременность является провоцирующим фактором, активизирующим заболевание.

Это осложнение может возникнуть практически на любом сроке беременности, но чаще развивается в третьем триместре.

Клиническое значение холестаза зависит, в первую очередь, от задержки в организме веществ, в норме удаляемых с желчью через кишечник. Развитие патологических изменений связывают с желчными кислотами, составляющими более двух третей объема сухого осадка желчи. Желчные кислоты являются ведущим фактором, оказывающим токсический эффект на гепатоциты. Накопление желчных кислот в печени в повышенных концентрациях приводит к повреждению мембран гепатоцитов вследствие растворения липидов мембран [6]. Молекулы этих кислот получили название токсичных, они наиболее липофильны и гидрофобны. Развитие некрозов гепатоцитов объясняется также повреждением желчными кислотами митохондриальных мембран, что приводит к уменьшению синтеза АТФ в клетке, повышению внутриклеточной концентрации кальция и стимуляции кальцийзависимых гидролаз, разрушающих цитоскелет печеночной клетки [6]. Значительные достижения в

области молекулярной генетики позволили выделить три типа так называемого прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза (ПСВХ). В основе I типа ПСВХ (Болезнь Байлера) лежит дефицит мембраносвязанного фермента — II типа АТФазы, играющей ключевую роль в транспорте желчных кислот через канальцевую мембрану гепатоцита. Вследствие этого дефекта первичные желчные кислоты, накапливаясь в клетках печени, повреждают их. При II типе ПСВХ нарушается экскреция преимущественно хенодзоксихоловой кислоты через канальцевую мембрану гепатоцита в связи с отсутствием на ее поверхности П-гликопротеина. Патогенез патологических изменений не отличается от такового при I типе ПСВХ. В связи с избирательным нарушением экскреции только одной первичной желчной кислоты отмечается менее тяжелое течение. В основе III типа ПСВХ лежит нарушение экскреции фосфолипидов, прежде всего фосфатидилхолина, через канальцевую мембрану гепатоцита, связанное с отсутствием на ее поверхности MDR3-П-гликопротеина. В норме фосфолипиды соединяются с желчными кислотами в мицеллы, предотвращая токсическое действие свободных желчных кислот на эпителиальные клетки внутрипеченочных желчных протоков. При ПСВХ III типа фосфолипиды не поступают во внутрипеченочную желчную систему, что приводит к разрушению желчных протоков под действием свободных желчных кислот. Как новый класс метаболических болезней печени описаны врожденные дефекты синтеза желчных кислот в печени из холестерина вследствие дефицита ферментов синтеза (3β -С27-гидроксистероиддегидрогеназа и 5β -редуктаза). Отсутствие первичных желчных кислот в желчи приводит к образованию атипичных желчных кислот, не секретируемых транспортными системами канальцевых мембран, оказывающих гепатотоксическое действие. Вместе с тем большинство авторов высказывается в пользу роли гормональных изменений при беременности для возникновения холестатического гепатоза беременных (ХГБ) [15]. Быстрое повышение продукции половых гормонов при беременности значительно усиливает экскреторную нагрузку на печень, что в сочетании с врожденной конституциональной неполноценностью ферментных систем печени приводит к манифестации холестатического гепатоза беременных.

Клиническая картина ХГБ достаточно характерна. Доминирующим и часто единственным симптомом ХГБ является интенсивный кожный зуд. Иногда зуд кожи может быть мучительным, имеет тенденцию к усилению в ночное время, что приводит к нарушению глубины сна. Наиболее

характерной локализацией кожного зуда является передняя брюшная стенка, ладони, голени. Интенсивный кожный зуд приводит к эксфолиациям, бессоннице, повышенной утомляемости, эмоциональной лабильности [1, 14].

Желтуха относится к непостоянным симптомам. По данным разных авторов, она регистрируется в 10–20% случаев. При ХГБ отмечается длительный преджелтушный период с упорным кожным зудом, распространенным по всему телу, который предшествует задолго (до нескольких недель) появлению желтухи. Желтуха, как правило, выражена слабо, а зуд весьма интенсивный за счет накопления в крови желчных кислот. Зуд и желтуха обычно исчезают после родов в течение 7–14 дней, но часто возобновляются при последующих беременностях. В редких случаях холестатический гепатоз беременных принимает затяжное течение.

Биохимические исследования при ХГБ выявляют изменения, характерные для синдрома холестаза. К специфическим и постоянным биохимическим маркерам внутрипеченочного холестаза относят повышение активности экскреторных ферментов: щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, 5-нуклеотидазы. У большинства беременных с ХГБ отмечается повышение α - и β -глобулинов, прямого билирубина, холестерина, β -липопротеидов, триглицеридов при умеренном снижении концентрации альбумина, протромбинового индекса, II, VII и IX факторов свертывания крови [12, 14, 15]. Активность щелочной фосфатазы и уровень холестерина в сыворотке крови отчетливо повышены. Уровень щелочной фосфатазы повышен преимущественно за счет термолabile (печеночного) изофермента. Отмечается также повышение активности 5-нуклеотидазы и лейцинаминопептидазы; γ -глутамилтранспептидаза реагирует незначительно или может оставаться в пределах нормы в отличие от других форм внутрипеченочного холестаза [14, 15].

Отмечается повышение активности аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) от умеренного до значительного. Значительное повышение аминотрансфераз (в 10–20 раз) требует проведения дифференциального диагноза с острым вирусным гепатитом. Осадочные пробы и протеинограмма соответствуют таковым при нормальной беременности.

Наиболее чувствительным маркером для установления диагноза ХГБ является измерение концентрации сывороточных желчных кислот, повышение которой регистрируется до появления отчетливых клинических и биохимических признаков внутрипеченочного холестаза [7].

При исследовании пул желчных кислот и метаболитов прогестерона в сыворотке крови и

моче беременных с ХГБ обнаружено увеличение концентрации конъюгированных желчных кислот в крови и моче, в то время как уровни неконъюгированных желчных кислот и при ХГБ, и при физиологическом течении беременности оставались одинаковыми. Пул первичных желчных кислот составляет при ХГБ 88 % от уровня общих желчных кислот, соответственно 72,7 % для хенодезоксихолевой и 15,3 % для хенодезоксихолевой кислоты. Вторичные желчные кислоты составляли 11,3 % от уровня общих желчных кислот. Уровень третичной желчной кислоты (урсодезоксихолевой) был в очень низких концентрациях. Полученные данные свидетельствуют о том, что при ХГБ преобладает пул первичных желчных кислот.

Ранее считалось, что холестатический гепатоз беременных имеет благоприятный прогноз для матери и плода. Однако данные, представленные Королевским госпиталем принца Альфреда в Сиднее (в периоды 1964–74 и 1975–84 гг.) и клиникой г. Куопио (Финляндия, 1990–96 гг.) позволяют предположить, что такое утверждение не имеет достаточных оснований. Эти исследования показали, что при ХГБ повышается частота мертворождения и перинатальных осложнений. Для рассмотренных 56 случаев с ХГБ в Королевском госпитале показатель перинатальной смертности составил 11 %, а преждевременных родов — 36 %. Пять случаев антенатальной гибели плодов при сроке 33–34 недели беременности имели место у 40 женщин с многоплодной беременностью против одного случая среди 16 женщин с одноплодной беременностью. Важно, что осложнения, связанные с гипоксией, в 3 раза чаще встречаются у беременных с желтухой, у беременных только с одним симптомом зуд наблюдалось лишь 2 случая перинатальной смерти плода.

Несмотря на благоприятный материнский прогноз при ХГБ, для плода он может быть более серьезным и характеризуется высокой перинатальной смертностью [2, 11, 16]. По мнению М. А. Репиной и др. [11], частота перинатальных потерь при ХГБ составляет 4,7 %, а зарубежные авторы приводят более высокий показатель — 35 %. Риск смерти плода при рецидивирующем холестазе в 4 раза выше, чем при нормальной беременности. Отмечено также возрастание частоты гипоксии, недоношенности, задержки развития плода до 35 % к числу всех родов [2]. Меконияльное окрашивание околоплодных вод регистрировалось в 25–50 % случаев [16].

По предположению финских исследователей, возможной причиной антенатальной гибели плода является накопление первичных желчных кислот в плаценте и околоплодных водах.

Методом радиоиммуноанализа было определено содержание 2 первичных желчных кислот,

хеновой (ХК) и хенодезоксихолевой (ХДХК), и одной вторичной желчной кислоты, дезоксихолевой (ДХК) в околоплодных водах у здоровых беременных и беременных с ХГБ. У пациенток с ХГБ определялся очень высокий уровень двух первичных желчных кислот, в 70 раз превышающий этот же уровень у пациенток контрольной группы.

Вес новорожденных, как живых, так и мертворожденных соответствовал степени их зрелости. Следовательно, в отличие от хронической фетоплацентарной недостаточности, наблюдаемой при синдроме задержки развития плода, нарушение плацентарной перфузии или трансфузии не характерно для этого заболевания. Наличие доказательств внутриутробной гипоксии плода (в 27 % случаев — околоплодные воды были окрашены меконием) и интранатальной асфиксии (18 %) позволяет предположить ведущую роль именно метаболических нарушений.

ХГБ повышает риск преждевременных родов [11]. Частота преждевременных родов, по данным различных авторов, колеблется от 10–20 до 60 %, достигая 100 % при многоплодной беременности.

У беременных с холестатическим гепатозом выявлены изменения синтеза стероидов плода. В частности, снижена способность печени плода к 16- α -гидроксилированию дигидроэпиандростерона (ДГАС) с образованием предшественника неактивного метаболита — эстриола. В результате количество ДГАС увеличивается, переходит в плаценту и там метаболизируется по альтернативному патологическому пути с образованием активного гормона эстрадиола. При ХГБ нарушается активность 16- α -гидроксилазы, повышается уровень эстрадиола, и в результате происходят преждевременные роды.

Прогноз для матери считается хорошим, все симптомы исчезают через 8–15 дней после родов.

Большинство авторов полагает, что ХГБ, даже при многократном рецидивировании во время последующих беременностей, не оставляет каких-либо изменений в печени матери. Лишь в единственном сообщении приводится пример того, как многократно повторяющийся ХГБ привел к билиарному циррозу и фиброзу областей портальных триад, что потребовало осуществления ортотопической трансплантации печени по жизненным показаниям.

При холестатическом гепатозе беременных отмечается увеличение случаев послеродового кровотечения. Для синтеза печенью факторов коагуляции II, VII, IX, X требуется адекватный тканевый уровень витамина К. Так как это жирора-

створимый витамин, то адекватная его абсорбция из кишечника зависит от секреции достаточного количества желчных кислот. Дефицит витамина К может иметь место при тяжелом или длительном холестазае [7]. Несмотря на использование метил-эргометрина и контроля за сокращением матки в 3-м периоде родов, кровопотеря превышала 500 мл в 10 из 50 родов *per vias naturalis*. У 5 родильниц кровопотеря была 2000 мл, что потребовало гемотрансфузии [7].

Холестатический гепатоз беременных может прогрессировать и проявляться существенным отклонением показателей функционирования печени от нормальных величин, что может свидетельствовать о риске смертельного исхода для плода и требует неотложного родоразрешения.

Несмотря на достаточное число наблюдений, по-прежнему не существует диагностического теста, надежно предсказывающего риск внутриутробной гибели плода. Некоторые авторы с данной целью рекомендуют проведение нестрессового и сократительного (окситоцинового) стресс-теста. Применение кардиотокографии, определение уровня эстриола, функциональных тестов печени и ультразвуковой оценки объема амниотической жидкости не позволяет прогнозировать развитие дистресса плода. Изменения кардиотокограммы, в том числе с использованием нестрессового теста, а также амниоцентез, проводимый с целью качественной и количественной оценки амниотической жидкости, являются ненадежными показателями развития дистресса плода.

Исходя из этого, считается, что необходимы строгий контроль за состоянием плода и родо-возбуждение при установлении его зрелости. Родоразрешение показано в 38 недель после комплексной оценки зрелости легких плода и концентрации желчных кислот в сыворотке крови матери. Роды в 36 недель показаны в случае тяжелого течения ХГБ с нарастанием зуда, желтухи и уровня желчных кислот при нарушении жизнедеятельности плода [7, 14].

Лечение ХГБ представляет собой сложную задачу ввиду того, что до сих пор не существует препаратов, воздействующих на причинный фактор возникновения внутрипеченочного холестаза беременных. Этиологического лечения нет, проводятся попытки патогенетического и симптоматического лечения.

Для купирования клинических симптомов заболевания, таких как кожный зуд, применяют препараты, способные блокировать энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот — холестирамин, полифепан, кванталан-50; с целью подавления продуцируемых фетоплацентарным

комплексом эстрогенов назначают глюкокортикоиды, которые, однако, являются небезобидными для развивающегося плода, а холестирамин способен приводить к гипопротромбинемии.

Применение антигистаминных и желчегонных препаратов при ХГБ не дают стабильного эффекта.

Вместе с тем высокая частота преждевременных родов (до 60%), гипоксии, недоношенности, задержки развития и дистресса плода, достигающих 35% от числа всех родов при ХГБ, диктует необходимость изыскания оптимального корригирующего воздействия на основные патогенетические звенья данного патологического процесса.

Наиболее часто с целью медикаментозной коррекции назначаются также гепатопротекторы — эссенциале-форте, карсил, отвары лекарственных средств растительного происхождения, обладающих эффектом холецистокинетиков, и в качестве пластического материала — изотонический раствор глюкозы с инсулином.

Назначение лекарственных средств синтетического происхождения при ХГБ является дополнительным отягощающим фактором, воздействующим на гепатоцит, а использование растительных препаратов гораздо более физиологично [7]. Имеющийся на сегодняшний день позитивный опыт применения фитопрепаратов, обладающих антиоксидантными свойствами, позволяет назначать беременным с целью коррекции имеющихся при ХГБ нарушений токоферола ацетат (витамин Е), аскорбиновую кислоту, кверцетин, плоды расторопши пятнистой.

В последние годы все большую популярность приобретает гомеопатия как метод «мягкой», неагрессивной терапии. С этой целью применяется препарат Галстена [7]. Препараты растительного происхождения содержат большое количество каротиноидов, биогенных аминов, микроэлементов, выступая одновременно в роли биоантиоксидантов, репаративных, адаптогенов, гепатопротекторов, способствуя устранению патологии гепатобилиарной системы. В качестве фитопрепаратов применяется хофитол, гепабене, тыквеол.

В последнее время в отечественной и зарубежной литературе все чаще публикуются данные о применении препаратов урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан, Урсофальк). Урсодезоксихолевая кислота представляет собой третичную желчную кислоту, нетоксичную, конкурентно вытесняющую токсичные желчные кислоты из энтерогепатической циркуляции.

Наиболее перспективным препаратом в лечении ХГБ является Гептрал (S-аденозил-L-метионин) — природное вещество, входящее в состав тканей организма и синтезируемое в пе-

чени. В имеющихся публикациях подтверждена эффективность гептрала в уменьшении клинических и биохимических показателей у беременных с ХГБ.

Гептрал — гепатопротектор, участвующий в реакциях адеметионинзависимого трансметилирования, транссульфурирования и аминокпропилирования, а также в синтезе фосфолипидов — основных строительных белков мембраны, которые вместе с холестерином обуславливают ее текучесть. А при ХГБ одним из патогенетических факторов, способствующих избыточному накоплению компонентов желчи в гепатоците, является уплотнение его билиарного полюса, снижение текучести каналикулярной мембраны гепатоцитов.

Предложенные методы лечения оказывают в той или иной степени положительное воздействие на течение холестатического гепатоза беременных, но охватывают далеко не все звенья патогенеза данной патологии, а следовательно, не дают стойкого и должного эффекта.

Эфферентные методы терапии существовали с древних времен в виде мочегонных, рвотных, слабительных, желчегонных, потогонных средств. Довольно широко в прошлом использовали и такой метод эфферентной терапии, как кровопускание, которое, помимо выведения избыточного объема циркулирующей крови, освобождало организм и от токсических веществ. Однако этот метод был не лишен ряда осложнений. Более безопасным методом эфферентной терапии является удаление не цельной крови, а ее жидкой части — плазмы, компоненты которой восстанавливаются в организме намного быстрее форменных элементов крови [13].

В ГУ НИИ АГ им. Д. О. Отта за период с 2005 по 2009 г. было обследовано и пролечено более 130 беременных с холестатическим гепатозом.

Средний возраст беременных составил около 27 ± 3 лет. Первородящие составили 73,6%, повторнородящие — 26,3%. У каждой 4-й повторнородящей с ХГБ имел место холестатический гепатоз при предыдущих беременностях. Изучение семейного анамнеза показало, что у 25% беременных с ХГБ заболевание встречалось у бабушек, матерей, родных сестер. При анализе исходов предшествовавших беременностей установлена высокая частота (77%) невынашивания беременности. В 37% случаев у беременных с ХГБ имели место преждевременные роды, при этом в 28% — во II триместре беременности.

Проведенная оценка жалоб беременных при холестатическом гепатозе показала, что клинические проявления были достаточно однотипны и характеризовались в основном кожным зудом

(100%). Он имеет волнообразное течение, а интенсивность его нарастает по мере прогрессирования беременности. Именно для холестаза во время беременности характерно усиление кожного зуда в ночное время, что нарушает сон, вызывая бессонницу.

Желтуху отмечали в наших исследованиях лишь в 10 случаях. У этих беременных развитие холестатического гепатоза характеризовалось ранним началом (II триместр) и наиболее тяжелым течением.

В зависимости от выраженности изменений биохимических показателей крови (общая щелочная фосфатаза, холестерин, билирубин, АЛТ, АСТ) были выделены легкая, среднетяжелая, тяжелая степени холестатического гепатоза беременных.

По данным проведенных исследований, при холестатическом гепатозе беременных ведущим являлось повышение уровней общей щелочной фосфатазы и холестерина. При этом необходимо отметить, что при нормальном течении беременности 30% от уровня ОЩФ приходилось на долю плацентарной щелочной фосфатазы, которая повышается по мере прогрессирования беременности. Для холестатического гепатоза беременных характерно прогрессирующее повышение уровня ОЩФ при одновременном снижении уровня ПЩФ в среднем на 10–15%. При всех формах ХГБ отмечали повышение уровня холестерина.

Проведенные исследования показали, что для холестатического гепатоза беременных не характерно повышение уровня γ -ГТП. Только при тяжелой форме ХГБ отмечали повышение уровня γ -ГТП в среднем не более чем в 1,5 раза. Это подтверждается и данными литературы [6]. То же самое можно сказать и о билирубине. Для холестатического гепатоза беременных не характерно значительное повышение билирубина.

В результате токсического воздействия первичных желчных кислот в организме происходит образование свободных радикалов. В результате этого активизируются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), приводящие к истощению, а затем и угнетению системы антиоксидантной защиты. Происходит накопление конечных продуктов перекисного окисления липидов — диеновых конъюгатов, малоновых диальдегидов со снижением уровня антирадикальной активности, что и нашло свое подтверждение в проведенных исследованиях.

Развитие холестатического гепатоза значительно повышает риск невынашивания беременности, что ухудшает прогноз и для плода, гестоз осложнял течение беременности в 4 раза чаще, чем у здоровых беременных. При этом у абсолютного

большинства беременных с ХГБ холестатический гепатоз предшествовал манифестации симптомов гестоза, в 8% случаев холестатический гепатоз развивался на фоне уже существующего гестоза, в 7% случаев холестатический гепатоз и гестоз дебютировали практически одновременно.

По нашим данным, у половины беременных с ХГБ произошло самопроизвольное прерывание беременности, из них в 7% беременность прерывается при сроке 28–32 недели, в 42% — при сроке 33–36 недель. Как видно из полученных данных, в 5 раз чаще самопроизвольное прерывание беременности при ХГБ происходило при сроке 33–36 недель. Из полученных данных видно, что беременность при холестатическом гепатозе в 5 раз чаще осложнялась невынашиванием по сравнению со здоровыми беременными. По данным литературы, частота преждевременных родов при ХГБ колеблется от 10–20 до 60%.

Оперативные вмешательства в родах у беременных с ХГБ применяли в половине случаев, что в 2,5 раза чаще, чем у здоровых беременных. У 40% беременных с ХГБ роды проведены путем операции кесарева сечения, при чем больше половины из них — по экстренным показаниям, среди которых ведущим являлась гипоксия плода. В трети случаев у беременных с ХГБ околоплодные воды были окрашены меконием, что в 8 раз чаще, чем у здоровых беременных. По данным других авторов, мекониальное окрашивание околоплодных вод отмечалось в 25–50% случаев.

При проведении доплерометрического исследования нарушений маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока не отмечали. В 10% случаев у беременных с ХГБ при ультразвуковом исследовании был диагностирован синдром задержки развития плода. Эти данные свидетельствуют о наличии хронической плацентарной недостаточности. У 17% беременных с ХГБ отмечалось рождение новорожденных в состоянии асфиксии, при этом у 10 из них отмечалась асфиксия легкой степени со средней оценкой по шкале Апгар 6 баллов, а у 5 — тяжелая асфиксия с оценкой по шкале Апгар 4 балла.

В нашем исследовании в комплексную терапию ХГБ была включена эфферентная терапия, (4 процедуры плазмафереза и 1 гемосорбция с интервалом 1–2 дня). У беременных с ХГБ, которым проводилась эфферентная терапия ни в одном случае не было досрочного прерывания беременности по тяжести течения холестатического гепатоза, в отличие от беременных, которым проводилась только медикаментозная терапия. У беременных в группе только с медикаментозной терапией досрочное прерывание беременности по тяжести холестатического гепатоза произошло в 39% слу-

чаев, а самопроизвольное прерывание беременности в 30% случаев. Эфферентная терапия в 6 раз уменьшает риск невынашивания беременности. Также необходимо отметить, что при проведении эфферентной терапии у беременных с ХГБ создаются оптимальные условия для дальнейшего пролонгирования беременности, что подтверждается отсутствием необходимости досрочного прерывания беременности по тяжести ХГБ. Итак, у беременных в группе с эфферентной терапией срочные роды произошли в 95% случаев, а у беременных в группе с медикаментозной терапией — лишь в 28%. В 92% случаев беременные этой группы были родоразрешены через естественные родовые пути.

Беременных из группы с медикаментозной терапией родоразрешали оперативным путем в 8 раз чаще, и в 4 раза чаще, чем у беременных из группы с эфферентной терапией, показания к операции были экстренными. Среди экстренных показаний ведущее место занимает начавшаяся гипоксия плода. В 11% случаев новорожденным при рождении был поставлен диагноз асфиксии. В 2 случаях произошла антенатальная гибель плода при сроке беременности 36 недель. У беременных в группе с эфферентной терапией не было ни одного случая острой или хронической гипоксии плода, а перинатальные потери составили 0%. Также не отмечалось ни одного случая хронической плацентарной недостаточности и рождения новорожденных с признаками гипотрофии, в отличие от беременных из группы с медикаментозной терапией, у которых хроническая плацентарная недостаточность отмечалась в 62% случаев, гипотрофия плода — в 15% случаев.

Холестатический гепатоз беременных не является противопоказанием к вынашиванию беременности, однако длительная холемия способствует резкому нарушению энергетического обмена в печени, гипоксии, нередко с появлением цитолитического компонента и геморрагического синдрома, что неблагоприятно влияет на беременность, способствует преждевременным родам, ухудшает прогноз, повышает перинатальные осложнения.

Литература

1. Акушерство: учебник для медицинских вузов / Айламазян Э. К. [и др.]. — 6-е изд. — СПб.: СпецЛит., 2007. — 528 с.
2. Безнощенко Г. Б., Дроздов В. Н., Неверовский О. А. Желтухи и беременность // Вестн. Рос. ассоциации акушеров-гинекологов. — 1995. — №4. — С. 67–71.
3. Бенедиктов И. И., Балежин Л. З. Патология печени и беременность // Акушерство и гинекология. — 1974. — №3. — С. 54–55.

4. Блюгер А. Ф. Основы гепатологии. — Рига: Звайгзне, 1975. — 469 с.
5. Воинов В. А. Эфферентная терапия. Мембранный плазмаферез. — М., 2002. — 270 с.
6. Кан В. К. Холестаз: новое в патогенезе, диагностике и лечении // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1997. — № 3. — С. 25–29.
7. Линева О. И., Романова Е. Ю., Желнова Т. И. Холестатический гепатоз беременных. — Самара, 2002. — 13 с.
8. Плазмаферез в интенсивной терапии тяжелых форм гестоза: пособие для врачей / Кулаков В. И. [и др.]. — М., 2000. — 5 с.
9. Подготовка и проведение эфферентных методов лечения / Беляков Н. А. [и др.]; ред. Лопухин Ю. М. — СПб., 2001. — 114 с.
10. Подымова С. Д. Современные представления о патогенезе и терапии внутрипеченочного холестаза // Русский медицинский журнал. — 2001. — № 2. — С. 1–4.
11. Репина М. А. Ошибки в акушерской практике. — М.: Медицина, 1988. — 248 с.
12. Терлецкая Л. М. Сравнительная оценка диагностического значения определения 5-нуклеотидазы и щелочной фосфатазы в сыворотке крови больных с заболеваниями печени и желчных путей // Вестник хирургии. — 1981. — № 10. — С. 47–49.
13. Abel J. J., Rowntree L. G., Turner B. B. Plasma removal with return of corpuscles (plasmapheresis) // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1914. — Vol. 5. — P. 621–641.
14. Fagan E. A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy // Brit. Med. J. — 1994. — Vol. 309, № 12. — P. 1243–1244.
15. Intrahepatic cholestasis in pregnancy / Bonessio L. [et al.] // Clin. Ter. — 1996. — Vol. 147, № 7–8. — P. 377–384.
16. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: perinatal outcome associated with expectant management / Alsulyman O. M. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 175. — P. 957–960.

CHOLESTATIC HEPATOTOXICITY PREGNANT (PATHOGENESIS, CLINICAL PICTURE, TREATMENT)

Zhestkova N. V.

■ **Summary:** pregnancy hepatitis, liver state during pregnancy, genetic factors of pregnancy hepatitis are discussed in the article.

■ **Key words:** pregnancy; pregnancy complications; cholestatic hepatotoxicity; cholestasis.

■ Адреса авторов для переписки

Жесткова Наталья Владимировна — к. м. н., зав. поликлиникой.
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН, отделение оперативной гинекологии.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: iagmail@ott.ru

Zhestkova Natalia Vladimirovna — PhD, head of polyclinic.
D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS, Department of Gynecological Surgery.
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.
E-mail: iagmail@ott.ru