

УДК 618.2/.3:616.36-008.8.811.5

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВНУТРІШНЬОПЕЧІНКОВОГО ХОЛЕСТАЗУ ВАГІТНИХ

В.І. Пирогов, Л.І. Голота, О.Ю. Голота

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: вагітність, внутрішньопечінковий холестаза, свербіж, урсодезоксихолева кислота, ентеросорбенти.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО ХОЛЕСТАЗА БЕРЕМЕННЫХ

В.И. Пирогова, Л.И. Голота, О.Ю. Голота

Внутрипеченочный холестаза беременных – патология, возникающая во II–III триместрах беременности, характеризуется интенсивным зудом, увеличением уровня желчных кислот в крови и незначительным повышением активности трансаминаз. В статье приведены результаты обследования и лечения 11 женщин с внутрипеченочным холестазом беременных. У всех пациенток были типичные симптомы; в качестве терапии они получали урсодезоксихолевую кислоту и сорбенты. В результате лечения наступало облегчение зуда и уменьшение уровня биохимических маркеров холестаза.

Ключевые слова: беременность, внутрипеченочный холестаза, зуд, урсодезоксихолевая кислота, энтеросорбенты.

PECULIARITIES OF INTRAHEPATIC CHOLESTASIS IN PREGNANT WOMEN

V.I. Pyrohova, L.I. Holota, O.Y. Holota

Intrahepatic cholestasis of pregnancy is the pathology occurring in the second or third trimester of pregnancy, characterized by intensive itching, elevated bile acid levels in the blood and slightly elevated transaminase activity. The factor inducing it is considered to be hypersensitivity of transporting systems of bile acids to increased level of estrogen and progesterone metabolites (usually genetic). The results of examination and treatment of 11 women with intrahepatic cholestasis in pregnancy have been presented. All patients had typical symptoms and were treated with ursodeoxycholic acid and enterosorbents. Control examination was conducted twice: in two weeks following treatment and in two weeks after delivery. This complex treatment is effective and safe in intrahepatic cholestasis in pregnancy. Relief of itching and decrease in biochemical markers of cholestasis are the results of the treatment.

Key words: pregnancy, intrahepatic cholestasis, ursodeoxycholic acid, enterosorbents.

Вступ. Стан печінки при нормальній вагітності – це стан напруги органа на грані фізіологічної норми. Функціональні зміни в печінці під час вагітності скеровані, перш за все, на забезпечення нормального перебігу вагітності. Саме тому, навіть при фізіологічному перебігу вагітності, можна виявити деякі відхилення при проведенні біохімічного дослідження сироватки крові, а саме: в останньому триместрі вагітності виявляють підвищення активності лужної фосфатази (ЛФ) – велику частину складає плацентарна фракція, рівень холестерину, α -1- і α -2-глобулінів, незначне підвищення рівня жовчних кислот [1, 2]. Вищенаведене вказує на те, що в III триместрі фізіологічної вагітності є слабовиражений холестаза [3]. Активність гама-глутамілтранспептидази (ГГТП), сироваткових трансаміназ – аланінамінотрансферази (АлАТ) і аспартатамінотрансферази (АсАТ), рівень білірубину залишається у межах норми; концентрація альбуміну, сечовини і сечової кислоти у сироватці крові зменшується [4, 5, 6].

Внутрішньопечінковий холестаза вагітних (ВХВ), що не пов'язаний з вірусною інфекцією (раніше застосовувались терміни: холестатичний гепатоз вагітних; доброякісний рецидивуючий холестаза вагітних; ідіопатична жовтяниця вагітних, свербіж вагітних), відноситься до хвороб, що зумовлені гестацією, супроводжується інтенсивною сверблячкою та жовтяницею [7,8].

Вперше симптоми ВХВ були описані в 1883 р. Ф. Алфелдом [9]. Проте

детальніше дослідження етіології, патогенезу і клінічних симптомів цієї патології було розпочато тільки в 1954 р. А. Сванборгом і Л. Торлінгом [10].

Частота ВХВ визначається географічними і етнічними особливостями та коливається від 0,1 до 3% випадків серед вагітних в Європі, Північній Америці, Австралії та від 9,2 до 15,6 % – в південноамериканських країнах (Болівія, Чилі) [11, 12]. Висока частота цього ускладнення в деяких племенах чилійських індіанців (до 24%) свідчить про вплив генетичних факторів на патогенез захворювання [13, 14]. Поширеність ВХВ захворювання складає 1:100–1:500. В Україні частота ВХВ остаточно не досліджена. Ризик ВХВ (до 19–60 %) підвищують його наявність у попередніх вагітностях (рецидивування до 45%), багатоплідна вагітність (у 5 разів), обтяжений сімейний анамнез (спадкова схильність – до 50%) [15]. Отже, характерною рисою є сімейний характер і схильність до рецидивів при наступній вагітності.

Проте навіть на сьогоднішній день етіологія ВХВ повністю не встановлена. Основним чинником розвитку хвороби вважають гіперчутливість до метаболітів естрогенів та прогестерону [16, 17, 18]. Підтвердженням є факт виникнення ВХВ у період найвищої гормональної концентрації і спад її через декілька днів після народження дитини, коли приходять до норми рівні плацентарних гормонів. Про роль гормональних факторів свідчать рецидиви шкірного свербіжу при повторних вагітностях, а також при мен-

струаціях та прийомі естрогенів [19-22]. Цікавим є той факт, що не всі жінки, в яких естрогенові контрацептиви спричиняли холестатичний гепатоз, страждають на ВХВ, а отже не завжди збільшення естрогенів у крові є єдиним фактором, який обумовлює патогенез захворювання [23].

В основі захворювання лежить генетична схильність до холестатичної реакції на естрогени, які продукуються під час вагітності. Надлишок ендогенних статевих гормонів стимулює утворення жовчі та інгібує її виділення. Послаблення виділення жовчі призводить до зворотної дифузії білірубину в кров і виникнення жовтяниці [24]. Гіперестрогенемія сприяє стимуляції жовчних кислот, а через підвищення їх концентрації виникає свербіж шкіри [25, 26]. При ВХВ відбувається порушення механізму утворення і транспорту жовчі на рівні гепатоцитів або при ушкодженні внутрішньопечінкових протоків [27]. Холестаза визначають як накопичення жовчних кислот та їх солей у гепатоцитах та в крові внаслідок порушення їх виведення з током жовчі [28].

Отже, в основі формування клінічних симптомів ВХВ є три фактори: надмірне поступлення жовчі в кров і тканини; зменшення кількості або відсутність жовчі в кишечнику; вплив компонентів жовчі та її токсичних метаболітів на печінкові клітини і каналці [27, 29-32]. Етіологічно ВХВ повністю регресує після родорозв'язання [33].

Друга по частоті причина жовтяниці у вагітних – вірусний гепатит. Розвивається у 80-90% випадків під

час другої половини вагітності (частіше в III триместрі), хоча може виникнути у будь-якому терміні (у I триместрі виникає у 0-2% вагітних, у II – в 28-35%, у III - в 65-70%) [34].

Легкі форми захворювання з незначною сверблячкою та мінімальним збільшенням печінкових ферментів часто залишаються не діагностованими [35, 36] і розцінюються як варіант нормального перебігу вагітності. Як наслідок, вагітна не отримує своєчасного і адекватного лікування, що може призвести до серйозних ускладнень у плода і новонародженого. І, хоча в більшості випадків прогноз для матері є сприятливий [37], а після пологів клінічні симптоми зникають, свербіж значно погіршує якість життя, а ризик геморагій – основний чинник материнської захворюваності та смертності. До того ж ця патологія може бути небезпечною для плода і новонародженого. Встановлено зростання ризику фетального дистрес-синдрому (22-41%), внутрішньоутробної загибелі плода в 1-3% [18, 38, 39].

Згідно даних літератури, ВХВ призводить до виникнення передчасних пологів: від 12-44% [30] до 60% [18], особливо при зростанні рівня жовчних кислот понад 40 мкмоль/л [40]. Саме тому з метою пролонгування вагітності й зменшення ризику внутрішньоутробної загибелі плода здійснюють лікування, яке скероване на зменшення вмісту в крові жовчних кислот. Отже, лікування ВХВ зосереджено на нормалізації біохімічних показників для запобігання фетальних порушень [41, 42]. Проте існує потреба подаль-

шого вивчення механізмів розвитку холестазу вагітних, вдосконалення його профілактики та лікування.

Матеріали й методи дослідження. Проведено клініко-лабораторне та функціональне обстеження 11 пацієнток з діагнозом «Внутрішньопечінковий холестаз вагітних». Встановлення основного діагнозу здійснювалось шляхом виключення інших чинників сверблячки та збільшення рівня печінкових ферментів. Визначались маркери вірусних гепатитів А, В, С, вірусу Епштейна-Барра, цитомегаловірусу, дерматозів вагітних, гострих запалень та обструкції жовчевивідних шляхів, первинного біліарного цирозу, алергічних та аутоімунних захворювань. Біохімічне дослідження плазми крові включало визначення активності трансаміназ (АлАТ, АсАТ), ГГТП, ЛФ, вмісту білірубину, холестерину, жовчних кислот за загальноприйнятими методиками.

Оцінка кількісних даних з нормальним розподіленням була у вигляді середнього значення (М) та стандартного відхилення (σ). Достовірність відміни обчислювали за допомогою критеріїв Ст'юдента та Фішера.

Результати проведених досліджень. Вік пацієнток з ВХВ коливався від 17 до 39 років (у середньому $27,6 \pm 2,1$ років). Термін вагітності при поступленні – від 23 до 34 тижнів; 4 жінки були першовагітними, 5-повторновагітними, у 2-х жінок була третя вагітність. 5 із 7 жінок, що мали в анамнезі вагітність, відчували свербіж при попередній вагітності. У трьох пацієнток в анамнезі при прийомі оральних контрацептивів вини-

кали зміни печінкових проб та наступало погіршення самопочуття.

Основною скаргою пацієнток був свербіж шкіри, інтенсивність якого оцінювали за 4-бальною шкалою: 1 бал – незначний свербіж, 2 бали – періодичний свербіж, 3 бали – з переважанням періодів свербіж, 4 бали – постійний свербіж. Встановлено, що максимально вираженим він був лише в 1 пацієнтки (9,1%); у 3-х – 1 бал (27,2%), у 4-х – 2 бали (36,3%), у 3-х – 3 бали (27,2%).

При аналізі основних лабораторних показників виявлено помірне підвищення активності АлАТ і АсАТ у 5 (45,4%) жінок. Для оцінки важкості холестазу використовували показник Рітиса (АлАТ/АсАТ), який у всіх жінок був $< 0,5$ (при нормі $1,0 - 2,75$), що є характерним для холестазу. Рівень ГГТП відповідав нормі лише в 2 (18,2%) пацієнток і складав у середньому $34,2 \pm 11,1$ од/л), у 8 (72,7%) він був підвищеним (до $74,22 \pm 15,91$ од/л). Концентрація жовчних кислот була в нормі тільки в 1 жінки (9,1%) – як правило рівень цього показника був підвищеним у 2–3 рази й складав у середньому $0,432 \pm 0,12$ ммоль/л. Виявлено пряму залежність між рівнем жовчних кислот та інтенсивністю свербіння. Активність ЛФ збільшувалась до $368,8 \pm 192,34$ од/л, оскільки цей фермент продукується ще й плацентою (збільшення його рівня у вагітних може бути фізіологічним).

Отже, найчастішими змінами було підвищення рівня жовчних кислот (ЖК), ГГТП та ЛФ. Рівень білірубину в усіх пацієнток був у межах норми.

Лікувальний комплекс містив урсодезоксихолеву кислоту (УДХК) в добовій дозі 1г/добу, поділеної на три прийоми, та ентеросорбент (активоване вугілля) по 3 табл. 3 рази на день. Лікування тривало 20 днів.

Контроль результатів лікування проводився через 2 тижні від початку лікування та через 2 тижні після пологів. Оскільки сорбенти іноді призводять до дефіциту вітамінів, особливо вітаміну К, пацієнткам проводився моніторинг показників коагулограми.

При застосуванні лікувального комплексу, який містив УДХК та ентеросорбенти, була зафіксована значна позитивна динаміка як по суб'єктивному статусу, так і по результатах біохімічних досліджень. Сума балів, що відображає ступінь свербіжу (24 до лікування) через 2 тижні зменшилась до 9, а після пологів становила лише 2. Так, через 2 тижні від початку лікування у 2 жінок припинилося свербіння, у решти пацієнток переважав мінімальний рівень.

При проведенні першого обстеження після лікування виявилось, що майже в усіх пацієнтів нормалізувалась активність трансаміназ. Незначне підвищення АЛАТ було тільки в однієї вагітної (9,1 %). Після пологів середні значення трансаміназ нормалізувались: для АЛАТ – $0,55 \pm 0,2$, а для АсАТ – $0,42 \pm 0,2$ ммоль/л.

Значна позитивна динаміка зниження концентрації ГГТП, ЖК простежувалась вже через 2 тижні від початку лікування. Відсутність змін з боку ЛФ до пологів можна пояснити фізіологічною секрецією цього фер-

менту плацентою. Це підтверджується нормалізацією показника після пологів.

У 9 (8,1%) жінок пологи відбулись у термін, стан новонароджених за шкалою Апгар оцінено в $8,6 \pm 0,4$ бали; у 2 (18,2%) жінок були передчасні пологи на 33-34 тижнях вагітності.

Отже, отримані результати лікування жінок з ВХВ дозволяють стверджувати, що застосування УДХК і сорбенту, послаблює клінічні прояви захворювання, а саме інтенсивність сверблячки, та призводить до зменшення рівня біохімічних показників, які відображають інтенсивність холестазу. Основним акцентом у лікуванні ВХВ є прискорення евакуації жовчних кислот і попередження їх всмоктування в кров.

Оскільки одним із механізмів дії урсодезоксихолевої кислоти є витіснення токсичних жовчних кислот (холової, ліпохолової, дезоксихолевої) з попередженням пошкодження мембран гепатоцитів, УДХК є найефективнішим засобом лікування ВХВ; ентеросорбенти також запобігають всмоктуванню жовчних кислот із кишечника.

Висновки.

1. Основним клінічним проявом ВХВ є шкірний свербіж різної інтенсивності.

2. При біохімічному дослідженні крові відмічено значне підвищення рівня ЖК, ГГТП, ЛФ.

3. Лікувальний комплекс, який містить УДХК та ентеросорбенти, нормалізує біохімічні показники, характерні для холестазу, зменшує інтенсивність свербіжу, покращує якість життя вагітних.

Література

1. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Внутрипеченочный холестаз при болезнях печени: от диагноза до лечения // Лечащий врач. – № 6. – 1999.
2. Подымова С.Д. Болезни печени. – М., 1998. – С. 622-627.
3. Smolarczyk R. i wsp.: Kwasy żółciowe w surowicy krwi kobiet w przebiegu prawidłowej ciąży, u położnic oraz u noworodków. *Gin. Pol.* 1996, 9: 443
4. Блюгер А.Ф. Основы гепатологии. – Рига: Звайгзне, 1975. – 441 с.
5. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М., 1999. – С. 268-273.
6. Чорновіл А.В., Грицко Р.Ю., Кузьменко-Чорновіл О.В. Диференціальна діагностика жовтяниць, зумовлених патологічною вагітністю. // Гепатологія. – 2008. – №1. – С. 28-43.
7. Molecular pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. / M. Arrese, Rl. Macias, O. Brizetal. // *Expert Rev Moі Med.* – 2008. - № 28. – P. 10.
8. Кондрацкене Ю., Купчинскас Л., Шумскене Й. Сравнительная оценка эффективности применения урсоедексихолевой кислоты (Урсофалька®) и холестирамина при лечении внутрипеченочного холестаза беременных. Результаты рандомизированного исследования // «Гастробюллетень» (Санкт-Петербург). – 2001. – №4.
9. Gonzalez M., Reyes H., Arrese M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twin pregnancies // *J. Hepatol.* – 1989. – *Nati.* – P. 84 90.
10. Arrese M., Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a past and present riddle // *Ann Hepatol.* – 2006.
11. Enrico Zecca et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Neonatal Respiratory Distress Syndrome, *Pediatrics.* May 2006; 117: 1669-1672.
12. Laumert F, Marschall HU, Glantz A, Matern S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management. *J Hepatol*; 33: 1012-1021 (2000).
13. Davidson K.M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Semin. Perinatol.* – 1998. – Vol. 22. – P. 104-111.
14. Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen related disease // *Semin. Liver Di.* – 1993. – Vol. 13. – P. 289-301.
15. Roponen A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy – genetic background, epidemiology and hepatobiliary consequences. Academic Dissertation. Helsinki University Central Hospital. May 19, 2006 – P. 10, 22-25, 42.
16. Arrese M., Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a past and present riddle // *Ann Hepatol.* – 2006. – № 5(3). – P. 202-205.
17. Вирусные гепатиты в схемах, таблицах и рисунках. Руководство по проблеме вирусных гепатитов для врачей-интернов и слушателей ФПДО / Герасун Б.А., Грицко Р.Ю., Герасун А.Б., Малинникова Е.Ю., Михайлов М.И. – Львов.: КВАРТ, 2012. – 122 с.
18. Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. – М.: Медицина, 1987. – 269с.
19. Подымова С.Д. Болезни печени. – М., 1998. – С. 622-627.
20. Горшкова З.А. Внутрипеченочный холестаз беременных. /*Medicus amicus.* – № 5. – 2005. – С. 14.
21. Рычнев В.Е. Холестазы и желтухи у беременных. – Воронеж: Изд-во Воронежского университета, 1981. – 96 с.
22. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М., 1999. – С. 268-273.
23. Ahlfeld F. Berichteund Arbeiten aus der Geburtshilflich Gynaekologischen Klinik zu Giessen 1881 1882. Mit Beitragen von F. Marchand / Leipzig, Grunow, 1883. – S. 148.
24. Orłowski W. (red.): Nauka o chorobach wewnętrznych. T. VI 1992, PZWL: 276-9, 286.
25. Berndt M.: Patologia wątroby w ciąży. *Klinika* 1996, 3, 5: 239-40.
26. Gładkowska M.: Cholestaza wewnątrzwątrobowa ciężarnych. *Nowa Klinika* 1999, 6, 12: 1221-2

27. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Внутрипеченочный холестаз при болезнях печени: от диагноза до лечения // Лечащий врач. – № 6. – 1999
28. Enrico Zecca et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Neonatal Respiratory Distress Syndrome, *Pediatrics*. May 2006; 117: 1669-1672
29. Berndt M.: Patologia wątroby w ciąży. *Klinika* 1996, 3, 5: 239-40.
30. Gładkowska M.: Cholestaza wewnątrzwątrobowa ciążarnych. *Nowa Klinika* 1999, 6, 12:1221-2.
31. Girling J.: Świąd w ciąży: objaw występujący głównie w cholestazie ciążarnych. *Current Medical Literature - Ginekologia i Położnictwo* 2000, 3: 5-11.
32. Nicastrì P.L. et al.: A randomised placebo - controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Br. J. Obstet. Gynaecol*, 1009, 105: 1205-7.
33. Orłowski W. (red.): Nauka o chorobach wewnętrznych. T III 1992, PZWL: 333-4, 265-6.
34. Davidson K.M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy // *Semin. Perinatal*. – 1998. – N 22. – P. 104-111.
35. Жовтятиця у вагітних / В.Н. Бесєдін, Б.А. Герасун, Л.Ю. Шевченко. – Львів ЛДМУ, 1999. – 240 с.
36. Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen related disease // *Semin. Liver Dis*. – 1993. - №13 -P.289 301.
37. Saleh M.M., Abdo K.R. intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of the literature and evaluation of current evidence. // *J Womens Health (Larchmt)*. – 2007. – №16. – P. 833-S41.
38. Oude Elferink R.P., Paulusma C.C. Function and pathophysiological importance of ABCB4 (MDR3 P-glycoprotein). // *Pflugers Arch*. – 2007 – № 453. – P. 601-610.
39. Girling J.: Świąd w ciąży: objaw występujący głównie w cholestazie ciążarnych. *Current Medical Literature - Ginekologia i Położnictwo* 2000, 3: 5
40. В.С. Грицко, Н.И. Сопко. Внутрипеченочный холестаз беременных / *Здоровье Украины* №2 (5). – 2007. – С. 4-6.
41. Enrico Zecca et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Neonatal Respiratory Distress Syndrome, *Pediatrics*. May 2006; 117: 1669-1672.
42. Pus I T., Beuers U. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. // *Orphanet J Rare Dis*. – 2007. – № 29. – P. 20-26.
43. Stimulation of ATP secretion in the liver by therapeutic bile acids / M.H. Nathanson, A.D. Burgstahler, A. Masyuk et al. // *Biochem J*. – 2001. – № 358.