

ЧАСТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ «РЕАВИЗ»

На правах рукописи

Кошелева Ольга Владимировна

**КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА РАСПРОСТРАНЕННОСТИ, ФАКТОРОВ
РИСКА И РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С
ХОЛЕСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ В
ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

3.1.18 – Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор М.А. Качковский

Научный консультант
доктор медицинских наук,
профессор Е.П. Шатунова

Самара - 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
Введение	13
1.1 Прогностическое значение факторов, способствующих развитию холестатического поражения печени беременных.....	14
1.2 Роль генетических и гормональных факторов в патогенезе холестатического поражения печени у беременных женщин.....	17
1.3 Проблема диагностики холестатического поражения печени у беременных в практической медицине.....	23
1.4 Современный взгляд на развитие осложнений гестации у беременных женщин с холестатическим поражением печени.....	32
1.5 Основные принципы лечения холестатического поражения печени у беременных на сегодняшний день.....	35
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1 Дизайн исследования.....	40
2.2 Общая клиническая характеристика исследуемого контингента.....	43
2.3 Методы исследования.....	45
2.3.1 Лабораторные методы исследования.....	49
2.3.2 Инструментальные методы исследования.....	51
2.4 Статистические методы анализа данных.....	52
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	56
3.1 Результаты мониторинга заболеваемости холестатическим поражением печени беременных женщин в Самарской области за 2013 – 2016 гг.....	56
3.2 Характеристика факторов риска развития холестатического поражения печени во время беременности.....	59
3.3 Оценка клинических проявлений и лабораторно-диагностических	

показателей у беременных женщин с холестатическим поражением печени.....	65
3.4 Изменения клинических и лабораторных показателей при различной степени тяжести холестатического поражения печени у беременных женщин.....	73
3.5 Анализ диагностической значимости взаимосвязи клинических проявлений холестатического поражения печени у беременных женщин с лабораторно-диагностическими показателями	76
3.6 Оценка взаимосвязи перинатальных исходов у женщин, страдающих холестатическим поражением печени во время беременности с экстрагенитальной патологией и лабораторно-диагностическими тестами.....	83
3.7 Анализ влияния различных схем лечения холестатического поражения печени у беременных женщин на динамику клинико- лабораторных показателей в послеродовом периоде.....	97
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	102
ВЫВОДЫ.....	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Проблема здоровья беременных женщин на сегодняшний день имеет большое значение для государства. С целью улучшения демографических показателей постоянно разрабатываются программы для повышения рождаемости, которые дают свои результаты. Благодаря этому, по данным ФГБУ «Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения» Минздрава Российской Федерации, число родов в Самарской области с 2013 по 2016 годы увеличилось с 39000 родов до 39414 в абсолютных числах.

Болезни желчного пузыря и печени довольно часто встречаются среди экстрагенитальных заболеваний у беременных, осложняя течение гестации. Функциональное состояние печени может изменяться даже при физиологической беременности, проявляясь нарушением синтетических и метаболических процессов. В данном случае есть вероятность развития холестатического поражения печени (ХПП), возникающего как на фоне обострения хронических заболеваний, так и при развитии лекарственного гепатита и холестатического гепатоза беременных.

Холестатический гепатоз беременных (ХГБ), синоним внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) – заболевание, которое вызывает практический интерес у врачей различных специальностей: терапевтов, гастроэнтерологов, акушеров, инфекционистов. Некоторые авторы относят ХГБ к атипично протекающим формам гестоза, который возникает при несоответствии адаптационных возможностей организма матери потребностям развивающегося внутри плода. Частота встречаемости гестоза не снижается и составляет от 8 – 21,6% до 29–35%, а тяжелые его проявления на сегодняшний день являются основной причиной материнской и перинатальной смертности [Киселева Н.И., 2011; Кузьмин В.Н., 2015; Волевач Л.В., 2021].

Причины ХПП, патогенез развития, а также факторы, способствующие возникновению его у беременных, остаются дискуссионными. Ведущая роль отводится генетически обусловленному влиянию стероидных гормонов на процессы желчеобразования и желчевыделения во время беременности. Сложный процесс образования желчи и транспорта желчных кислот через базолатеральную и каналикулярную мембраны гепатоцита при нарушенной их текучести до конца не ясен, несмотря на возможности медицины изучать явления на молекулярном уровне. В последние годы ученые приходят к выводу, что ХПП и в частности ХГБ это многофакторное заболевание, требующее комплексного подхода к прогнозированию, диагностике и лечению [Маев И.В., 2015; Григоренко Е.И., 2020].

С целью повышения рождаемости в последние два десятилетия активно применяются высокотехнологичные способы индуцирования беременности, которые имеют финансовую поддержку со стороны государства, в частности экстракорпоральное оплодотворение. В связи с этим увеличилось число многоплодных беременностей, кроме того данный способ репродукции сопряжен с гормональной стимуляцией женщины как на этапе планирования, так и в первые месяцы беременности. По данным зарубежных авторов частота ХПП у таких женщин увеличилась [Pacella G., 2016]. Поэтому изучение функционального состояния печени у данной группы пациенток является актуальным в настоящее время.

ХГБ не оказывает значительного негативного влияния на плод и мать, не приводя к хронизации патологических процессов в печени. Однако, в наиболее тяжелых ситуациях, возможно развитие послеродового кровотечения, преждевременных родов, ДВС-синдрома и даже перинатальной смерти [Клименченко Н.И., 2017; Дичева Д.Т., 2019]. При ХГБ перинатальные потери могут возникать в пределах 4,7% случаев, а при наличии наследственно обусловленного рецидивирующего холестаза риск смерти плода увеличивается в 4 раза, по сравнению с беременными без данного заболевания. В зарубежной литературе появляются сообщения о развитии метаболических отклонений у

детей, чьи матери во время беременности перенесли ХГБ [Papacleovoulou G., 2013].

Существующие на сегодняшний день подходы к диагностике ХПП, требуют новых решений. Возможности обследования женщин ограничены т.к. во время беременности не все диагностические методы можно использовать, чтобы не навредить матери и ее будущему ребенку. Поэтому основными способами диагностики ХПП являются выявление клинических проявлений холестаза и изменение лабораторных показателей крови. Немаловажным моментом, является своевременность постановки диагноза ХПП на амбулаторном этапе в женской консультации, учитывая возможности любой лаборатории. Согласно приказу Минздрава России от 01.11.2012г. № 572 н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология» ведение беременных женщин с экстрагенитальной патологией, в том числе с ХПП осуществляется совместно с врачом-терапевтом.

Лечение ХПП должно быть направлено на нормализацию клинических симптомов и биохимических маркеров, а также улучшение качества жизни беременных женщин, профилактику осложнений гестации, характерных для данного заболевания и на пролонгирование беременности до оптимальных сроков родоразрешения. При этом должна учитываться безопасность применяемых способов и экономическая обоснованность лечения.

Цель исследования

Совершенствование диагностики холестатического поражения печени у беременных женщин и прогнозирование его осложнений с учетом значимости клинических проявлений и лабораторных показателей крови.

Задачи исследования.

1. Определить частоту развития холестатического поражения печени у беременных женщин Самарской области.

2. Уточнить основные причины возникновения ХПП, включая наличие экстрагенитальной патологии и влияние медикаментозных препаратов, принимаемых во время беременности.

3. Изучить клинические проявления и изменение лабораторно-диагностических показателей, с целью разработки способа прогнозирования развития ХПП.

4. Установить влияние сопутствующих заболеваний беременных женщин на развитие осложнений со стороны матери и плода при ХПП.

5. Оценить эффективность и безопасность медикаментозной терапии холестатического поражения печени у беременных.

Научная новизна

Впервые в Самарской области изучена и проанализирована динамика распространенности холестатического поражения печени среди беременных женщин. Отмечена тенденция к постепенному росту распространенности данной патологии.

Разработан новый способ верификации диагноза внутрипеченочного холестаза беременных на основании комплексной оценки диагностической ценности основных клинико-лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени. Получен патент № 2672598 от 16.11.18, а также, свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2018611936 от 08.02.18 «Прогнозирование внутрипеченочного холестаза у беременных женщин».

Обнаружены наиболее значимые факторы риска развития холестатического поражения печени у беременных женщин, такие как гестационная артериальная гипертензия, гестационный гидронефроз, хронический и гестационный пиелонефрит.

Выявлены новые факторы риска развития осложнений нормального течения беременности у женщин, страдающих холестатическим поражением печени,

такие как дисфункция желчного пузыря, желчнокаменная болезнь и артериальная гипертензия.

Изучена взаимосвязь основных лабораторных маркеров и показателей инструментального обследования у беременных с ХПП и развитием осложнений во время беременности. Повышенный уровень АЛТ в сочетании со снижением показателя альбумина в крови являются прогностическим маркером развития послеродового кровотечения и преждевременных родов, а повышенный уровень ЩФ (более чем в 3 раза от верхней границы нормы) - развития осложнений у плода.

Теоретическая значимость

Теоретическое значение диссертационного исследования состоит в углублении и систематизации знаний об этиологии, патогенезе, факторах риска развития, возможных осложнениях гестации у беременных женщин с холестатическим поражением печени; научном обосновании использования некоторых клинических проявлений и изменения лабораторных показателей крови для диагностики холестатического поражения печени и в частности, холестатического гепатоза беременных.

Практическая значимость

Увеличение числа беременных женщин с холестазом в Самарской области говорит о том, что проблема недооценена и требует внимания. Своевременное выявление факторов риска ХПП, в частности наличие у беременной гестационного гидронефроза, хронического или гестационного пиелонефрита, а также прием лекарственных препаратов, независимо от наименования позволит в более ранние сроки определять изменение лабораторных маркеров холестаза, возможно до развития клинических проявлений – кожного зуда. Это позволит индивидуализировать программу обследования и лечения беременных женщин с целью предупреждения возможных осложнений и пролонгирования беременности до рекомендуемых сроков родоразрешения.

Внедрение программы для ЭВМ по прогнозированию внутрипеченочного холестаза беременных позволит выявлять женщин с данным заболеванием еще на догоспитальном этапе в условиях женской консультации.

Раннее выявление лабораторных маркеров осложнений гестации позволит выбрать необходимую тактику ведения беременной женщины для их предупреждения.

Методология и методы исследования

Основой методологии для диссертационного исследования служили работы ведущих зарубежных и отечественных ученых по изучению процессов желчеобразования и желчевыделения на генетическом и молекулярном уровнях.

Объект исследования – беременные женщины с холестатическим поражением печени. Предмет исследования – изменение клинικο-диагностических показателей.

В ходе исследования применялись стандартные лабораторные методы (общий и биохимический анализы крови, определение концентрации общих желчных кислот, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтранспептидазы, гемостазиограмма, определение маркеров вирусных гепатитов) и ультразвуковое исследование печени и желчевыводящих путей.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Заболеваемость и распространенность холестатического поражения печени у беременных женщин имеет тенденцию к росту, достигая 1,9% и 19,36 случаев на 1000 родов в 2016 году по сравнению с 2013 годом, где таковые показатели составили 1,1% и 11,01 случаев соответственно.

2. Выявленные с помощью дискриминантного и ROC-анализа информативные клинические и лабораторные признаки позволяют с высокой достоверностью диагностировать холестатическое поражение печени у беременных. Наиболее выраженная корреляционная связь ХПП отмечена с

уровнем ЩФ ($r = 0,759$), наличием кожного зуда ($r = 0,694$), АЛТ ($r = 0,568$), изжогой ($r = 0,488$) и холестерином ($r = 0,492$). В соответствии с полученными коэффициентами, рассчитана дискриминантная функция (D), описываемая формулой: $D = -3,811 + 0,826 \times \text{степень зуда} + 1,119 \times \text{наличие изжоги} + 0,001 \times \text{величина АЛТ} + 0,006 \times \text{величина ЩФ} + 0,151 \times \text{величина холестерина}$.

3. Гестационная артериальная гипертензия и заболевания мочевыделительной системы у беременных, такие как гестационный гидронефроз, хронический и гестационный пиелонефрит являются факторами риска развития ХПП. Наличие у беременной женщины с ХПП дисфункции желчного пузыря, желчнокаменной болезни или артериальной гипертензии увеличивает вероятность развития патологии у плода, такой как гипотрофия и гипоксия. Повышение уровня ЩФ более чем в 2,3 раза от верхней границы нормы является прогностическим маркером осложнений со стороны плода, включая антенатальную гибель.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным объемом выборки (144 беременных женщин с ХПП), а также соответствием ряда полученных данных основным результатам исследований как российских, так и зарубежных ученых и применением современных методов статистического анализа.

Реализация результатов работы

Практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе и разработанный способ прогнозирования ВХБ, включая программу для ЭВМ, внедрены в клиническую практику отделений перинатального центра ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина» и ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района». Полученные в ходе исследования результаты используются при обучении студентов на кафедре внутренних болезней Медицинского университета «Реавиз» г. Самара.

Апробация диссертации

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедр внутренних болезней, клинической медицины, акушерства и гинекологии с курсом эндоскопической хирургии и симуляционно-тренингового обучения, общественного здоровья и здравоохранения, морфологии и патологии, реабилитологии и сестринского дела, медико-биологических дисциплин Медицинского университета «Реавиз» 27 января 2020 года.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: республиканской научно-практической конференции «Казанская школа терапевтов», посвященной 185-летию со дня рождения великого Российского терапевта Николая Андреевича Виноградова «Терапия. Соблюдая и развивая традиции Российской медицины» (Казань, 2016), награждена дипломом за лучшую научную работу по актуальным проблемам медицины; Двадцать второй Объединенной Российской Гастроэнтерологической неделе (Москва, 2016); VII межвузовской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, Медицинский университет «Реавиз» (Самара, 2017), награждена грамотой I степени за высокий уровень представленного доклада; XIX межрегиональной юбилейной научно-практической конференции, посвященной 40-летию института «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных» (г. Пенза, 2017); Двадцать третьей Объединенной Российской Гастроэнтерологической неделе (Москва, 2017); IX межвузовской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием, Медицинский университет «Реавиз» (Самара, 2019).

Публикации

По результатам проведенного исследования опубликовано 17 научных работ, в том числе 7 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2018611936 от 08.02.18 «Прогнозирование внутрипеченочного холестаза у беременных женщин», патент № 2672598 от 16.11.18 «Способ прогнозирования внутрипеченочного холестаза у беременных женщин».

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 142 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав – аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 227 источников, в том числе – 130 отечественных авторов и 97 – зарубежных. Содержание диссертации иллюстрировано 37 таблицами и 14 рисунками.

Личный вклад автора

Автором лично выполнены: изучение и анализ данных литературы отечественных и зарубежных авторов по теме диссертации, определение цели и задач, а также разработка дизайна исследования, набор первичного материала, непосредственное проведение клинических наблюдений и интерпретация результатов лабораторно-инструментальных методов исследования, статистическая обработка и анализ полученных данных, разработка способа прогнозирования ВХБ и написание диссертации.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Введение

Во время беременности, протекающей без осложнений, структура печени женщины не меняется. С ростом метаболической нагрузки, вызванной повышенным содержанием стероидных гормонов и продуктов жизнедеятельности плода, а также – необходимостью в обеспечении пластическим материалом будущего ребенка может нарушаться ее функция [Ребров Б.А., 2011; Zhou D.X., 2016; Wood A.M., 2018]. Холестатический гепатоз беременных – это дистрофическое поражение печени, обусловленное повышенной чувствительностью гепатоцитов к половым гормонам и генетически детерминированными энзимопатиями, функциональным проявлением которых является нарушение процессов желчеобразования и оттока желчи по внутридольковым желчным протокам [Жесткова Н.В., 2010; Апресян С.В., 2015]. Синонимы ХГБ: внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ), доброкачественный рецидивирующий холестаз беременных, идиопатическая желтуха беременных, зуд беременных [Ковалева Н.Б., 2006; Клименченко Н.И., 2017].

Изучение холестаза у беременных начинается с 1883 года, когда врачом Ф.Алфелдом впервые были описаны его симптомы. Наиболее подробное исследование данная проблема получила в 1954 году, когда ей занялись шведские ученые А.Сванборг и Л.Торлинг [Еремина Е.Ю., 2015]. Несмотря на более чем столетнюю историю изучения, причины развития ХПП во время беременности и в частности ХГБ до конца не известны и являются дискуссионными.

Достижения современной науки в области генетики и молекулярной биологии позволили расширить знания об этиологии и патогенезе ХГБ. На сегодняшний день механизм развития данного заболевания представляется многофакторным и включает в себя генетические, гормональные и средовые факторы [Маев И.В., 2015; Пальгова Л.К., 2017; Parizek A., 2015].

1.1 Прогностическое значение факторов, способствующих развитию холестатического поражения печени у беременных

Более чем за столетнюю историю изучения холестаза у беременных женщин, учеными были выявлены различные факторы, способствующие развитию данного заболевания. Однако единого мнения на этот счет до сих пор не существует.

Распространенность ХГБ на сегодняшний день составляет в среднем около 1 случая на 500 беременных [Еремина Е.Ю., 2015; Ахмедов В.А., 2016]. Географические и этнические особенности определяют колебание от 0,4% до 3% случаев среди беременных в Европе, Северной Америке и Австралии, а также от 9,2% до 24 % в южноамериканских странах [Яковлева Э.Б., 2017; Davidson К.М., 1998; Зесса Е., 2006; Pusi T., 2007]. В Европе наиболее часто встречаются случаи ХГБ в Скандинавских странах и в Средиземноморье, составляя 1–3 %, в Индии и Пакистане 1,24%–1,46%. Наиболее высокими эти показатели были отмечены в 70-х годах прошлого века в племенах Чили (16–27%) и Боливии (13,8%) [Успенская Ю.Б., 2008; Козлов П.В., 2019; Abedin P., 1999; Riely C.A., 2004]. В России по разным источникам число женщин с данной патологией составляет от 10 до 200 случаев на 10 000 человек [Апресян С.В., 2015]. Многие авторы считают, что ХГБ является многофакторным заболеванием [Маев И.В., 2015; Beuers U, 2009; Ghosh S., 2013].

Ведущим фактором развития ХПП считается генетическая предрасположенность к атипичной холестатической реакции печени на продуцируемые во время беременности в повышенном количестве гормоны: эстрогены и прогестероны, при условии конституциональной неполноценности транспортных систем гепатоцита. ХГБ наследуется по аутосомно-доминантному типу и имеет семейный анамнез, т.е. чаще встречается среди женщин, чьи родственницы по женской линии столкнулись с этой патологией во время беременности в 40 – 45% случаев. [Козлов П.В., 2019; Nay J.E., 2008; Lee N.M., 2009; Wood A.M., 2018]. У членов семьи этих женщин антигены тканевой

совместимости HLA B8 и HLA Bw 16 обнаруживаются чаще, чем в популяции [Успенская Ю.Б., 2013].

В пользу влияния гормональных факторов на развития ХПП могут свидетельствовать рецидивы кожного зуда при повторных беременностях, причем интенсивность его пропорционально увеличивается с каждой последующей беременностью. Если первобеременная женщина страдает холестазом, то вероятность его повторения при последующих беременностях составляет 45 – 70%. С другой стороны, это заболевание может возникнуть впервые, спустя несколько физиологических беременностей [Еремина Е.Ю., 2015; Reyes H., 1997; Diaferia A., 1999]. Развитие холестатического гепатоза возможно у женщин, принимавших оральные контрацептивы до беременности [Трухан Д.И., 2013; Успенская Ю.Б., 2013; Dalen E., 1994]. В 5 раз увеличивается риск ХГБ у женщин с многоплодной беременностью, что обусловлено большей выработкой половых гормонов, чем при одноплодной [Машарова А.А., 2011; Rogers R.G., 1995; Roronen A., 2006; Turunen K., 2010; Mei Y., 2018]. Токсикоз первой половины беременности с метаболическими нарушениями может быть фактором риска ХПП, который дебютирует во II-III триместрах [Тюрина Н.А., 2014].

По данным исследований двух последних десятилетий, были изучены механизмы влияния прогестерона и его метаболитов на развитие ХГБ [Репина М.А., 2011]. Избыточные концентрации метаболитов прогестерона (эпиаллопрегненалона сульфат) ингибируют фарнезоидные ядерные X рецепторы, которые играют ключевую роль в транспорте желчных кислот в клетках печени. [Маслова А.С., 2015; Abu-Nayyeh S., 2013].

Большинство авторов считают, что возраст женщины не имеет значения для развития ХГБ. Однако есть данные, свидетельствующие о том, что у беременных старше 30 – 35 лет риск возникновения данного заболевания выше, чем у женщин младше этого возраста [Еремина Е.Ю., 2015; Dalen E., 1994; Lammert F., 2000; Pusch T., 2007].

Определенная роль в развитии ХПП отводится экзогенным факторам. Есть предположение, что сезонные колебания влияют на частоту его развития. В

Финляндии и Швеции был зарегистрирован тот факт, что зимой болеют больше беременных женщин, чем летом [Линева О.И., 2009; Успенская Ю.Б., 2013; Еремина Е.Ю., 2015], но пока этому обстоятельству не найдено научного обоснования. Возможно, сниженный уровень витамина Д может способствовать развитию ХПП [Садыкова Г.К., 2020; Gabzdyl E., 2015; Gulenay G. T., 2018]. В литературе имеются данные о том, что снижение потребления селена и цинка с пищей может быть связано с развитием холестаза. Селен является ко-фактором антиоксидантных систем печени, но его роль в регуляции секреции желчи пока не ясна [Садыкова Г.К., 2020; Lammert F., 2000; Pusl T., 2007]. ХПП, может быть связано с дислипидемией, которая является патогенетическим фактором риска. Повышение уровня холестерина, липопротеидов низкой плотности и снижение липопротеидов высокой плотности могут служить прогностическими биомаркерами раннего выявления ХПП [Dann A., 2006; Hao Z.M., 2016].

Некоторые авторы считают, что не исключается связь развития ХПП с острой или хронической инфекцией, в том числе с вирусными гепатитами (А-Е), цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна—Барр, Коксаки, ЕСНО, герпеса I, II, IV типа, реовирусом III типа, парвовирусом В19 [Башмакова Н.В., 2012; Еремина Е.Ю., 2015; Gabzdyl E., 2015].

В настоящее время беременные женщины, начиная с I триместра, зачастую принимают различные лекарственные препараты и биологически активные добавки к пище, наименования которых насчитывают в среднем от 11 до 26 наименований [Пунгина М.Ю., 2009]. Некоторые из них (нифедипин, НПВС, половые гормоны) способствуют развитию гепатоцеллюлярного холестаза [Успенская Ю.Б., 2014; Ивашкин В.Т., 2015]. Есть данные, что беременные с ХПП в 93,8% до или во время беременности принимали антибактериальные препараты [Апресян С.В., 2015]. По данным А.А. Mitchell (2011) наиболее часто используемыми рецептурными препаратами при беременности являются: левотироксин, прогестерон и амоксициллин. С использованием современных высокотехнологичных способов репродукции (экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), перенос эмбриона в полость матки (ПЭ) и другие)

увеличилась частота многоплодной беременности [Баранов И.И., 2011]. Помимо этого, женщины в данной ситуации принимают гормональные препараты в обязательном порядке начиная с момента подготовки к беременности. В связи с этим частота возникновения холестатического поражения печени среди беременных увеличилась [Пальгова Л.К., 2017; Еремина Е.Ю., 2018; Jie Z., 2015; Shan D., 2016; Pacella G., 2016].

Учитывая многообразие факторов, способствующих развитию ХПП необходим дальнейший поиск причин, вызывающих данную патологию и разработка профилактических мер для предупреждения этого недуга у беременных женщин.

1.2 Роль генетических и гормональных факторов в патогенезе холестатического поражения печени у беременных женщин

В основе развития ХПП лежат процессы нарушения образования и выделения желчи. В итоге уменьшается ее количество в двенадцатиперстной кишке. При этом не отмечается обструкции желчевыводящих путей и их механического повреждения. Поражающие факторы (генетические, метаболические, лекарственные, аутоиммунные, и др.) могут действовать на любом участке, начиная с мембраны гепатоцита до Фатерова соска, что нарушает нормальное функционирование мембранных транспортных систем [Шерлок Ш., 1999; Сергеева Е.А., 2013; Полунина Т.Е., 2020]. Выделяют интралобулярный (гепатоцеллюлярный и каналикулярный) и экстралобулярный (дуктулярный) холестаз. ХГБ является проявлением интралобулярного холестаза [Бун Н.А., 2009; Kuntz E., 2000].

В процессе формирования ХГБ можно выделить три основных момента: чрезмерное поступление компонентов желчи в кровь, токсическое влияние желчи на печеночные клетки и билиарные каналы, а также уменьшение ее количества в кишечнике [Григорьев П.Я., 1999; Апресян С.В., 2015].

Образование желчных кислот (ЖК) осуществляется в гепатоците из холестерина, являясь конечным продуктом его метаболизма при участии фермента 7 - гидроксилазы и цитохрома P – 450 (CYP7A1) [Климов А.Н., 1995; McIlvride S., 2017]. Биосинтез первичных ЖК (холевой и хенодезоксихолевой) осуществляется путем гидроксирования и укорачивания боковой цепи. Образовавшиеся типичные для ЖК структуры, содержат α-ОН-группы в положении 3 и 7 и полное насыщенное стероидное ядро. В ядре гепатоцита находится фарнезоидный X-рецептор (FXR), относящийся к семейству ядерных гормональных рецепторов, которые регулируют интегральные пути метаболизма. FXR активизируется исключительно ЖК, являющимися физиологическими лигандами для него [Душкин М.И., 2007; Калимуллина Д.Х., 2014]. В исследовании Van Mil и соавт. продемонстрировано участие функциональной вариативности самих FXR(NR1H4) в развитии ХГБ [Van Mil S.W., 2007].

Первичная ЖК – холевая содержит дополнительную α-ОН-группу в положении 12, в отличие от хенодезоксихолевой кислоты. В дальнейшем происходит их конъюгация в микросомах гепатоцитов с аминокислотой таурином или глицином, что повышает гидрофильность полученных соединений. Благодаря процессу конъюгации, ЖК становятся более устойчивы к изменению pH желчи, легче секретируются и имеют меньшую величину критической концентрации мицеллообразования [Иванченкова Р.А., 2009]. Вторичные ЖК (дезоксихолевая и литохолевая) образуются в кишечнике путем деконъюгации и дегидроксилирования с помощью бактериальной микрофлоры [Крюкова Л.В., 1977; Григорьев П.Я., 2004]. Как в кишечнике, так и в печени могут синтезироваться и третичные ЖК: сульфометахолевая и урсодезоксихолевая, участвующие в циркуляции между кишечником и печенью [Григорьев П.Я., 2004].

Внутри клетки ЖК захватываются комплексом Гольджи и поступают в везикулы с последующей секрецией в каналцы путем экзоцитоза. Есть предположение о том, что существует альтернативный путь транспорта простых (мономолекулярных) ЖК, которые связываются с цитозолом и транспортируются

через каналикулярную мембрану путем диффузии [Кузнецова Е.Л., 2006; Erlinger S., 1988].

Из крови в гепатоцит ЖК поступают через синусоидальную мембрану, преодолевая повышенный градиент концентрации и электрического потенциала. Данный механизм включает в себя 3 пути [Meier P.J., 1991; Piątek K., 2018]:

1. Na^+ -зависимый процесс, регулируемый Na^+ - K^+ -АТФ-азой мембраны гепатоцита, обеспечивая энергетический транспорт конъюгированных ЖК;
2. Na^+ -независимый процесс, связанный с транспортом HCO_3^- (HCO_3^- /холаты) осуществляя проникновение холатов и органических ионных соединений внутрь гепатоцита;
3. Транспорт неконъюгированных и гидрофобных ЖК путем диффузии.

В цитоплазматической мембране печеночной клетки можно выделить три самостоятельных участка: базолатеральный, латеральный и каналикулярный. Функциональное различие их заключается в различном липидно-белковом составе. В структуре базолатеральной мембраны имеются транспортные белки, ферменты и рецепторы. Межклеточные взаимодействия осуществляются за счет латеральной мембраны. Каналикулярная мембрана содержит транспортные системы ЖК, ферменты: гаммаглутамилтранспептидазу (ГГТП), Mg^{2+} -АТФазу, щелочную фосфатазу (ЩФ), а также органические анионы и катионы [Надинская М.Ю., 2002; Kuntz E., 2000].

Нарушение текучести каналикулярной и базолатеральной (синусоидальной) мембран гепатоцита играет ведущую роль в возникновении внутрипеченочного холестаза. Это происходит за счет мутации генов транспортных белков или в результате приобретенной дисфункции системы их транспортировки [Кузнецова Е.Л., 2007]. В итоге токсические холефильные соединения накапливаются внутри клетки, приводя к растворению липидов мембран и повреждению их. Токсический эффект усиливается из-за недостатка специфических желчных компонентов, который вызывается дисфункцией белков-транспортеров [Кан В.К., 1997; Бун Н.А., 2009; Полунина Т.Е., 2011; Kuntz E., 2000; Joshi D., 2010].

Транспортировка холестерина, липидов, жирных кислот, метаболитов, пептидов в печени осуществляется транспортными белками гепатоцитов, относящихся к суперсемейству транспортеров АТФ-связывающей кассеты. Самые важные из них: Na^+ -таурохолат котранспортирующий полипептид (NTCP – Na^+ /taurocholate cotransporter), семейство транспортных протеинов органических анионов (OATP – organic anion transporting proteins), экспортирующая помпа желчных кислот (BSEP – bile salt export pump), АТФ – зависимые ферменты семейства Р-гликопротеинов (MDR1, MDR2, MDR3 – multidrug resistance protein).

NTCP является основным Na^+ -зависимым транспортером ЖК, конъюгированных с таурином или глицином. В состав белка входят 349 аминокислоты, кодирующий его ген располагается на 14 хромосоме. Находится полипептид на базолатеральной мембране гепатоцита, внутри которого осуществляется его экспрессия [Berk P.D., 2000]. Благодаря циклическому АМФ (ц-АМФ) увеличивается число молекул NTCP на 40% и транспорт таурохолата на 30%. С другой стороны цитохлазин D блокирует эффекты ц-АМФ, ингибируя процесс транспортировки. Учеными доказано, что конъюгированные с таурином или глицином желчные кислоты подавляют активность NTCP на 40 – 90%, в отличие от неконъюгированных, за исключением хенодезоксихолевой кислоты [Kullak-Ublick G.A., 2004; Xiao J., 2021].

OATP – семейство транспортных белков, обеспечивающих Na^+ -независимый перенос холефильных соединений в гепатоцит. Эти вторичные белки состоят из 12 трансмембранных доменов с цитоплазматическими N и C терминалами и находятся на базолатеральной мембране [Кукес В.Г., 2006]. OATP2 или LST-1 (liver specific transporter) осуществляет транспорт таурохолата, билирубина моноглюкоронида, стероидных гормонов, конъюгированных с сульфатом и глюкуронидом, конъюгатов глутатиона (лейкотриен C_4 , простагландин E_2), тромбоксана [Кузнецова Е.Л., 2007].

BSEP, относящийся к Р-гликопротеинам, осуществляет выделение ЖК в желчные каналы. Этот транспортный протеин принимает активное участие в создании градиента осмоса ЖК, который необходим для тока воды и желчи,

экспрессируясь на каналикулярной мембране печеночной клетки [Кузнецова Е.Л., 2006; Zollner G., 2003]. Есть данные, указывающие на то, что некоторые лекарственные препараты (глибенкламид, рифампицин, циклоспорин А) способны ингибировать BSEP при транспорте таурохолата, тем самым потенциально являясь факторами развития лекарственного холестаза [Byrne J.A., 2002]. Кодирован BSEP геном ABCB11, локализованным на хромосоме 2p24. Всего выявлено 86 вариантов мутаций этого гена. Наиболее важные: A570T, D482G, E297G, N591S, R1050C. Мутации гена ABCB11, вызывающие нестабильность и дегенерацию белка MDR2 могут выступать в качестве этиологического фактора возникновения семейного внутрипеченочного холестаза 2-го типа и ХГБ [Ганиева Ш.А., 2020; Lammert F., 2004; Dixon P.H., 2017; Xiao J., 2021].

К АТФ – зависимым ферментам семейства Р-гликопротеинов относятся: MDR1, MDR2 и MDR3. MDR3 осуществляет перенос фосфолипидов и работает как флиппаза для фосфатидилхолина, определяя его расположение на каналикулярной мембране [Zollner G., 2003]. Нарушение экспрессии MDR3, кодируемое геном ABCB4 приводит к уменьшению секреции фосфолипидов печенью [Larson S., 2016]. При отсутствии в желчи фосфолипидов образуются моноокислоты, оказывающие токсическое влияние на эпителий желчевыводящих путей, вызывая тем самым воспаление дуктул и как следствие их фиброз [Traune M., 2003; Lammert F., 2004; Xiao J., 2021].

Исследования последних лет в области молекулярной генетики доказывают наличие индивидуальной вариабельности функционирования транспортных протеинов каналикулярных мембран у разных людей. Возможно, этот феномен объясняет индивидуальную предрасположенность к развитию приобретенного внутрипеченочного холестаза [Meier Y., 2006].

Координированная работа базолатеральных и каналикулярных транспортеров NTCP и BSEP регулирует продукцию желчи. Если при определенных условиях уменьшается синусоидальный транспорт ЖК, обусловленный работой NTCP и ЖК не накапливаются внутри клетки, то за счет

работы каналикулярного транспортера BSEP секрция ЖК сохраняется даже при полной билиарной обструкции [Kullak-Ublick G.A., 2004; Fisher V.J., 2013].

На сегодняшний день патогенез холестаза во время беременности до конца неясен. Существует две основных теории его развития: гормональная и генетическая. Гормональная теория связана с повышением уровня эстрогенов во время беременности. К концу гестации количество эстрогенов увеличивается в 1000 раз. Благодаря этому факту снижается текучесть цитоплазматической мембраны печеночной клетки, как следствие анаболической реакции гепатоцитов происходит усиленное образование холестерина в печени [Грицко В.С., 2007; Герок В., 2009; Козлов П.В., 2019]. Холестатические эффекты эстрогенов способны вызывать повышенную чувствительность мембран гепатоцитов. Это может быть обусловлено генетической предрасположенностью. Продуцируемый во время беременности эстрадиол 17, попадая в желчный каналец оказывает ингибирующее действие на BSEP, тем самым нарушая транспорт ЖК в более крупные желчные протоки [Шерлок Ш., 1999; Ожерайтене В., 2002]. Выделение гонадотропных гормонов, осуществляемое передней долей гипофиза уменьшается, из-за повышенного количества прогестерона, продуцируемого плацентой беременной женщины. Гипофиз оказывает важное влияние на активность печеночных ферментов, участвующих в гормональном обмене стероидов. Снижение гипофизарной функции в значительной мере уменьшает выделение холестерина печенью. Синтез холестерина во время беременности повышается. Все эти процессы приводят к нарушению процессов образования и выделения желчи [Апресян С.В., 2015].

Согласно генетической теории ведущую роль в патогенезе ХГБ играет наследование комбинации двух дефектов: нарушение процесса сульфатирования эстрогенов и прогестерона в печени и ухудшение дренажной функции желчных канальцев [Ожерайтене В., 2002; Dixon P.H., 2017].

В последние годы активно изучается роль мутаций генов, кодирующих белки транспортеры ЖК (MDR3, BSEP) в развитии ХГБ. С этой позиции можно объяснить семейные случаи холестаза. Е. Jacquemin с соавторами (1999)

указывают на нонсенс-мутацию гена ABCB4 (MDR3), кодирующего синтез переносчика фосфатидилхолина через канальцевую мембрану гепатоцита в желчь [Jacquemin E., 2001; Шифф Ю. Р., 2011; Zhang Y., 2015; Xiao J., 2021]. Доказана роль мутации гена ATP8B1, кодирующего перенос фосфолипидов из наружного слоя мембраны во внутренний, в развитии доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза, который может дебютировать во время беременности [Сливончик Н.Н., 2013; Beuers U., 2009; Jebbink J., 2014; Dixon P.H., 2017]. Полиморфизм протеина каналикулярной мембраны, кодируемый геном ABCS2 может увеличивать риск ХГБ в 4 раза [Успенская Ю.Б., 2017].

В результате вышеперечисленных причин нарушается отток желчи, приводящий к накоплению ЖК как в самой ткани печени, так и в крови вызывая токсические эффекты. Накопленные внутри гепатоцита ЖК, способствуют растворению мембранных фосфолипидов, подавляют синтез АТФ в печеночной клетке, активируют перекисное окисление липидов, повышают внутриклеточную концентрацию кальция. Повышенное содержание кальция внутри клетки стимулирует синтез кальцийзависимых гидролаз, которые разрушают цитоскелет гепатоцита, вызывают апоптоз и ингибируют регенерацию печеночной клетки, а также активируют фиброгенез в ткани печени [Ковалева Н.Б., 2006; Подымова С.Д., 2010]. Важную роль в развитии воспалительного процесса играют активированные купфферовские клетки. Они выделяют различные медиаторы, включая цитокины и хемокины, инициируя иммунные реакции. Основные механизмы активации этих клеток находятся в стадии изучения [Sato K., 2016].

Патогенез ХПП до конца не ясен и требует дальнейшего, более детального изучения на молекулярном уровне.

1.3 Проблема диагностики холестатического поражения печени у беременных в практической медицине

Существующие в настоящее время подходы к диагностике и прогнозированию течения ХПП у беременных женщин несовершенны, т.к. во

время беременности не все диагностические методы можно применять. В частности магнитно-резонансная холангиопанкреатография, являющаяся золотым стандартом визуализации билиарного тракта, может применяться лишь по жизненным показаниям, не говоря уже об эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии и биопсии печени. Поэтому диагностика ХПП и в частности ХГБ сводится к выявлению клинических проявлений холестаза и изменению лабораторных показателей, характерных для данного заболевания.

Начало ХГБ приходится на III триместр беременности, с 28 по 35 недели, чаще с 30 по 32 неделю [Николаева А.В., 2009; Kane S., 2008; Geenes V., 2009; Wood A.M., 2018]. В последние годы манифестация ХГБ отмечается в более ранние сроки беременности, иногда уже на 6–12 неделе беременности. Это явление может иметь место у женщин с признаками ХГБ при предыдущих беременностях или применявших гормональные контрацептивы. А также в группе пациенток, чья беременность была индуцирована с применением вспомогательных репродуктивных технологий и после индукции овуляции. Видимо, это связано с более высоким уровнем эндогенных половых гормонов в первой половине беременности [Успенская Ю.Б., 2013].

Самым ранним клиническим признаком ХПП является кожный зуд, который имеет разнообразный характер. Начинается, как правило, с ладоней и стоп [Клименченко Н.И., 2017; Abu-Nayyeh S., 2016]. Ближе к концу беременности зуд имеет распространенный характер и усиливается ночью. Преимущественная локализация зуда: передняя поверхность брюшной стенки, кисти, глени, предплечья [Тарасова Л.В., 2016; Ходжаева З.С., 2020; Ozkan S., 2015]. На коже возможно появление сосудистых звездочек, следов от расчесов, эритемы ладоней [Зайков С.В., 2011]. По интенсивности зуд может варьировать от легкой степени до выраженной, что сказывается на состоянии женщины: появляется бессонница, повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность [Ивашкин В.Т., 2015; Fagan E.A., 1994; Kenyon A.P., 2011]. Прекращается кожный зуд, как правило, через 1 – 2 недели после родов [Еремина Е.Ю., 2015; Savervall C., 2015]. В последние годы в литературе появляются сообщения о

существовании бессимптомной формы ХПП, когда на фоне отсутствия кожного зуда у беременной выявляются биохимические маркеры холестаза в крови [Успенская Ю.Б., 2018].

Есть теория, предполагающая связь накопления солей ЖК, являющихся пруритогенами с кожным зудом при холестазе [Трухан Д.И., 2012; Тарасова Л.В., 2014]. В результате исследований была выявлена взаимосвязь приема внутрь солей ЖК и усиления кожного зуда у больных с холестазом. В то же время, внутрикожные инъекции способны вызывать зуд у здоровых людей [Скворцов В.В., 2009; Трухан Д.И., 2015]. Есть мнение о связи кожного зуда с участием эндогенных опиатов, синтезирующихся при холестазе в избыточном количестве [Дерябина Н.В., 2003]. Эксперимент у крыс показал, что пролиферирующий эпителий желчных протоков увеличивает выработку проэнкефалина при перевязке общего желчного протока [Иваников И.О., 2002].

Кожный зуд во время беременности может свидетельствовать не только в пользу ХГБ, но и быть симптомом таких аутоиммунных печеночных заболеваний, как первичный билиарный цирроз и первичный склерозирующий холангит, а также лекарственное поражение печени. Кроме того, зуд может наблюдаться при некоторых эндокринных заболеваниях (сахарный диабет, гипер- и гипофункция щитовидной железы, гиперпаратиреоз) и носить уремическую или психогенную природу [Тарасова Л.В., 2016]. Поэтому необходима дифференциальная диагностика ХГБ с вышеперечисленными заболеваниями, которая иногда возможна только в послеродовом периоде.

Обычно, кожный зуд появляется до изменений лабораторных показателей [Подымова С.Д., 2004]. У 20 – 25% женщин на фоне кожного зуда, через 1 – 4 недели выявляется желтуха, являющаяся не постоянным признаком данного заболевания, и сопровождается потемнением мочи и осветлением кала [Успенская Ю.Б., 2013; Nichols A.A., 2005]. Желтуха наблюдается менее чем у трети больных и, как правило, имеет неинтенсивный характер [Кузьмин В.Н., 2010; Медведь В.И., 2013].

Общее состояние беременной женщины не изменяется. Для ХГБ не характерны болевой абдоминальный синдром и диспепсические расстройства (тошнота, рвота) [Успенская Ю.Б., 2013; Пальгова Л.К., 2018]. В тяжелых случаях у беременных с холестатическим гепатозом, могут появиться тупые боли, локализующиеся в правом подреберье, а также тошнота, рвота, изжога, нарастающие с увеличением срока беременности [Еремина Е.Ю., 2015; Riely С.А., 2004]. Возникновение ощущения изжоги может быть обусловлено повышением активности ноцирецепторов, которые находятся в пищеводе. Кроме того, присутствие в содержимом рефлюктата компонентов желчи, помимо кислоты и газа, повышает степень повреждения слизистой оболочки пищевода [Осадчук А.М., Давыдкин И.Л., 2017]. На фоне развития билиарной недостаточности возможно появление симптомов, связанных с нарушением всасывания жиров, таких как похудание, стеаторея, дефицит жирорастворимых витаминов (А, D, E, K), которая коррелирует со степенью выраженности желтухи [Калимуллина Д.Х., 2014]. Нередко у беременных с ХПП наблюдаются функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта, в частности билиарная дисфункция, обусловленная гормональным дисбалансом [Осадчук М.А., 2014].

При визуальном осмотре беременных с ХПП могут выявляться эксфолиации на коже, желтушность склер и кожных покровов [Geenes V., 2009; Ibrahimi S., 2017]. Такие маркеры печеночной недостаточности, как энцефалопатия и гепатоспленомегалия не характерны для беременных с холестазом [Клименченко Н.И., 2017]. По мнению Е.Ю. Ереминой (2015) длительно существующий ХГБ может привести к недостаточности кальция и витамина D, а при отсутствии адекватной терапии возможно нарастание явлений энцефалопатии. Все это, в дальнейшем приводит к остеоопорозу и проксимальной миопатии. Дефицит витамина E проявляется мышечной слабостью и мозжечковой атаксией. Недостаточность витамина A, характеризуется «куриной слепотой», гиперкератозом кожи, ксерофтальмией и кератомалацией. Дефицит витамина K проявляется геморрагическим синдромом и

гипопротромбинемией. В послеродовом периоде все симптомы витаминдефицитных состояний постепенно исчезают.

Лабораторная диагностика ХПП является определяющей в выявлении биохимических маркеров холестаза и постановке диагноза. Самым ранним, а иногда единственным патологическим признаком ХПП может быть повышение концентрации ЖК в крови более 10 мкмоль/л [Калинин А.В., 2009; Жесткова Н.В., 2010; Козлов П.В., 2019; Kenyon A.P., 2011]. Профиль ЖК определяют в основном путем жидкостной хроматографии высокого разрешения [Апресян С.В., 2015; Кияшко С.В., 2015; Миннулина З.Ш., 2015]. При ХПП происходит существенное изменение концентрации и пропорции первичных ЖК и составляет 88% от уровня общих ЖК, соответственно 72,7% для холевой и 15,3% для хенодезоксихолевой кислоты. Вторичные желчные кислоты находятся в пределах 11,3% от уровня общих ЖК. Уровень урсодезоксихолевой (третичной) кислоты определяется в очень низкой концентрации. Эти данные свидетельствуют о преобладании в крови у женщин с ХПП первичных ЖК [Игнатова Т.М., 2009; Жесткова Н.В., 2010; Ходжаева З.С., 2020].

Щелочная фосфатаза (ЩФ) – главный экскреторный фермент и маркер холестаза повышается у женщин с ХПП от 2-3х до 7-10 раз за счет его термолабильной фракции. ЩФ (фосфогидролаза ортофосфорного моноэфира) – осуществляет гидролиз эфирной связи органического радикала и фосфатной группы при щелочном рН от 9 до 10, в результате чего высвобождается неорганический фосфат. Повышение активности сывороточной ЩФ при холестазе обусловлено индукцией синтеза фермента *de novo* в печеночных клетках, которые примыкают к желчным протокам. В результате образуются белок и РНК, проникающие из канальцев в синусоиды через разрыхлённые плотные контакты. Повышенное поступление ЩФ в синусоиды плазматических мембран печеночных клеток способствует повышению активности ЩФ. 5'-нуклеотидаза относится к семейству фосфатаз и существенно повышается только при болезнях печени с холестазом. В последние годы определение данного лабораторного показателя используется все реже. Наряду с ЩФ повышается

уровень ГГТП, которая локализуется на каналикулярной мембране гепатоцита. ГГТП также может обнаруживаться в поджелудочной железе, почках, кишечнике и в меньшей степени в сердечной мышце. Учитывая отсутствие этого фермента в костях, подъем ГГТП служит подтверждением печеночного генеза подъема ЩФ [Василенко В.В., 2011]. Повышение уровня ЩФ и ГГТП отмечается на 4-6 недель раньше, чем появляются клинические симптомы ХПП. Это свидетельствует о значительном нарушении экскреторной функции гепатоцитов [Линева О.И., 2009].

По данным литературы ХПП и в частности ХГБ характеризуются повышением уровня холестерина, липопротеидов низкой и высокой плотности [Калинин А.В., 2009; Ахмедов В.А., 2016; Başaranoğlu S., 2017]. Количество прямого билирубина может повышаться в 2-5 раз, коррелируя с тяжестью ХГБ. Повышение уровня билирубина выше 27 – 34 мкмоль/л сопровождается появлением желтухи [Дорофейков В.В., 2017]. Исследования последних лет доказывают, что для холестатического гепатоза беременных не характерно значительное повышение билирубина и ГГТП [Жесткова Н.В., 2015]. Уровень ГГТП повышается преимущественно у пациенток, имеющих мутацию гена ABCB4 [Сливончик Н.Н., 2013].

Активность АЛТ и АСТ при ХПП, как правило, остается нормальной или слегка повышенной. Накапливаясь в гепатоцитах, токсичные ЖК растворяют липиды мембран как самой клетки, так и митохондрий. Это приводит к уменьшению синтеза АТФ и накоплению ионов кальция внутри печеночной клетки, что ведет к активизации калийзависимых гидролаз и разрушению цитоскелета гепатоцита. [Кан В.К., 1997; Еремина Е.Ю., 2015]. Лабораторно данный процесс отражается в виде синдрома цитолиза [Баева Л.В., 2012]. Чаще повышается уровень АЛТ в 2-3 раза, иногда он может увеличиваться в 8-10 раз. Повышение трансаминаз в 10–20 раз требует дифференциальной диагностики с острым вирусным гепатитом [Жесткова Н.В., 2010; Wood A.M., 2018]. Коэффициент де Ритиса (соотношение АСТ/АЛТ) снижается. Средний уровень при ХГБ – 0,9 [Булавенко О.В., 2013]. Нарастание уровня трансаминаз на 1-2-е

сутки после родов обусловлено влиянием эстрогенов и говорит об усилении цитолиза гепатоцитов. Как следствие этого процесса может развиваться коагулопатия, проявляющаяся нарастанием протромбинового времени и АЧТВ. К 14-15-м суткам послеродового периода уровень трансаминаз имеет тенденцию к постепенному снижению. Концентрация холестерина и ЩФ остается повышенной до конца месяца после родов. Kondraskiene J. с соавторами в своей работе предполагают, что снижение предельных значений активности трансаминаз может служить диагностическим критерием ХГБ [Kondraskiene J., 2017].

С помощью ультразвуковой диагностики гепатобилиарной системы у беременных женщин с ХПП могут быть выявлены косвенные признаки данного заболевания: расширение внутрипеченочных желчных ходов и изменение акустической плотности печени [Еремина Е.Ю., 2015]. Некоторые авторы для диагностики патологии печени, в том числе ХГБ, предлагают эластометрию. Преимуществом данного метода является хорошая воспроизводимость результатов исследования различными специалистами (от 90 до 98%) и их тесная корреляция с результатами пункционной биопсии печени, которая является «золотым стандартом» диагностики заболеваний печени [Покусаева В.Н., 2011].

Дифференциальная диагностика ХПП проводится с заболеваниями желчевыводящих путей и печени, которые условно можно разделить на связанные и не связанные с беременностью [Игнатова Т.М., 2009; Киселева Н.И., 2011; Куликов А.В., 2014; García-Romero C.S., 2019]. К патологии, связанной с беременностью относятся:

- чрезмерная рвота беременных;
- поражение печени, вызванное преэклампсией;
- HELLP-синдром;
- острый жировой гепатоз беременных (ОЖГБ).

К группе болезней печени, несвязанных с беременностью относятся:

- существовавшие ранее заболевания печени (аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона-Коновалова, хронический вирусный гепатит В и С, цирроз печени);

- болезни печени, которые дебютируют или прогрессируют во время беременности: вирусные гепатиты, включая вирусы Е и простого герпеса, синдром Бадда-Киари;

- прочие заболевания печени — токсический или лекарственный гепатит.

Наиболее важна дифференциальная диагностика ХГБ и преэклампсии, а также HELLP-синдрома и ОЖГБ, поскольку они имеют высокие показатели материнской и перинатальной смертности [Jebbink J., 2014].

Преэклампсия и эклампсия возникают во II или III триместрах беременности. Основными клиническими проявлениями являются боль в эпигастральной области, тошнота, рвота, артериальная гипертензия, психомоторная заторможенность, при эклампсии – судороги. В анализе крови наблюдается повышение трансаминаз до 500 Ед/л. В 7% случаев встречается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром). Осложнения при преэклампсии, эклампсии: печеночная дисфункция, разрыв или инфаркт печени, сосудистые и церебральные нарушения, отслойка плаценты, преждевременные роды, высокая перинатальная смертность [Куликов А.В., 2014].

Развитие HELLP синдрома возможно у 4 – 12% женщин с преэклампсией и в 0,1% случаев самостоятельно в III триместре беременности. Характерными лабораторными признаками являются: гемолиз, повышение уровня АЛТ более чем в 10 раз, лактатдегидрогеназы, снижением уровня тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$, ДВС-синдром (20 – 40%). Материнская смертность при данной патологии достигает 35% [Куликов А.В., 2014; Jebbink J., 2014].

Наиболее прогностически опасным для жизни является ОЖГБ, встречающийся в 0,01% случаев. Основные проявления ОЖГБ: боль в верхних отделах живота, тошнота, рвота, очень часто желтуха, на последних стадиях энцефалопатия. В крови отмечается повышенный уровень АЛТ, гипогликемия, гипербилирубинемия, повышенный уровень аммиака, лейкоцитоз, ДВС-синдром, гиперфибриногенемия, пролонгированное протромбиновое время [Киселева Н.И., 2011; Куликов А.В., 2014].

По данным ВОЗ, в 2011 году 86% женщин принимают различные препараты в период беременности. В России эта цифра достигает 100% [Ильченко Л.Ю., 2013]. Данные о безопасности для человека недостаточны для 80% лекарственных средств (ЛС), которые имеются на фармацевтическом рынке [Айламазян Э.К., 2009; Ткачева О.Н., 2011]. Необходимо дифференцировать ХГБ с лекарственным поражением печени во время беременности. В пользу лекарственного гепатита будут свидетельствовать следующие данные:

- повышение трансаминаз и их рост в динамике на фоне приема ЛС независимо от срока беременности;
- лекарственные поражения печени обычно проявляются в течение 5–90 дней после начала приема ЛС;
- снижение трансаминаз наполовину происходит в течение 7–8 дней после прекращения приема ЛС;
- повторное применение препарата приводит к возврату симптомов поражения печени [Иванкин В.Т., 2002].

Особого внимания требуют женщины, чья беременность была индуцирована с помощью экстракорпорального оплодотворения. Данная процедура подразумевает под собой большую лекарственную (гормональную) нагрузку. Метаболизм гормонов происходит с участием митохондриальных структур гепатоцитов. Загружая их, гормоны увеличивают время элиминации лекарственного средства, повышая тем самым их гепатотоксичность. В 4,3 % случаев острый лекарственный гепатит обусловлен приемом препаратов половых гормонов и их антагонистов [Хазанов А.И., 2009; Голованова Е.В., 2011; Еремина Е.Ю., 2016].

В некоторых случаях время беременности впервые могут дебютировать аутоиммунные заболевания печени, требующие дифференциальной диагностики с ХГБ. К ним относятся: аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, а также аутоиммунный холангит, криптогенный гепатит и цирроз [Ивашкин В.Т., 2008]. Могут иметь место и перекрестные синдромы: аутоиммунного гепатита с первичным билиарным

циррозом, первичным склерозирующим холангитом, аутоиммунным холангитом, вирусными гепатитами (С, В, В+С) и др. [Еремина Е.Ю., 2011; Александрова Е.А., 2011]. Дифференциальная диагностика проводится с применением серологических маркеров аутоиммунных заболеваний печени, включающих определение аутоантител к клеточным и субклеточным структурам. Данный анализ включает выявление: антинуклеарных антител (ANA), антимитохондриальных антител (АМА), антител к пируватдекарбоксилазному комплексу, антител к гладким мышечным клеткам, антител к микросомам печени или почек 1-го типа, антител к растворимому печеночному антигену, антител к печеночно-панкреатическому антигену, антител к цитоплазме нейтрофилов и др. [Еремина Е.Ю., 2011].

Отсутствие единых взглядов на проблему диагностики ХПП обуславливает необходимость поиска решений в данном направлении с учетом современных достижений медицины и экономической целесообразности.

1.4 Современный взгляд на развитие осложнений гестации у беременных женщин с холестатическим поражением печени

Несколько десятилетий назад считалось, что ХПП имеет благоприятный прогноз, как для матери, так и для ее будущего ребенка. Однако, данные, представленные Королевским госпиталем принца Альфреда в Сиднее (1974-1984 гг.) и клиникой г. Куопио в Финляндии (1990-1996 гг.) показали, что при ХГБ повышается частота мертворождения и перинатальных осложнений [Жесткова Н.В., 2010]. Благодаря исследованиям последних лет была выявлена взаимосвязь его с осложнениями беременности и родов [Geenes V., 2014; Cui D., 2017; Herrera C.A., 2018]. Был замечен тот факт, что чем выше концентрация ЖК и чем раньше дебютирует ХГБ, тем больше вероятность развития осложнений беременности и родов у женщин с данной патологией [Климченко Н.И., 2017; Estiu M.C., 2017]. Повышение уровня ЖК > 40 мкмоль/л в сыворотке крови может

служить прогностическим маркером развития осложнений гестации [Tran T., 2016].

Одним из наиболее частых осложнений беременности у женщин с ХГБ являются преждевременные роды [Иванников С.Е., 2012; Wikstrem S. E., 2013; Wood A.M., 2018]. По данным различных источников, это происходит от 1,2% [Клименченко Н.И., 2017] до 20-44% [Ковалева Н.Б., 2006; Еремина Е.Ю., 2015] случаев. В патогенезе развития преждевременных родов важную роль играет накопление ЖК в сыворотке крови матери, что в свою очередь приводит к уменьшению транспорта их через плаценту из крови плода. Накапливаясь в печени будущего ребенка, ЖК нарушают обмен веществ [Булавенко О.В., 2013; Ibrahim E., 2018]. Печень плода утрачивает способность к 16- α -гидроксилированию дигидроэпиандростерона (ДГАС) и образуется эстриол. Накапливаясь в плаценте, ДГАС метаболизируется по патологическому пути, с образованием активного гормона эстрадиола, в результате чего происходят преждевременные роды [Апресян С.В., 2015]. Кроме того, накопление ЖК в крови матери стимулирует выработку простагландинов, повышая чувствительность миометрия к окситоцину и ее сократительность, что также вызывает преждевременные роды [Дудук Н.И., 2011; Еремина Е.Ю., 2015].

В некоторых случаях у беременных женщин, страдающих ХПП, может нарушаться процесс нормального формирования плаценты. Это происходит из-за отека трофобласта, который обусловлен высокой концентрацией ЖК в крови матери. Как следствие этого процесса, ухудшается сцепление плаценты со стенкой матки и развивается плацентарная дисфункция [Булавенко О.В., 2013; Еремина Е.Ю., 2015; Zhang R., 2015]. Несмотря на это, плацентарная недостаточность не характерна для ХГБ [Клименченко Н.И., 2017].

Повышение концентрации ЖК в сыворотке крови матери более 10 мкмоль/л способствует изменению функционирования фосфолипазы A_2 в альвеолах младенца. В результате сурфактант становится несостоятельным, что увеличивает вероятность развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденного [Яковлева Э.Б., 2017; Чемортан М.И., 2021; Zessa E., 2006; Macias R., 2018]. При

повышении уровня ЖК ≥ 40 мкмоль/л возможно окрашивание околоплодных вод меконием, что является косвенным маркером внутриутробной гипоксии плода и составляет до 27% случаев среди женщин с ХГБ [Estiu M.C., 2017]. Имеются данные, полученные путем экспериментального холестаза, свидетельствующие о нарушении морфофункционального состояния печени потомства у женщин с холестазом во время беременности [Дудук Н.И., 2014].

Частота перинатальных потерь при ХГБ составляет в среднем 4,7%, а при наличии рецидивирующего холестаза риск смерти плода увеличивается в 4 раза по сравнению с физиологически протекающей беременностью. Кроме того, при повышении уровня ЖК >100 мкмоль/л риск внутриутробной гибели плода повышается до 10 – 15% [Клименченко Н.И., 2017; Kawakita T., 2015, Di Mascio D., 2019]. При проведении адекватной терапии ХГБ риск внутриутробной гибели плода уменьшается до 0-2% [Ковалева Н.Б., 2006].

При ХПП имеет место нарушение секреции ЖК в кишечнике. В результате происходит неадекватная абсорбция витамина К, который является жирорастворимым веществом. Нарушается синтез К-зависимых факторов коагуляции, что приводит к развитию послеродовых кровотечений у женщин с ХГБ в 10 – 20% случаев [Булавенко О.В., 2013; Еремина Е.Ю., 2015; Чемортан М.И., 2021; Furrer R., 2016; Maldonado M., 2017]. Однако, клинически значимых изменений гемостаза при этом не наблюдается [Lisman T., 2017].

Кроме осложнений самой беременности и родов, у женщин с ХПП может развиваться сопутствующая экстрагенитальная патология в отличие от беременных без него. Например, в ходе ретроспективного исследования М.Мартино с соавторами (2014) получили данные о том, что заболеваемость гестационным сахарным диабетом выше у беременных с ХГБ, чем без этого заболевания [Wikstrem Shemer E., 2013; Majewska A., 2019].

Отдаленные последствия для матери с ХПП и ее ребенка в настоящее время мало изучены. G. Parascleovoulou и соавторы (2013) в своем исследовании установили взаимосвязь ХГБ с развитием ожирения и метаболических нарушений у потомства. 16-ти летние дети матерей, которые во время беременности

перенесли ХГБ, имели измененный липидный профиль. У представителей мужского пола отмечался повышенный индекс массы тела, а у девушек увеличение размера талии и обхвата бедер по сравнению с потомством неосложненной беременности [Desai M., 2013].

В исследовании Wikström Shemer с соавторами (2015) получены данные, свидетельствующие о повышенном риске развития гепатобилиарного рака, иммуно-опосредованных и сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ХПП. Причем, сердечно-сосудистые заболевания особенно распространены у пациенток с сопутствующей преэклампсией.

Несмотря на относительно благоприятное течение и прогноз, ХПП может сопровождаться серьезными осложнениями гестации, как у матери, так и у ее будущего ребенка. Поэтому необходимо дальнейшее изучение этой проблемы и разработка мер для их предупреждения.

1.5 Основные принципы лечения холестатического поражения печени у беременных на сегодняшний день

Лечение ХПП направлено на уменьшение патологических симптомов у женщины, таких как кожный зуд и желтуха, а также нормализацию лабораторных показателей крови: уровня ЖК, ЩФ, билирубина, которые могут оказывать патологическое влияние на плод. Эффективное лечение холестатического поражения печени у беременных позволяет снизить частоту перинатальных осложнений, уменьшить риск внутриутробной гибели плода, а также пролонгировать беременность. [Николаева А.В., 2009; Jacquemin E., 2001; Васq Y., 2017]. В настоящее время совместно с диетическими мероприятиями применяют медикаментозную терапию. В более тяжелых случаях все большее распространение получают эфферентные методы лечения.

Женщинам с ХГБ рекомендуется четырех-пяти-разовое питание и ограничение в пище содержания жиров. Рацион должен быть обогащен белком, липотропными ферментами, жирорастворимыми витаминами, линолевой и

фолиевой кислотами, витаминами группы В. Пищевые волокна, являясь энтеросорбентами, способствуют нормализации функционирования билиарного тракта за счет связывания токсических ЖК и холестерина, выводя их из кишечника и препятствуя их реабсорбции [Еремина Е.Ю., 2015].

Ранее у женщин с ХГБ применялись антигистаминные средства, с целью уменьшения кожного зуда, малые транквилизаторы и бензодиазепины. Позже было доказано, что эти лекарственные средства не оказывают влияния на биохимические маркеры холестаза и внутриутробное состояние плода [Reyes H., 1992]. Попытка лечения беременных с ХГБ дексаметазоном также не нашла широкого применения [Palma J., 1997]. Прием данного препарата при нетяжелом течении ХГБ нормализует уровень ЖК и трансаминаз, а также значительно снижает кожный зуд. Однако, наличие системных побочных эффектов глюкокортикоидов, ограничивает использование дексаметазона и требует дальнейшего изучения. Назначение витамина К оправдано в том случае, когда у женщины имеет место стеаторея и удлиняется АЧТВ [Kenyon A.P., 2011; Chambers J., 2012].

Ранее назначаемый холестирамин, а также его сочетание с фолиевой кислотой и фитоменадином способствовали снижению уровня ЖК и уменьшению зуда [Palma J., 1997]. На сегодняшний день имеются данные, что прием холестирамина вызывает нарушение всасывания жиров, жирорастворимых витаминов и некоторых ЛС, при этом, не улучшая биохимические показатели печени беременной и состояние плода. Нарушение всасывания витамина К может привести к расстройству свертывающей системы крови, усиливая гипопротромбинемию [Reyes H., 1993; Palma J., 1997]. В литературе описаны случаи острых интракраниальных геморрагий у плода, наблюдающиеся при лечении холестирамином [Roronen A., 2006].

В настоящее время у некоторых пациенток для лечения ХПП во время беременности при применении препаратов растительного происхождения, таких как артишок, отмечаются положительные эффекты. Необходимо учитывать, что все гепатопротекторы, в особенности фосфолипидсодержащие, могут

способствовать нарастанию синдромов холестаза и цитолиза. Как следствие этого процесса, повышается кровоточивость с развитием ДВС-синдрома. Поэтому данная группа препаратов должна использоваться в исключительных случаях под контролем активности ЩФ, ГГТП, АЛТ, АСТ и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) не реже двух раз в неделю [Еремина Е.Ю., 2015; Ушкалова Е., 2016; Пальгова Л.К., 2017].

Препаратом первой линии для лечения ХПП у беременных является урсодезоксихолевая кислота (УДХК) [Ивашкин В.Т., 2015; Васц У., 2017]. Благодаря своей гидрофильности, УДХК конкурирует с токсическими гидрофобными кислотами, тем самым защищая желчные протоки. Гепатопротекция УДХК заключается в приостановке всасывания цитотоксичных ЖК из кишечника, нормализации обменных процессов в печени, включая патогенетические механизмы [Вялов С.С., 2012; Саитова Л.Ф., 2015]. При приеме препаратов УДХК улучшаются функциональные показатели печени, уменьшается выраженность кожного зуда, снижается транспорт ЖК к плоду, уменьшая степень токсического воздействия ЖК и вероятность внутриутробной гибели плода [Хворик Н.В., 2012]. Безопасность применения УДХК была доказана рядом исследований, проведенных в 90-х годах прошлого столетия [Calmus Y., 1991; Brites D., 1997; Palma J., 1997; Diaferia A., 1999] и в настоящее время [Яковенко Э.П., 2017; Wood A.M., 2018]. Несмотря на широкое использование УДХК для лечения ХПП есть данные, свидетельствующие о недостаточной эффективности данного препарата. Мета-анализ, выполненный S. Grand'Maison с соавторами в 2014 году показал, что при приеме УДХК во время беременности снижается уровень недоношенности плода, отмечается менее частое применение интенсивной терапии у новорожденных, снижается степень выраженности кожного зуда, улучшается функция печени. Однако не уменьшается частота кесарева сечения, респираторного дистресс-синдрома у плода и меконияльного окрашивания околоплодных вод по сравнению с группой женщин принимавших терапию, не включающую препараты УДХК. Е.И. Вовк (2014), в своей работе ставит под сомнение безопасность применения препаратов УДХК в частности у

беременных. Автор утверждает, что УДХК является соединением, обладающим цитотоксическими и антипролиферативными свойствами, ослабляет клеточную регенерацию и подавляет иммунную систему. Кроме того в официальной инструкции по применению УДХК сказано, что прием во время беременности возможен только в том случае, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Поэтому механизм действия данного препарата требует дальнейшего изучения.

Наличием обширной доказательной базы обусловлено применение адеметионина (S-аденозин-L-метионина) для лечения ХГБ [Семенюк А.К., 2010]. Являясь универсальным донором метильных групп, адеметионин участвует в реакциях метилирования. Антихолестатический эффект данного препарата связан с улучшением текучести мембран гепатоцитов, благодаря воздействию на их фосфолипиды. При этом повышение уровня глутатиона, являющегося эндогенным детоксицирующим агентом, смягчает холестатический эффект метаболитов эстрогенов [Подымова С.Д., 2010; Бусалаева Е.И., 2015; Сливончик Н.Н., 2017]. Восстанавливая разрушенные клеточные оболочки, адеметионин препятствует окислению жира, стимулирует синтез белка в печени. Применение адеметионина способствует профилактике холелитиаза, детоксикации и регенерации клеток печени [Ильяшенко Л.Ю., 2002]. Во время беременности прием данного препарата безопасен даже в условиях длительного его применения, как у матери, так и у плода. Кроме того, не было зарегистрировано случаев нежелательных реакций и перинатальной смертности [Frezza M., 1990].

В ходе ряда исследований продемонстрировала эффективность и безопасность комбинации адеметионина и УДХК [Мансуров Х.Х., 2008; Сливончик Н.Н., 2017]. В практическом руководстве по лечению холестатических болезней печени (2009) European Association for the Study of the Liver (EASL) для лечения ХГБ в качестве препарата терапии первой линии предложена УДХК, в дозе 10–20 мг/кг/сутки. Если адекватный эффект УДХК не был достигнут, то доза увеличивается до 25 мг/кг/сутки или дополнительно назначается адеметионин

[Успенская Ю.Б., 2013; Binder T., 2006; Zhou F., 2014]. В последние годы в литературе появляются сообщения, предлагающие новые комбинации препаратов для лечения ХГБ. Ornella de Bari, Tony Y. Wang с соавторами (2014) рекомендуют применять УДХК вместе с эзетимибом, ингибитором кишечной абсорбции холестерина. Но данное сочетание требует дальнейшего изучения.

В тех случаях, когда нет стойкого клинического эффекта от медикаментозной терапии ХПП у беременных, значительно повышается уровень трансаминаз, ЩФ, ЖК, билирубина, имеют место нарушения системы гемостаза, проявляющиеся в активации внутрисосудистого свертывания. В этих ситуациях показаны эфферентные методы лечения [Малахова М.Я., 2000; Жесткова Н.В., 2007; Ветров В.В., 2013; Warren J.E., 2005]. Лечебный эффект плазмофереза осуществляется за счет удаления из русла крови токсических веществ, иммунных комплексов, аутоантител, продуктов метаболизма, компонентов разрушенных клеток и тканей. Кроме того, плазмоферез оказывает антиоксидантное действие, удаляя из крови продукты окисления свободных радикалов [Жесткова Н.В., 2007; Макаренко М.В., 2014]. При этом улучшаются реологические свойства крови за счет снижения вязкости и уменьшения периферического сосудистого сопротивления. Нормализуется тканевой метаболизм, иммунный ответ и микроциркуляция [Малахова М.Я., 2000]. Возможные побочные эффекты эфферентных методов лечения: аллергические реакции, коллаптоидное состояние, электролитные нарушения, проявляющиеся сердечной аритмией [Ветров В.В., 2014].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Исследование проводилось в 4 этапа. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

I этап исследования включал в себя мониторинг заболеваемости холестатическим поражением печени у беременных женщин в Самарской области за 2013 – 2016 гг. Был выполнен анализ годовых отчетов Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина (ГБУЗ СОКБ). Перинатальный центр (ПЦ) ГБУЗ СОКБ относится к учреждениям III уровня по оказанию высококвалифицированной медицинской помощи беременным женщинам, в том числе – с экстрагенитальной патологией, роженицам и новорожденным детям в Самарской области.

II этап состоял в наборе материала и формировании испытуемых групп. С этой целью всем женщинам, включенным в исследование, проведен сбор жалоб и анамнеза, выполнен терапевтический осмотр и лабораторно – инструментальное обследование. Для удобства анализа материала была разработана клинико-анамнестическая карта обследуемого.

Объект исследования составили беременные женщины с ХПП, а именно с ХГБ – 144 человека. В группу контроля вошли беременные без признаков ХПП – 67 человек, она сопоставима с основной группой по возрасту и количеству родов.

Критерии включения в исследование:

- Диагноз холестатическое поражение печени у беременных, подтвержденный наличием у пациенток кожного зуда различной локализации и интенсивности, появившегося во втором или третьем триместре беременности в сочетании с лабораторными показателями холестаза: повышенным уровнем ЩФ в 2 раза и более, АЛТ и холестерина в соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени

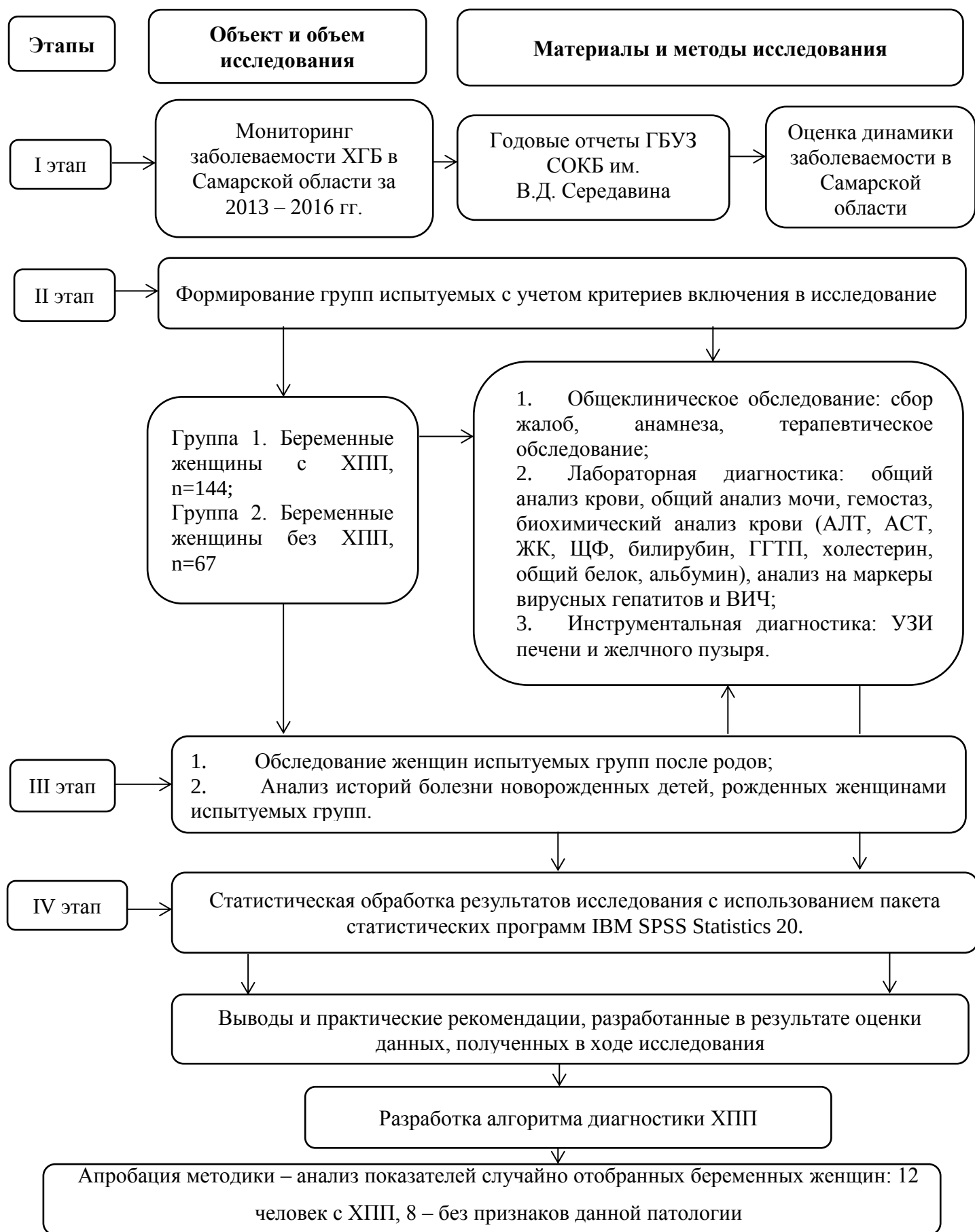


Рисунок 1 – Дизайн исследования

по диагностике и лечению холестаза, а также клиническими рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов, одобренными научно-практическим Советом Минздрава РФ [Ивашкин В.Т. и соавт., 2015].

- Регресс кожного зуда и нормализация лабораторных показателей в первую неделю после родоразрешения у всех пациенток основной группы;
- Наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании, подписанного пациенткой.

Критерии исключения из исследования:

- Онкологические заболевания;
- Системные заболевания соединительной ткани;
- Сахарный диабет 1 и 2 типов, гестационный сахарный диабет;
- Длительный прием лекарственных препаратов.

III этап включал клинико-лабораторное обследование женщин испытываемых групп после родоразрешения. Преждевременными считались роды в сроке беременности до 37 недель. Наличие осложнений, в частности – послеродовое кровотечение, оценивалось по протоколу ведения родов. Изучались истории болезни детей, рожденных этими женщинами, включая оценку по шкале Апгар, наличие или отсутствие врожденных заболеваний или патологических состояний у новорожденных.

В группе женщин с ХПП были выделены 4 подгруппы. Подгруппа 1 – женщины с осложнениями гестации (преждевременные роды, послеродовые кровотечения) – 64 человека, подгруппа 2 – пациентки без осложнений – 80 человек. Подгруппа 3 – женщины, родившие детей с патологией – 63 человека и подгруппа 4 – женщины с ХПП, родившие здоровых детей – 81 человек.

IV этап исследования заключался в статистической обработке полученных результатов, оформлении их, формулировании выводов и практических рекомендаций. Разработан алгоритм диагностики и ведения беременных женщин с ХПП. Выполнена проверка информативности разработанной методики.

2.2 Общая клиническая характеристика исследуемого контингента

В исследование включены 211 беременных женщин, поступивших на родовую госпитализацию в ПЦ ГБУЗ СОКБ им. В.Д.Середавина в период с 2013 по 2016 годы. Возраст испытуемых от 15 до 47 лет, средний показатель составил $29,9 \pm 5,9$ лет. Все женщины были разделены на 2 группы. Основную составили 144 (68%) пациентки с ХПП, контрольную – 67 (32%) женщин, без наличия указанной патологии. Структура исследовательской и контрольной групп представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы, обе группы не имели статистически значимых различий по демографическим показателям и были сопоставимы по полу, возрасту и количеству родов. В основную группу отбор осуществлялся методом сплошной выборки.

Таблица 1 – Сравнительные демографические характеристики исследовательской и контрольной групп

Признак	Контрольная группа (n=67)	Основная группа (n=144)	P
Возраст, годы	$30,6 \pm 5,3$	$29,6 \pm 6,1$	$>0,05$
Количество родов			
1	33 (49,3%)	81 (56,3%)	$>0,05$
2	18 (26,9%)	42 (29,2%)	$>0,05$
3	9 (13,4%)	13 (9,0%)	$>0,05$
4	6 (8,9%)	8 (5,7%)	$>0,05$

Оценка анамнестических данных показала, что срок беременности при поступлении в Перинатальный центр был практически одинаков в основной и контрольной группах, $36,0 \pm 2,8$ и $36,5 \pm 2,5$ недель соответственно. Конституционально женщины обеих групп не имели различий. Рост составил $163,9 \pm 6,1$ см в основной группе и $162,7 \pm 4,9$ см в группе сравнения, вес – $75,5 \pm 12,3$ кг и $77,9 \pm 13,8$ кг соответственно. У 22 (15,3%) женщин с ХПП отмечалась многоплодная беременность, в группе контроля двойня была у 8 (11,9%) человек. В ходе сбора анамнеза выяснилось, что у 20 (13,9%) женщин основной группы

ХПП встречалось во время предыдущих беременностей и у 6 (4,2%) этой патологией страдали женщины по материнской линии. Лекарственные препараты различных фармакологических групп во время беременности принимали 108 (75%) человек исследовательской группы и 37 (55,2%) контрольной. Прием препаратов осуществлялся коротким курсом от 5 до 14 дней. Применение препаратов свыше указанных сроков считалось длительным и такие пациентки были исключены из исследования. Кроме того, не допускался прием гепатотоксичных препаратов и лекарственных средств, способствующих развитию холестаза, таких как парацетамол, нифедипин, амоксициллин и др.

Проводился анализ сопутствующей экстрагенитальной патологии у беременных женщин обеих групп. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Распространенность экстрагенитальной патологии в исследуемых группах

Сопутствующие заболевания	Контрольная группа n=67	Беременные с ХПП n=144	P
Болезни гепато-билиарной системы	6 (8,9%)	50 (34,7%)	0,001
Артериальная гипертензия	14 (20,8%)	42 (29,7%)	0,205
Гиперкоагуляционная коагулопатия	1 (1,5%)	9 (6,25%)	0,085
Болезни почек	5 (7,5%)	23 (15,9%)	0,082
Анемия	11 (16,4%)	34 (23,6%)	0,254
Болезни легких	5 (7,5%)	1 (0,7%)	0,017

Как видно из таблицы, обе группы были сопоставимы по наличию артериальной гипертензии, гиперкоагуляционной коагулопатии, анемии, болезням почек. Статистически различными исследовательская и контрольная группы оказались по болезням легких ($p<0,05$) и патологии гепатобилиарной системы ($p<0,001$). Длительность течения хронических заболеваний не превышала 5 лет. В некоторых случаях диагноз был установлен впервые во время

беременности, в частности ЖКБ, хронический пиелонефрит, артериальная гипертензия. На момент исследования обострения хронических заболеваний не было.

Исследование проводилось в период заболеваемости ХПП с соответствующими клинико-лабораторными проявлениями. Поэтому все женщины исследуемой группы получали лечение в соответствии с клиническими рекомендациями, разработанными Российской гастроэнтерологической ассоциацией и Российским обществом по изучению печени по диагностике и лечению холестаза [Ивашкин В.Т. и соавт., 2015]. Женщины принимали препарат УДХК в дозе 10-20 мг/кг перорально в сутки. При повышении уровня АЛТ в 3 и более раз дополнительно назначался S – аденозил – L – метионин от 400 мг до 800 мг внутривенно в сутки, в зависимости от тяжести заболевания. В случаях, когда кожный зуд имел генерализованный характер и усиливался в ночное время, нарушая нормальный сон и психоэмоциональное состояние беременной, применялся хлоропирамин 20 мг внутримышечно на ночь коротким курсом (3-5 дней) и адсорбенты (активированный уголь, полиметилсилоксана полигидрат).

2.3 Методы исследования

Набор материала для исследования осуществлялся на базе ПЦ ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина, где ведение беременности и родов выполняется совместно с терапевтом, а при необходимости – с врачами других специальностей. Всем беременным, включенным в исследование, при поступлении в отделение акушерской патологии беременности был проведен полный комплекс клинико-лабораторного и инструментального обследования в соответствии со стандартами ведения больных с данной патологией и клиническими рекомендациями, разработанными Российской гастроэнтерологической ассоциацией и Российским обществом по изучению печени.

На первом этапе исследования проведен детальный сбор жалоб и анамнеза у беременных женщин основной и контрольной групп. Был проведен тщательный

анализ возможных экзогенных факторов риска развития ХПП: оценка социального статуса, наличия вредных привычек, профессии и условий труда, прием лекарственных препаратов до и во время беременности, включая оральные контрацептивы. При опросе жалоб особое внимание уделялось наличию или отсутствию кожного зуда, срокам его начала, интенсивности, распространенности, степени выраженности в течение суток. Уточнялось наличие изжоги, времени ее появления, болей в правом подреберье, тошноты и рвоты.

При выполнении общетерапевтического осмотра оценивалось состояние кожного покрова и видимых слизистых оболочек: цвета, наличия эскориаций, их локализации. Применялись методы пальпации, перкуссии и аускультации.

Для оценки степени тяжести ХПП была использована бальная шкала оценки ХГБ, таблица 3 [Апресян С.В., 2015].

Таблица 3 – Шкала оценки степени тяжести холестатического гепатоза беременных

1	2
Критерии диагностики ХГБ	Баллы
Желтуха	
Отсутствует	0
Субиктеричность	1
Выраженная иктеричность	2
Кожный зуд	
незначительный локальный (передняя брюшная стенка, предплечья, голени)	1
интенсивный локализованный без нарушения сна	2
Генерализованный с нарушением сна, эмоциональными расстройствами	3
Состояние кожных покровов	
Норма	0
Единичные эскориации	1
Множественные эскориации	2
Начало заболевания	
30 – 33 недели беременности	3
34 – 36 недель беременности	2

Продолжение таблицы 3

1	2
более 36 недель беременности	1
Повышение активности общей щелочной фосфатазы, Ед/л	
400 – 500	1
500 – 600	2
более 600	3
Повышение уровня общего билирубина, мкМоль/л	
20 – 30	1
30 – 40	2
более 40	3
Повышение уровня аминотрансфераз (АЛТ, АСТ), Ед/л	
40 – 60	1
Повышение уровня холестерина, мМоль/л	
6 – 7	1
7 – 8	2
более 8	3
Длительность заболевания	
2 – 3 недели	1
3 – 4 недели	2
более 4 недель	3
Синдром ЗРП	
Есть	1
Нет	0

Примечание: Учет результатов: менее 10 баллов – легкая степень; 10-15 баллов – средняя степень; более 15 баллов – тяжелая степень.

Верификация диагноза хронического вирусного гепатита В и С была выполнена согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В и гепатитом С 2014 года [Ивашкин В.Т. и соавт., 2014]. Для скрининга хронических вирусных гепатитов определялись HBsAg и anti-HCV (суммарные). В случае обнаружения маркеров вирусов выполнялся качественный анализ определения ДНК вируса гепатита В и РНК вируса гепатита С. Ни у кого из беременных женщин участвующих в

исследовании ДНК к вирусу гепатита В и РНК к вирусу гепатита С методом ПЦР обнаружено не было.

Диагноз желчнокаменной болезни устанавливался на основании рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни 2016 года [Ивашкин В.Т. и соавт., 2016]. Основной способ диагностики – УЗИ печени и желчевыводящих путей, который определяет наличие конкрементов или билиарного сладжа.

Синдром Жильбера был верифицирован с помощью генетического анализа на определение полиморфизма (мутации) гена UGT1A1.

Функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди диагностировали согласно критериям Римских IV рекомендаций по диагностике и лечению функциональных гастроэнтерологических расстройств [Пиманов С.В., Силивончик Н.Н., 2016].

С целью исключения медикаментозного поражения печени был тщательно изучен лекарственный анамнез в течение минимум трех месяцев приема препаратов, выполнена оценка изменения печеночных ферментов на фоне приема лекарственных средств и после их отмены [Chalasani N.P., 2014; Yu Y.C., 2017].

Артериальная гипертензия у беременных была диагностирована на основании клинических рекомендаций "Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия», утвержденных Министерством здравоохранения РФ в 2016 году и разработанных в соответствии со статьей 76 Федерального закона от 11 ноября 2011 года № 323 - ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Диагностика анемии у беременных женщин осуществлялась на основании Федеральных клинических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению железодефицитных состояний у беременных и родильниц 2012 года, разработанных Российским обществом акушеров-гинекологов ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова» Минздрава России и клинических рекомендаций, разработанных Национальным

гемптологическим обществом в 2021 году [Коноводова Е.Н. и соавт., 2012; Лукина Е.А., 2021].

Заболевания почек были верифицированы на основании характерных для гидронефроза, хронического и гестационного пиелонефрита признаков заболеваний, выявленных при выполнении анализов мочи, биохимического анализа крови, ультразвукового исследования почек [Архипов Е.В., Сигитова О.Н., 2016].

Диагноз гиперкоагуляционная коагулопатия был установлен врачом-гематологом на основании клинико-диагностических критериев и изменений гемостаза.

Среди заболеваний легких встречались хронический бронхит и бронхиальная астма. Диагноз установлен врачом-пульмонологом с учетом клинических рекомендаций, разработанных Российским респираторным обществом и Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов, актуальных на 2016 год.

2.3.1 Лабораторные методы исследования

Лабораторные исследования проводились на баз клинико-диагностической лаборатории ПЦ ГБУЗ СОКБ всем исследуемым женщинам во время беременности и после родоразрешения. Общий анализ крови (ОАК) с определением уровня гемоглобина, среднего содержания гемоглобина в эритроцитах (МСН), средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (МСНС), количества эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов проводился на автоматизированном гематологическом анализаторе Sismex XP – 300. Аппарат выполняет достоверный анализ 20 параметров с подсчетом форменных элементов крови методом DC детекции, т.е. прямого абсолютного счета, не требующего калибровки, а также нецианидный способ определения гемоглобина и дифференцированный счет лейкоцитов по трем популяциям. Группа крови определялась стандартным методом с использованием стандартной изогемагглютинирующей сыворотки, содержащей набор антител к молекулам

эритроцитов. Резус-фактор определялся с помощью реакции с анти-D-моноклональными антителами. Уровень глюкозы в крови вычислялся с помощью анализатора EcoMatic Care Diagnostica. Нормальный уровень глюкозы - 4,1-5,9 ммоль/л.

Биохимическое исследование крови осуществлялось по общим стандартам с оценкой в динамике маркеров холестаза. На автоматическом биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU 680 (США) определялись показатели сыворотки крови: уровни АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, холестерина, общего билирубина. Аппарат выполняет исследование показателей крови методами колориметрии, турбидиметрии, латексной агглютинации, гомогенной ЕІА, и непрямой потенциометрии. Нормальные показатели биохимического анализа крови: АЛТ – 0-35 Ед/л, АСТ – 0-35 Ед/л, ЩФ – 80-120 Ед/л, ГГТП – 0-38 Ед/л, общий белок – 66-83 г/л, альбумин – 35-52 г/л, мочевина – 2,8-7,2 ммоль/л, креатинин – 58-96 мкмоль/л, холестерин – 3,5-5,2 ммоль/л, общий билирубин – 5-21 мкмоль. Уровень ЖК определялся на биохимическом анализаторе Architect С 8000 фирмы Abbott, выполняющий анализы методом фотометрии, потенциометрии и турбидиметрии. Нормальные показатели общих ЖК 2,5 – 6,8 мкмоль/л.

С помощью автоматического коагулометра Sysmex CS-2100i исследовался гемостаз с определением фибриногена, протромбинового индекса (ПТИ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). В данном случае использовались клоттинговый и иммунологический методы измерения. Значение нормальных показателей гемостаза: АЧТВ 29,0-35,0 сек., фибриноген – 1,8-3,6 г/л, ПТИ – более 70 %, РФМК – 0-4 мг%.

Анализ мочи осуществлялся с использованием аппарата iChem Velocity (Beckman Coulter, США), который оценивает все ее стандартные физико-химические параметры, включая: определение белка, глюкозы, уробилиногена, билирубина, рН, эритроцитов, кетоновых тел, нитритов и эстеразы лейкоцитов, а также относительной плотности, прозрачности и цвета. На анализаторе iQ 200

ELITE (Beckman Coulter, США) автоматически выполнялось прямое микроскопическое исследование мочи, при котором не требуется центрифугирования и приготовления нативных препаратов.

Для исключения наличия вирусных гепатитов определяли маркеры, по показаниям оценивали вирусную нагрузку методом ПЦР. У пациенток с подозрением на наличие аутоиммунных гепатитов осуществляли исследование антител: антинуклеарные антитела (ANA), антимитохондриальные антитела (AMA). Значение нормальных показателей ANA – до 25 Ед/мл, AMA – до 10 Ед/мл). Определение маркеров вирусных гепатитов (HBsAg, HCV, anti-HBcor, anti-HCV) и наличие антител в ВИЧ выполнялось на базе иммунологической лаборатории ГБУЗ СОКБ с применением иммунохемилюминесцентного анализатора UniCel DxI 600 (Beckman Coulter, США), где используется метод иммуноферментного анализа на парамагнитных микрочастицах и ферментативно усиленной хемилюминесценции.

2.3.2 Инструментальные методы исследования

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: печени, желчного пузыря, поджелудочной железы проводилось по стандартной методике в кабинете УЗИ на аппарате экспертного класса Voluson E8 (General Electric, Австрия). Это полностью цифровая многоцелевая ультразвуковая система с возможностью автоматического трехмерного сканирования в реальном времени. Оценивались размеры печени, однородность структуры. Обследование печени выполнялось в трех плоскостях (продольной, поперечной и косой) со стороны правого подреберья и эпигастрия. При этом оценивалось расположение, форма, контуры, размеры, структура и эхогенность паренхимы. Осуществлялось измерение косого вертикального размера правой доли (в норме не превышает 13-15 см) и толщины левой доли (в норме до 5 см). При косом сканировании через правое подреберье определялась воротная вена, в норме ее диаметр не превышает 13-15 мм. При продольном сканировании визуализировался желчный пузырь, с оценкой толщины его стенок и определения содержимого.

Ультразвуковое исследование почек включало определение размеров, эхогенности, состояния чашечно-лоханочной системы. Критерии диагностики гестационного гидронефроза были определены согласно Российским клиническим рекомендациям по урологии 2013 года [Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., 2013].

Всем женщинам, участвующим в исследовании, выполнено акушерское ультразвуковое исследование с определением размеров плода, состояния его внутренних органов, наличия или отсутствия патологии его развития, количества околоплодных вод, состояния плаценты и внутреннего зева. Также проводились: кардиотокография, ультразвуковая доплерометрия и цветное доплеровское картирование фето-плацентарного кровотока с целью уточнения функционального состояния плода.

2.4 Статистические методы анализа данных

Индивидуальные данные беременных, включенных в исследование в виде качественных и количественных признаков, фиксировались в первичной информационно-аналитической базе данных, созданной в редакторе электронных таблиц Microsoft Excel. Статистическая обработка осуществлялась с помощью пакета прикладных статистических программ IBM SPSS Statistics 20.

Для данных с нормальным распределением вычислялось среднее значение (M) и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Ряд показателей в группах не имел нормального распределения, поэтому различие между ними оценивалось методом Манна-Уитни и по критерию χ^2 . Достоверность различий считалась значимой при $p < 0,05$. Для сравнения долей использовался хи-квадрат Пирсона, который рассчитывался по формуле:

$$\chi^2 = \sum \frac{(f_o - f_e)^2}{f_e}, \text{ где}$$

f_o – наблюдаемые частоты,

f_e – ожидаемые частоты.

В ряде случаев выполнялась оценка отношения правдоподобия, которое отражает отношение вероятности результата у лиц с заболеванием к вероятности этого же результата у лиц без заболевания:

$$\chi^2 = -2 \cdot \sum f_o \cdot \ln \frac{f_e}{f_o}.$$

Для оценки связи между определенным исходом и воздействием холестаза беременных оценивали отношение шансов (ОШ). Использовали четырёхпольные таблицы. Показатели измеряли в номинальной шкале. Исследуемые группы были независимыми. ОШ рассчитывалось по формуле:

$$OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C}; \text{ где}$$

OR – отношение шансов,

A – имеется фактор риска, исход есть,

B – имеется фактор риска, исхода нет,

C – фактора риска нет, исход есть,

D – фактора риска нет, исхода нет.

Для оценки значимости ОШ рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Верхняя граница 95%ДИ вычислялась по формуле:

$$e^{ln(OR)+1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

Формула для расчета нижней границы 95%ДИ:

$$e^{ln(OR)-1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}.$$

Дополнительно в каждом случае оценивалась статистическая значимость ОШ исходя из значений 95%ДИ. Если ДИ не включал 1, т.е. оба значения границ или выше, или ниже 1, делался вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом при уровне значимости $p < 0,05$. Если ДИ включал 1, т.е. его верхняя граница больше 1, а нижняя - меньше 1, делался вывод об

отсутствии статистической значимости связи между фактором и исходом при уровне значимости $p > 0,05$.

Взаимосвязь между переменными оценивалась с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Значимость коэффициента корреляции (r) определялась при значениях 0 – 0,3 как очень слабая корреляция, 0,3 – 0,5 – слабая, 0,5 – 0,7 – средняя, 0,7 – 0,9 – высокая.

В ходе проведения дискриминантного и канонического корреляционного анализа по Спирмену появилась возможность количественно оценить значимость каждого из анализируемых вариантов параметров, при $p < 0,05$. Они легли в основу расчета прогностической модели развития ХПП, в ходе чего был рассчитан коэффициент классификационной функции для каждого прогностического параметра с применением дискриминантного анализа. Многомерный корреляционный анализ показал наличие взаимосвязи ХПП с рядом клинических и лабораторных показателей. Проведен тест оценки значимости различия между собой переменных в контрольной группе и в группе пациенток с ХПП. Оценивалась тестовая величина Лямбда Уилкса и применялся простой дисперсионный анализ. Была рассчитана корреляционная матрица между всеми переменными, в которой представлены коэффициенты, усредненные для обеих групп. Вычислялись коэффициенты дискриминантной функции. Корреляционные коэффициенты рассчитанные в обеих группах по отдельности были автоматически усреднены. В соответствии с полученными коэффициентами была вычислена формула дискриминантной функции [Бююль А., 2001].

Для оценки качества и определения прогностической ценности способа прогнозирования ВХБ были рассчитаны следующие характеристики: диагностическая чувствительность, диагностическая специфичность, диагностическая эффективность, прогностическая ценность положительного результата и прогностическая ценность отрицательного результата.

Чувствительность методики (Se) или вероятность положительного результата теста при наличии болезни определялась по формуле:

$$Se = \frac{a}{a + c} \times 100\%,$$

где a – положительный результат теста при наличии болезни, c – отрицательный результат теста у пациентов с заболеванием.

Специфичность методики (Sp) или вероятность отрицательного результата теста в отсутствие болезни вычислялась по формуле:

$$Sp = \frac{d}{d + b} \times 100\%,$$

где b – положительный результат теста у пациентов без заболевания, d – отрицательный результат теста при отсутствии болезни.

Для определения численного значения клинической значимости теста, сравнения тестов использовали ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic), используя показатель AUC (Area Under Curve – область под кривой), которая была рассчитана при помощи численных методов, в частности метода трапеций. Качество теста оценивали по экспертной шкале для значений AUC (таблица 4).

Таблица 4 – Шкала оценки показателя AUC

Интервал AUC	Качество модели
0,9-1,0	Отличное
0,8-0,9	Очень хорошее
0,7-0,8	Хорошее
0,6-0,7	Среднее
0,5-0,6	Неудовлетворительное

Заболеваемость ХПП рассчитывалась по формуле:

$$\text{Заболеваемость} = \frac{\text{Число случаев ХПП, выявленных во время беременности}}{\text{Число случаев, закончивших беременность}} \times 100\%$$

Распространенность ХГБ в Самарской области рассчитывалась по формуле:

$$\text{Распространенность} = \frac{\text{Число случаев ХПП, выявленных во время Беременности} \times 1000}{\text{Общее число родов}}$$

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты мониторинга заболеваемости холестатическим поражением печени беременных женщин в Самарской области за 2013 – 2016 гг.

Для определения актуальности изучения проблемы ХПП необходимо оценить динамику заболеваемости данной патологией. В Самарской области беременные женщины с ХПП, в частности с ХГБ, наблюдаются и родоразрешаются преимущественно в ПЦ ГБУЗ СОКБ, выполняя приказ Минздрава России от 01.11.2012г. № 572 н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология» и приказ министерства здравоохранения Самарской области от 30.01.2015 № 111 «О совершенствовании медицинской помощи женщинам в период беременности, родов и послеродовой период и внесении изменений в отдельные приказы министерства здравоохранения и социального развития Самарской области». Согласно данным регламентирующим документам, женщинам с ХПП оказывается специализированная медицинская помощь в условиях акушерского стационара третьей А группы (высокой степени риска), где обследование и лечение данного заболевания осуществляется совместно с врачом-терапевтом или гастроэнтерологом.

Государственная политика нашей страны, направлена на улучшение демографической ситуации и повышение рождаемости. Особое внимание уделяется состоянию здоровья матери и ее будущего потомства. В связи с этим в практическую деятельность внедряются современные репродуктивные технологии (например, ЭКО), разрабатываются скрининговые программы обследования беременных, с целью своевременного выявления различной патологии и оказания соответствующей медицинской помощи. Благодаря этому число родов в Самарской области с 2013 по 2016 годы увеличилось, рисунок 2.

Ежегодные отчеты ФГБУ «Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения» Минздрава

Российской Федерации не включают в структуру заболеваемости беременных женщин болезни гепатобилиарной системы.

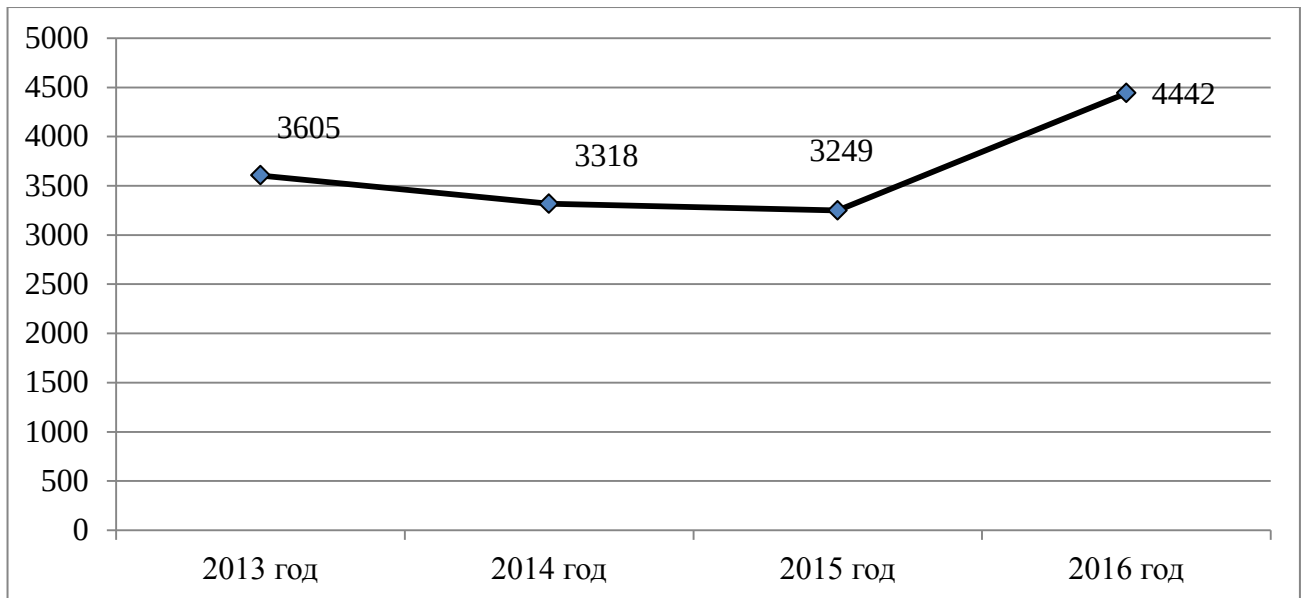


Рисунок 2 – Динамика общего числа родов за 2013-2016 годы

В частности на сегодняшний день нет официальной статистики по распространенности и заболеваемости ХПП в регионах РФ. По данным отдельных авторов, число беременных с ХГБ колеблется от 10 до 200 случаев на 10 000 человек [Апресян С.В., 2015; Еремина Е.Ю., 2015].

В годовых отчетах учреждения холестатическое поражение печени у беременных имеет шифр по международной классификации болезней O26.6 – поражения печени во время беременности, родов и в послеродовом периоде.

Динамика заболеваемости ХПП за 2013 – 2016 годы полученная в результате вычислений представлена на рисунке 3. За четыре года данный статистический показатель увеличился в 1,7 раз, составляя в 2013 году 1,1% и в 2016 – 1,9% соответственно.

Распространенность ХПП в абсолютных числах и количестве на 1000 родов представлена в таблице 5. С 2013 по 2016 год она увеличилась в 1,7 раз.

В структуре заболеваемости беременных женщин на первом месте регистрировались гипертензивные расстройства, на втором – анемии, на третьем – болезни мочеполовой системы.

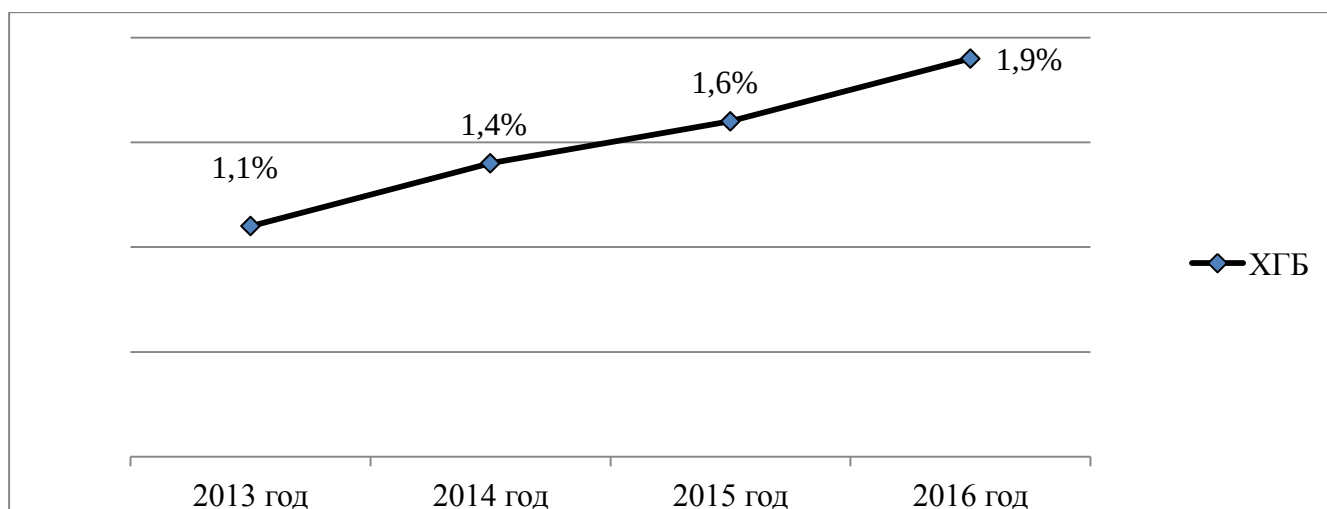


Рисунок 3 – Заболеваемость ХГБ

Таблица 5 – Динамика распространенности ХПП

Годы	Число родов	Абсолютное число случаев	Количество на 1000 родов
2013	3605	40	11,09
2014	3318	47	14,17
2015	3249	52	16,00
2016	4442	86	19,36

С учетом полученных нами данных, частота встречаемости ХПП находится приблизительно на одном уровне с сахарным диабетом и болезнями органов пищеварения, занимая шестое место. Однако в динамике с 2013 года заболеваемость по основным нозологиям имеет тенденцию к снижению. Процент беременных с ХПП и сахарным диабетом в Самарской области напротив увеличился. Динамика общей заболеваемости среди беременных представлена на рисунке 4.

Таким образом, в результате анализа статистических данных ПЦ ГБУЗ СОКБ за 2013 – 2016 гг. выявлена тенденция роста заболеваемости и распространенности ХПП среди беременных женщин Самарской области. Возможно, это связано с тем, что данной проблеме не уделяется должного

внимания, тем самым актуализируя разработку мер по своевременной профилактике, диагностике и лечению ХПП.

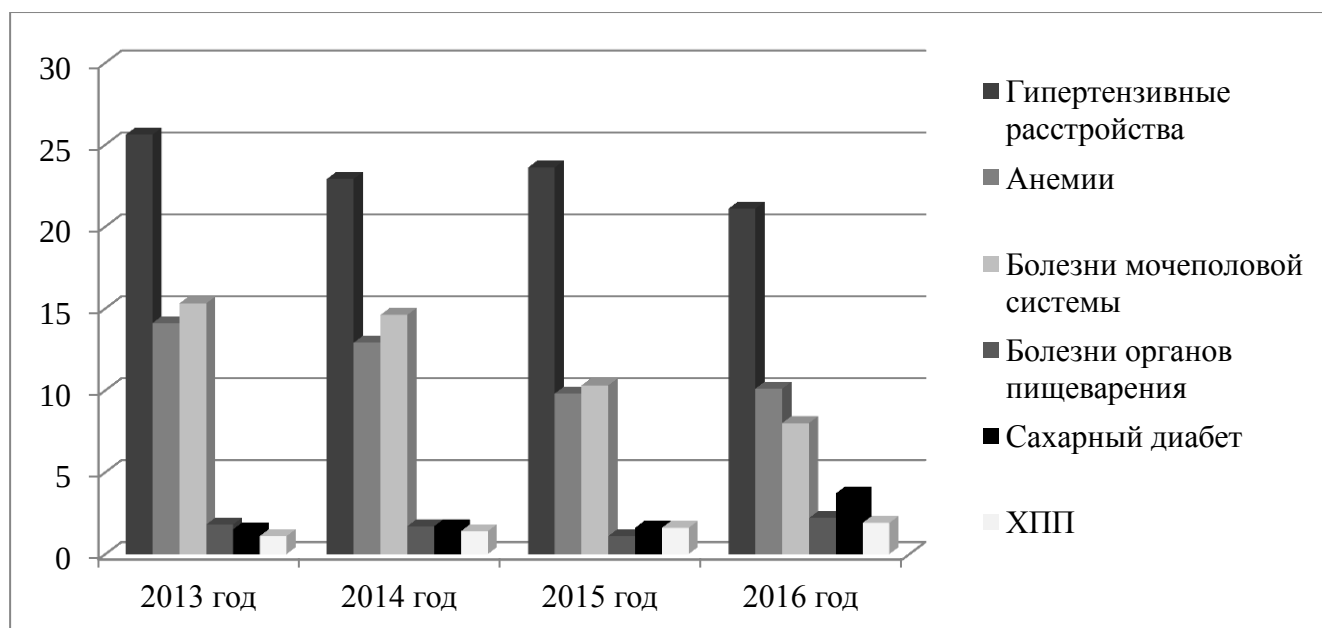


Рисунок 4 – Структура общей заболеваемости беременных женщин за 2013 – 2016 гг (% к числу закончивших беременность)

3.2 Характеристика факторов риска развития холестатического поражения печени во время беременности

Изучение причин ХПП необходимо для понимания патологических процессов, возникающих в печени у беременных женщин. Без исследования факторов, способствующих развитию ХПП, не представляется возможным разработка профилактических мер и проведение адекватного лечения данной патологии.

Для углубленного изучения факторов, вызывающих ХПП во время беременности, был проведен тщательный сбор анамнеза и анализ сопутствующей экстрагенитальной патологии у женщин исследуемых групп.

В таблице 6 продемонстрирована сопряженность количества родов с ХПП в обеих группах. Статистически значимых различий не было выявлено. Поэтому можно сделать вывод, что количество беременностей и соответственно родов не оказывает влияния на развитие ХПП.

Таблица 6 – Сопряженность родов с ХПП

Роды	Контроль n=67		ХПП n=144		Р
	n	%	n	%	
Первые	33	49,3	81	56,3	> 0,05
Вторые	18	26,9	42	29,2	> 0,05
Третьи	9	13,4	13	9,0	> 0,05
Четвёртые	6	8,9	8	5,7	> 0,05
Шестые	1	1,5	0	0	> 0,05
Итого	67	100	144	100	

При оценке возрастных и конституциональных показателей основной и контрольной групп достоверных различий не было получено, т.е. для развития ХПП не имеет значения возраст, вес и рост беременной женщины (таблица 7).

Таблица 7 – Конституционально – возрастные показатели беременных женщин,
M±δ

Показатель	Контрольная группа n=67	Беременные с ХПП n=144	Р
Возраст, годы	30,6±5,3	29,6±6,1	0,198
Рост, см	162,7±4,9	163,9±6,1	0,126
Вес, кг	77,9±13,8	75,5±12,2	0,198

Анализ анамнестических данных, включающий наличие вредных привычек, ХГБ в анамнезе, ХГБ у матери, индуцирование беременности с применением ЭКО, а также отягощенный акушерский анамнез и прием оральных контрацептивов до беременности представлен в таблице 8.

Различия в группах оказались достоверными по наличию ХГБ в анамнезе ($p<0,001$) и у матери ($p<0,05$), что соответствует данным литературы и свидетельствует в пользу генетической теории развития ХГБ.

Таблица 8 – Взаимосвязь анамнестических данных с ХГБ

Показатели	Контроль n=67		ХПП n=144		Р	Отношение шансов
	n	%	n	%		
Вредные привычки:	6	8,9	12	8,3	0,83	0,924
Курение	6	8,9	10	6,9	0,61	0,759
Алкоголизм	0	0	1	0,7	0,40	0
Наркомания	0	0	1	0,7	0,40	0
ЭКО	13	19,4	25	17,4	0,74	0,873
ХГБ в анамнезе	0	0	20	13,9	0,00019	-
ХГБ у матери	0	0	6	4,2	0,040	-
Многоплодная беременность	8	11,9	22	15,3	0,51	1,330
Отягощенный акушерский анамнез:	30	44,8	73	50,7	0,54	1,268
Аборты	15	22,4	30	20,8	0,81	0,912
Бесплодие	9	13,4	23	15,9	0,64	1,225
Выкидыши	5	7,5	20	13,9	0,16	2,000
Прием оральных контрацептивов	0	0	3	2,1	0,15	-

Расчет отношения шансов с 95% доверительным интервалом показал, что у женщин с выкидышем в анамнезе риск развития ХПП в 2 раза увеличивается, однако в этом случае нет статистической значимой связи между наличием выкидыша в анамнезе и ХПП т.к. $p > 0,05$. Согласно полученным расчетам ЭКО, многоплодная беременность, прием контрацептивов на этапе ее планирования не являются факторами риска ХПП.

В настоящее время беременные женщины принимают различные лекарственные средства, которые потенциально могут приводить к нежелательным последствиям, в частности к развитию ХПП. Выполнен анализ взаимосвязи некоторых групп препаратов, принимаемых во время беременности (таблица 9).

Таблица 9 – Взаимосвязь ХПП с приемом препаратов во время беременности

Препараты	Контроль n=67		ХПП n=144		Р	Отношение шансов	95% ДИ
	n	%	n	%			
Гормоны	10	14,9	27	18,8	н/д	1,315	0,596-2,903
Поливитамины	5	7,5	19	13,2	н/д	1,885	0,672-5,285
Препараты железа	12	17,9	34	23,6	н/д	1,417	0,680-2,950
Курантил	6	8,9	22	15,3	н/д	1,833	0,706-4,758
Допегит	13	19,4	32	22,2	н/д	1,187	0,77- 2,443
Фитоуросептики	1	1,5	6	4,2	н/д	2,870	0,339-24,323
Антибиотики	1	1,5	2	1,4	н/д	0,930	0,083-10,435
Всего	38	56,7	107	74,3	<0,05	2,207	1,198-4,066

Примечание: ДИ – доверительный интервал, н/д – не достоверно, т.е. $p>0,05$.

Как видно из таблицы 9, достоверных различий между основной и контрольной группами получено не было ($p>0,05$), несмотря на то, что некоторые препараты) почти в 2-3 раза увеличивают шансы развития ХПП, (поливитамины ОШ 1,885, 95% ДИ 0,672-5,285; курантил ОШ 1,833, 95% ДИ,706-4,758; фитоуросептики ОШ 2,879 95%ДИ 0,339-24,323). Однако сам факт приема лекарственных средств в целом, без уточнения наименования, может повышать

риск развития ХПП и увеличивает эту вероятность в 2,2 раза, (ОШ 2,207, 95% ДИ 1,198-4,066, $p < 0,05$).

Заболевания гепатобилиарной системы, существующие у женщины до беременности могут осложнять ее течение и способствовать развитию ХПП. Структура заболеваний данной группы представлена в таблице 10.

Таблица 10 – Заболевания гепатобилиарной системы у беременных женщин

Сопутствующие заболевания	Контроль n=67		ХПП n=144		Р	Отношение шансов	95% ДИ
	n	%	n	%			
Дисфункция желчевыводящих путей	0	0	8	5,6	0,017	-	-
Хронический холецистит	3	4,5	24	16,7	0,008	4,267	1,237-14,714
Желчнокаменная болезнь	1	1,5	21	14,6	0,001	11,268	1,482-85,651
Синдром Жильбера	0	0	3	2,1	0,147	-	-
Хронический вирусный гепатит В	1	1,5	7	4,9	0,178	3,372	0,406-27,977
Хронический вирусный гепатит С	1	1,5	12	8,3	0,029	6,000	0,764-47,138
Хронические вирусные гепатиты (В, С)	2	2,9	18	12,5	0,014	4,643	1,045-20,626

Примечание: ДИ – доверительный интервал.

Достоверно значимые различия в группах были получены сразу по нескольким показателям. Преобладающими в структуре заболеваний гепатобилиарной системы у женщин основной группы оказались: хронический холецистит – 16,7% ($p < 0,05$), желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – 14,6% ($p < 0,001$), хронические вирусные гепатиты (В, С) – 12,5% ($p < 0,05$). Причем показатель наличия хронического вирусного гепатита С в основной группе был достоверно

выше, чем в контрольной ($p < 0,05$), чего нельзя сказать о хроническом вирусном гепатите В.

Анализируя данные, представленные в таблице 10 можно сделать вывод, что наличие у беременной хронического холецистита и хронического вирусного гепатита (В, С) повышают риск развития ХПП более, чем в 4 раза (ОШ 4,643, 95% ДИ 1,045-20,626, $p < 0,05$), а ЖКБ более, чем в 11 раз (ОШ 11,268, 95% ДИ 1,482-85,651, $p < 0,05$). У беременных с гестационной артериальной гипертензией шанс развития ХПП увеличивается в 2,5 раза (ОШ 2,458, 95% ДИ 1,073-5,633, $p < 0,05$).
Таблица 11.

Таблица 11 – Другие факторы риска ХПП

Сопутствующие заболевания	Контроль n=67		ХПП n=144		Р	Отношение шансов	95% ДИ
	п	%	п	%			
Гиперкоагуляционная коагулопатия	1	1,5	9	6,3	н/д	4,400	0,546-35,463
Анемия	11	16,4	34	23,6	н/д	1,574	0,742-3,338
Болезни легких	5	7,5	1	0,7	$< 0,05$	0,093	0,011-0,809
Болезни мочевыделительной системы	4	6,0	24	16,7	$< 0,05$	3,150	1,047-9,478
Гестационная артериальная гипертензия	8	11,9	36	25	$< 0,05$	2,458	1,073-5,633
Артериальная гипертензия, существовавшая до беременности	7	10,4	7	4,9	н/д	0,438	0,147-1,304

Примечание: ДИ – доверительный интервал, н/д – не достоверно.

Болезни мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, гестационный пиелонефрит, гестационный гидронефроз) повышают вероятность развития ХПП в 3 раза (ОШ 3,150, 95% ДИ 1,047-9,478, $p < 0,05$).

Нарушения системы гемостаза (гиперкоагуляционная коагулопатия) и анемия также способствовали возникновению ХПП, однако 95% доверительный интервал рассчитанных показателей отношения шансов включал 1, вследствие чего был сделан вывод об отсутствии статистической значимости связи между фактором и исходом ХПП (ОШ 4,400, 95% ДИ 0,546-35,463, $p>0,05$).

Результат вычисления связи между заболеваниями легких и ХПП имел обратную связь. ОШ в данном случае оказалось меньше единицы (ОШ 0,093, 95% ДИ 0,011-0,809, $p<0,05$). Это означает тот факт, что если у беременной есть бронхиальная астма или бронхит шанс развития у нее ХПП составляет 0,09.

Таким образом, основными факторами развития ХПП являются: наличие ХГБ в анамнезе и у матери; заболевания желчевыделительной системы беременной женщины, в особенности ЖКБ, хронический холецистит и хронический вирусный гепатит С; прием лекарственных препаратов во время беременности, без уточнения химической структуры. В ходе нашего исследования определены возможные факторы риска – заболевания мочевыделительной системы у беременной, повышающие вероятность ХПП в 3 раза и гестационная артериальная гипертензия, увеличивающая шанс заболевания ХПП в 2,5 раз.

3.3 Оценка клинических проявлений и лабораторно-диагностических показателей у беременных женщин с холестатическим поражением печени

Выполнен анализ взаимосвязи клинических проявлений холестаза у беременных женщин с лабораторно-диагностическими показателями (рисунок 5).

Ведущим клиническим признаком холестаза был кожный зуд. В основной группе он отмечался у 120 (83,3%) беременных женщин. В группе контроля данным недугом страдали только 2 пациентки (3,0%, $p<0,001$), причем одна из них связывала появление его с эмоционально-стрессовыми ситуациями, а вторая на фоне приема поливитаминов. В течение суток зуд беспокоил в равной мере, как ночью, так и в течение дня. 68 (47,2%) женщин с ХПП отмечали зуд по всему телу, без четкой локализации, 52 (36,1%) – изолированно в области кожи живота.

У 50 (34,7%) человек основной группы были выявлены экскориации на коже. Как правило, начало зуда развивалось в 33 ± 3 недели беременности.

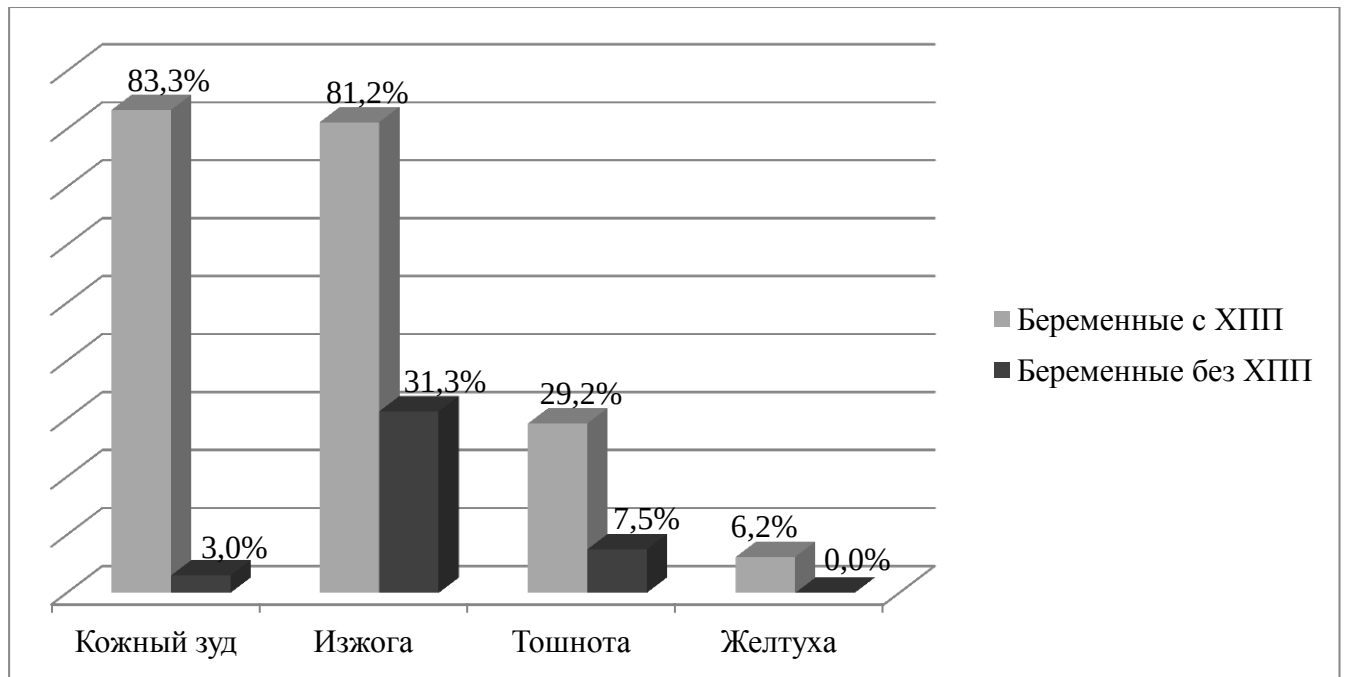


Рисунок 5 – Клинические признаки ХПП

Изжога наблюдалась в 117 (81,2%) случаях основной группы и в 21 (31,3)% контрольной ($p < 0,05$). У женщин с ХПП начало изжоги приходилось на 33 ± 2 недели беременности, в группе контроля – на 34 ± 2 недели. Таким образом, изжога имела тенденцию к возникновению в более ранние сроки беременности у пациенток с ХПП, чем у беременных из группы контроля.

Желтуха была диагностирована у 9 (6,2%) женщин основной группы, что соответствует данным, указанным в литературе [Кузьмин В.И., 2010]. Жалобы на тошноту предъявляли 42 (29,2%) беременные группы с ХПП и 5 (7,5%) контрольной. По данному клиническому признаку были получены статистически значимые различия в группах ($p < 0,001$), т.е. тошнота у женщины в III триместре беременности является сопутствующим признаком ХПП. Боли в правом подреберье и темно-бурый цвет мочи регистрировались у 4-х (2,8%) пациенток с холестазом. В группе контроля таких клинических проявлений отмечено не было.

Анализ лабораторных показателей крови выявил статистически достоверное повышение АЛТ, АСТ, ЩФ, ЖК и холестерина в группе беременных с ХПП.

Уровни АСТ и ЩФ превышали верхнюю границу нормы в 2-3 раза, а АЛТ оказался в 6 раз выше по сравнению с группой контроля. Отличительной особенностью ХПП является повышение именно АЛТ наряду с другими маркерами холестаза. Показатели фибриногена, общего белка, ПТИ и АЧТВ не имели значимых различий в группах и находились примерно на одном уровне. Эти данные могут свидетельствовать об отсутствии нарушения синтетической функции печени при ХПП, что подтверждает благоприятное течение и прогноз данного заболевания. Полученные данные представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Биохимические показатели крови беременных женщин ($M \pm \sigma$)

Лабораторные показатели	Норма	Без ХПП n = 67	ХПП n = 144	P
АЛТ, Ед/л	0 – 35	14,3±6,2	90,3±105,5	< 0,001
АСТ, Ед/л	0 – 35	25,9±28,5	77,3±75,7	< 0,001
ЩФ, Ед/л	80 – 120	98,8±26,6	253,3±106,6	< 0,001
Холестерин, ммоль/л	3,5 – 5,2	5,8±1,9	7,7±1,7	< 0,001
ГГТП, Ед/л	0 – 38	8,8±3,5	27,9±19,7	< 0,001
ЖК, мкмоль/л	2,5 – 6,8	4,8±1,3	18,4±3,1	< 0,001
Общий белок, г/л	66 – 83	63,1±5,7	64,2±5,7	н/д
Фибриноген, г/л	1,8 – 3,6	4,2±0,9	4,4±1,1	н/д
ПТИ, %	> 70	97,9±13,1	99,0±15,8	н/д
АЧТВ, сек	24,0 – 29,0	32,9±9,6	31,7±4,3	н/д

Примечание: н/д – не достоверно.

Исходя из того, что в основной группе, сформированной путем сплошной выборки, присутствовали женщины, с беременностью, индуцированной ЭКО – 25 (17,4%), выполнен сравнительный анализ биохимических показателей этих пациенток с беременными основной группы и физиологически наступившей беременностью (таблица 13).

Как видно из таблицы, у беременных основной группы с ЭКО отмечается более высокий уровень ЩФ и холестерина, чем у женщин с беременностью

наступившей естественным способом, превышая средние показатели на 48,8 Ед/л и 0,8 ммоль/л соответственно ($p=0,013$ и $p=0,018$).

Таблица 13 – Биохимические показатели крови беременных женщин с ХПП в зависимости от применения ЭКО ($M \pm \sigma$)

Показатели	Без ЭКО n = 119	С ЭКО n = 25	P
АЛТ, Ед/л	92,8±107,1	78,3±97,0	н/д
АСТ, Ед/л	80,3±78,3	62,9±60,0	н/д
ЩФ, Ед/л	244,7±105,5	293,5±102,3	0,013
Холестерин, ммоль/л	7,5±1,7	8,3±1,1	0,018
ГГТП, Ед/л	28,0±21,0	27,2±13,4	н/д
ЖК, мкмоль/л	17,2±1,8	16,1±2,4	н/д

Примечание: н/д – не достоверно.

Можно сделать вывод, о том, что несмотря на отсутствие причинно-следственной связи развития ХПП и ЭКО как фактора риска, степень выраженности холестаза больше у женщин с искусственно индуцированной беременностью. Возможно, это обусловлено длительным приемом гормональных препаратов.

Клинический случай 1

Беременная О., 28 лет, поступила в Перинатальный центр Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина 14.02.17 с жалобами на изжогу, кожный зуд в течение 2 – х недель, тянущие боли в внизу живота. Срок беременности 35 – 36 недель. Настоящая беременность I, индуцированная ЭКО ввиду бесплодия в течение 4-х лет. До беременности 2 месяца принимала утрожестан, который получала до 8-ми недель. В 22 – 23 недели лечилась по поводу угрозы преждевременных родов. В 30 – 31 неделю – обострение хронического пиелонефрита. С 32 – 33 недель беременности беспокоит кожный зуд умеренной интенсивности в области ладоней и живота, преимущественно в

ночное время. По данным обменной карты биохимические показатели крови в первом триместре: ЩФ – 78 Ед/л (30-120 Ед/л), ГГТП – 18 Ед/л (0-38 Ед/л), АЛТ – 12 Ед/л (0-35 Ед/л), АСТ – 18 Ед/л (0-35 Ед/л), фибриноген – 3,74 г/л (1,8-3,6 г/л) г/л, глюкоза – 3,62 ммоль/л (4,1-5,9 ммоль/л); во втором триместре: ЩФ – 94 Ед/л, ГГТП – 13,3 Ед/л, АЛТ – 5 Ед/л, АСТ – 18 Ед/л, фибриноген – 2,2 г/л, глюкоза – 4,2 ммоль/л. Сопутствующие заболевания: хронический пиелонефрит.

При поступлении общее состояние удовлетворительное. В области кистей, предплечий и живота – следы от расчесов, высыпаний нет. Стопы слегка пастозны. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Частота сердечных сокращений 86 в минуту. Артериальное давление 120 и 80 мм рт ст на обеих руках. Язык влажный, чистый. Живот увеличен за счет беременности, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не пальпируются. Стул и мочеиспускание не нарушены. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. После осмотра акушера-гинеколога установлена угроза преждевременных родов.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования при поступлении 14.02.17. (в скобках указаны показатели нормы). Общий анализ крови и общий анализ мочи без патологических изменений. Биохимический анализ крови : общий белок – 58,8 г/л (66-83 г/л), мочевины – 2,4 ммоль/л (2,8-7,2 ммоль/л), креатинин – 76,3 мкмоль/л (58-96 мкмоль/л), глюкоза – 3,82 ммоль/л (4,1-5,9 ммоль/л), холестерин – 3,59 ммоль/л (3,5-5,2 ммоль/л), ЩФ – 1752,9 Ед/л (80-120 Ед/л), общий билирубин – 5,2 мкмоль/л (5-21 мкмоль/л), АЛТ – 36 Ед/л (0-35 Ед/л), АСТ – 15,9 Ед/л (0-35 Ед/л). Коагулограмма без особенностей. УЗИ печени и желчного пузыря: Эхоструктура паренхимы диффузно-неоднородная. Контуры ровные. Размеры по среднеключичной линии – 117 мм, по средней линии – 57 мм, косой вертикальный размер правой доли (КВР) – 160 мм. Диаметр воротной вены – 10 мм. Желчный пузырь расположен обычно. Стенки не утолщены. Размеры 65 × 25 мм. Содержимое однородное. Общий желчный проток и долевые протоки не расширены. УЗИ плода без патологии. Осмотр окулиста от 15.02.17.: Ангиопатия сосудов сетчатки с признаками умеренного

ангиоспазма. По рекомендации гастроэнтеролога выполнен анализ крови с определением маркеров к вирусным гепатитам: HB_sA_g – отрицательный, Anti-HBcor – отрицательный, Anti-HBE – отрицательный, Anti-HB_s – отрицательный, Anti-HBC – отрицательный и анализ крови на наличие АМА от 17.02.17. – 0,35 Ед/мл (до 10 Ед/мл).

С учетом рекомендаций гастроэнтеролога и результатов обследования назначено лечение: урсосан по 1000 мг в сутки перорально, ремаксол 400 мл в сутки внутривенно, курантил 75 в сутки внутрь, папаверин 2 мл внутримышечно; хлоропирамин 20 мг внутримышечно на ночь.

17.02.17. пациентка почувствовала себя лучше, кожный зуд несколько уменьшился, но сохранялся в ночное время.

Биохимический анализ крови от 17.02.17. в динамике: общий белок – 51,9 г/л, мочевины – 2,8 ммоль/л, креатинин – 76,3 мкмоль/л, глюкоза – 4,2 ммоль/л, холестерин – 3,4 ммоль/л, общий билирубин – 6,8 мкмоль/л, АЛТ – 46 Ед/л, АСТ – 26,4 Ед/л, ЩФ – 1612,9 Ед/л. Клинический диагноз: Беременность 35 недель 6 дней. ЭКО. Угроза преждевременных родов. Холестатический гепатоз беременных средней степени тяжести.

17.02.17. на фоне интенсивных схваткообразных болей внизу живота в 23.10 отошли воды зеленого цвета. В 6.30 часов случились самопроизвольные роды в головном предлежании. Родился мальчик весом 2850 г, ростом 54 см, оценен по шкале Апгар на 6 – 7 баллов. Ранний послеродовый период осложнился маточным кровотечением, общая кровопотеря составила 680 мл, что составило 12% объема циркулирующей крови. Кровотечение было успешно остановлено путем внутривенного введения окситоцина. Согласно заключению неонатолога, у ребенка имеются признаки недоношенности, внутриутробной гипоксии и синдромом метаболических нарушений.

На 2-е сутки после родов кожный зуд исчез. Динамика лабораторных показателей крови в послеродовом периоде представлена в таблице 14.

На 6-е сутки после родов пациентка с ребенком были выписаны из Перинатального центра в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового терапевта и неонатолога.

Таблица 14 – Показатели крови в послеродовом периоде пациентки О.

Показатель	1-е сутки после родов	3-е сутки после родов	5-е сутки после родов
ЩФ, Ед/л	1119,2	831,2	596,2
АЛТ, Ед/л	97,3	64,4	48,4
АСТ, Ед/л	68,2	48,3	46,2
Гемоглобин, г/л	98	109	110
Протромбиновый индекс, %	112	114	105
Общий белок, г/л	52,4	58,9	62,1

Заключительный диагноз: Роды I преждевременные, самопроизвольные, в головном предлежании. ЭКО. Холестатический гепатоз беременных средней степени тяжести. Хронический пиелонефрит, фаза ремиссии. ХБП 1 ст.

В представленном клиническом случае у беременной с ЭКО на фоне характерной для ХГБ клинической картины отмечалось значительное повышение уровня ЩФ (в 14,6 раз от верхней границы нормы). Прием гормональных препаратов до и во время беременности и наличие хронического пиелонефрита выступали в качестве факторов риска развития ХГБ. Учитывая развитие клинических симптомов холестаза спустя 25 недель после отмены утрожестана, исключает лекарственное поражение печени у пациентки. Уменьшение ЩФ более, чем в 3 раза после родоразрешения подтверждало установленный диагноз.

В качестве безопасного для беременной женщины и ее будущего ребенка инструментального метода визуализации органов гепатобилиарной системы применялось ультразвуковое исследование. Полученные результаты размеров печени и диаметра воротной вены представлены в таблице 15.

По итогам УЗИ печени и желчного пузыря все определяемые параметры оказались достоверно выше в группе беременных с ХПП. Косой вертикальный размер правой доли печени (КВР) на 15,3 мм больше в основной группе. В процессе оценки структурных характеристик печени и желчного пузыря было выявлено, что неоднородная структура печени отмечалась у 51 (35,4%) пациентки с ХПП и у 4 (6,0%) без него ($p < 0,001$), наличие конкрементов в желчном пузыре — у 16 (11,1%) женщин основной группы и в одном (1,5%) случае в контрольной ($p = 0,017$). Несколько чаще при наличии ХПП выявлялись структурные перетяжки в желчном пузыре – в 21 (14,6%) случае, чем в группе контроля – в 4 (6,0%, $p < 0,072$) случаях.

Таблица 15 – Ультразвуковая диагностика печени беременных женщин ($M \pm \sigma$)

Показатели	С ХПП n = 144	Без ХПП n = 67	p
Правая доля печени, мм	118,6±11,2	108,6±18,1	< 0,001
Левая доля печени, мм	65,6±13,0	54,2±9,9	< 0,001
КВР, мм	148,1±11,5	132,8±15,3	< 0,001
Диаметр воротной вены, мм	10,0±7,5	8,1±1,3	< 0,001

Резюмируя результаты исследования взаимосвязи клинических проявлений ХПП у беременных женщин с лабораторно-диагностическими показателям можно сделать следующие выводы:

- Ведущими клиническим симптомами ХПП наряду с кожным зудом являются изжога и тошнота во время беременности.
- Основные лабораторные маркеры ХПП – повышенный уровень ЩФ и АЛТ, причем выявлена особенность в большей степени повышения АЛТ.
- При ультразвуковом исследовании у беременных с ХПП отмечалась неоднородность структуры печени и увеличение всех ее размеров, особенно КВР, по сравнению с женщинами, чья беременность протекает физиологически.

3.4 Изменения клинических и лабораторных показателей при различной степени тяжести холестатического поражения печени у беременных женщин

Среди обследованных женщин основной группы преобладали пациентки с лёгкой степенью тяжести ХПП – 96 (66,7%). Реже развивалось холестатическое поражение печени средней степени – 47 пациенток (32,6%). Тяжелая степень болезни выявлена в одном случае (0,7%). Основные жалобы, предъявляемые пациентками, и объективные симптомы в зависимости от тяжести ХПП представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Жалобы и симптомы у пациентов с различной степенью тяжести ХПП

Группы	Контрольная группа, n=67		ХПП лёгкой степени, n=96		ХПП средней степени, n=47		ХПП тяжелой степени, n=1	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Зуд кожи	2	3,0	72	75,0*	47	100*	1	100
Изжога	21	21,9*	79	82,3*	38	80,9	0	0
Тошнота	5	5,2	17	17,7*	24	51,1*	1	100
Рвота	2	2,1	4	4,2*	7	14,9*	1	100
Желтуха	0	0	3	3,1	5	10,6	1	100
Расчёсы на коже	2	2,1	16	16,7*	33	70,2*	1	100
Всего	67		96		47		1	

Примечание: * - достоверность различий ($p<0,05$) между соседними группами

Зуд кожи и изжога с высокой достоверностью ($p<0,001$) чаще возникали при ХПП по сравнению с пациентками из контрольной группы. Также у них чаще выявлялись расчёсы на коже ($p=0,006$). У пациенток со средней степенью тяжести

ХПП по сравнению с лёгкой степенью существенно возростала встречаемость зуда кожи ($p<0,001$), тошноты ($p<0,001$), рвоты ($p=0,024$) и расчёсов на коже ($p<0,001$). У одной пациентки с тяжёлой степенью тяжести холестатического поражения печени проявлялись все жалобы и признаки кроме изжоги.

Структура экстрагенитальных заболеваний у беременных женщин основной группы, в зависимости от степени тяжести ХПП, представлена в таблице 17.

Таблица 17 – Структура экстрагенитальных заболеваний в зависимости от степени тяжести ХПП

Группы	Контрольная группа, n=67		ХПП лёгкой степени, n=96		ХПП средней степени, n=47		ХПП тяжелой степени, n=1	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Хронический вирусный гепатит (В,С)	2	2,9	11	11,5	7	14,6	0	0
ЖКБ	1	1,5	12	12,5	8	17,0	1	100
Болезнь Жильбера	0	0	1	1,0	2	4,2	0	0
Дисфункция желчного пузыря	1	1,5	2	2,1*	6	12,5*	0	0
Хронический холецистит	3	4,5	11	11,5*	12	25,5*	1	100
Артериальная гипертензия	14	20,9	26	27,1	16	33,3	0	0
Гиперкоагуляционная коагулопатия	1	1,5	8	8,3	1	2,1	0	0
Болезни почек	5	7,5	12	12,5	10	21,3	1	100
Анемия	11	16,4	22	22,9	12	25	0	0
Всего	67		96		47		1	

Примечание: * - достоверность различий ($p<0,05$) между соседними группами

Как видно из таблицы, у пациенток со средней степенью тяжести холестатического поражения печени, достоверно чаще встречается патология

желчного пузыря: дисфункция желчного пузыря – 6 человек (12,5%) и хронический холецистит – 12 (25,5%) по сравнению с беременными, страдающими легкой степенью ХПП – 2 (2,1%) и 11 женщин (11,5%) соответственно.

Несмотря на то, что анемия диагностирована в большем числе случаев при ХПП лёгкой и средней тяжести, соответственно, 22 (22,9%) и 12 (25,5%), достоверных различий с контролем (11 пациенток, 16,4%) не выявлено.

Как видно из рисунка 6, наличие вирусного гепатита В или С способствовало развитию ХПП, но не определяло его степень тяжести. Однако, у пациенток со средней степенью тяжести ХПП гепатит В встречался значительно чаще, чем гепатит С.

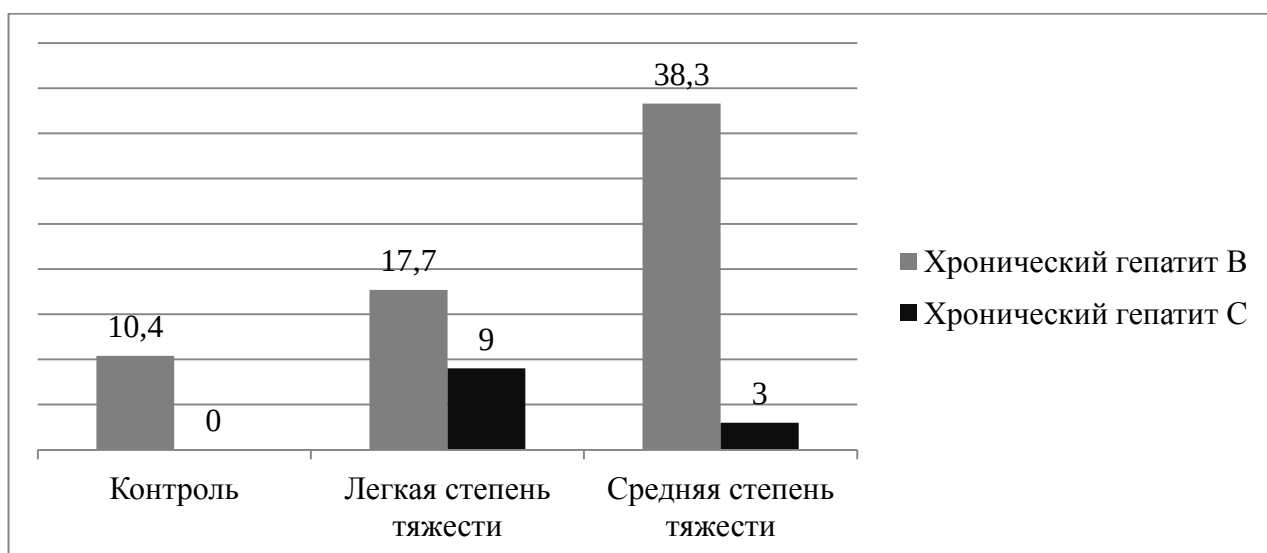


Рисунок 6 – Распределение больных с хроническими вирусными гепатитами В и С в зависимости от степени тяжести ХПП

Показатели активности ферментов сыворотки крови в зависимости от степени тяжести ХПП представлены на рисунке 7. Отмечена достоверность различий между соседними группами. Данные свидетельствуют, что даже при лёгкой степени ХПП активность ферментов закономерно возрастает по сравнению с уровнем в контрольной группе. У пациенток со средней степенью тяжести ХПП также отмечалось значительное повышение гиперферментемии. Достоверного нарастания не было только по гаммаглутамилтранспептидазе.

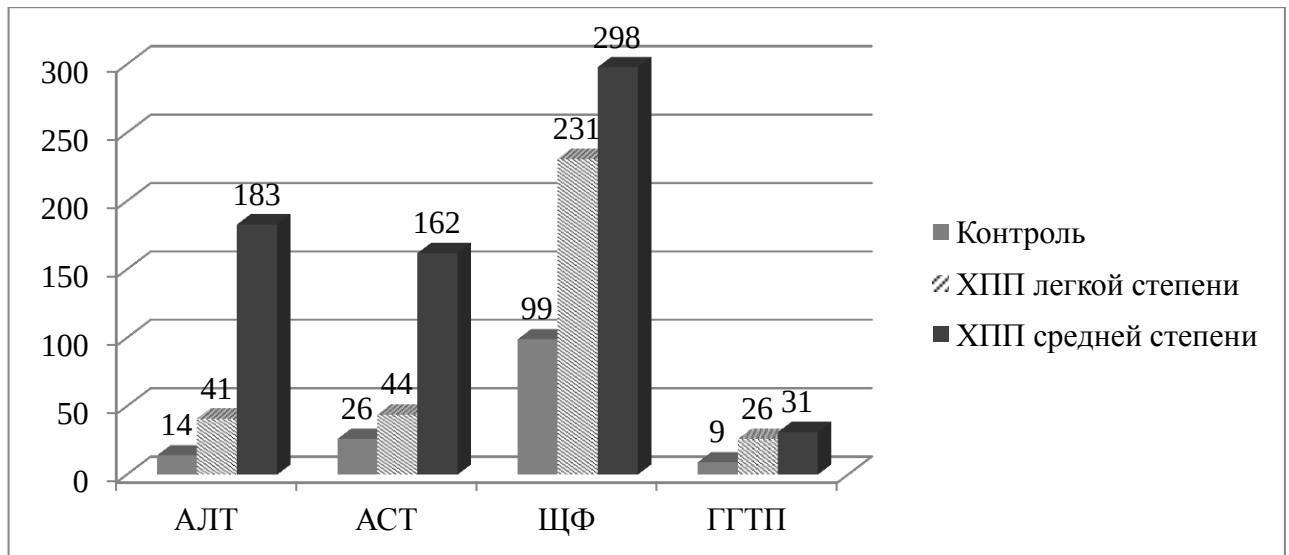


Рисунок 7 – Содержание ферментов сыворотки крови (Ед/л) у больных с различной степенью тяжести ХПП ($p < 0,001$ по сравнению с контролем)

Известно, что для холестаза характерно повышение общего холестерина сыворотки крови. У беременных женщин также часто отмечается повышение этого показателя. В контрольной группе содержание холестерина составило $5,8 \pm 1,9$ ммоль/л. При этом только у 34% беременных отмечался нормальный уровень общего холестерина, составляющий менее 5,0 ммоль/л. У пациенток с ХПП, даже при лёгкой степени тяжести данный показатель достоверно возрастал – $7,6 \pm 1,9$ ммоль/л ($p < 0,001$). При средней степени тяжести ХПП этот показатель продолжал нарастать незначительно – $7,9 \pm 1,7$ ммоль/л.

Таким образом, при возрастании степени тяжести ХПП отмечаются повышение частоты жалоб и клинических проявлений у беременных женщин, нарастание степени цитолиза.

3.5 Анализ диагностической значимости взаимосвязи клинических проявлений холестатического поражения печени у беременных женщин с лабораторно-диагностическими показателями

Для определения диагностической значимости критериев ХПП с целью использования их в практической деятельности врача был выполнен многомерный корреляционный анализ. В результате его проведения, выявлены

связи ХПП с некоторыми клиническими и лабораторными показателями, представленные в таблице 18.

Таблица 18 – Взаимосвязь клинических и лабораторных показателей с холестатическим поражением печени у беременных

Показатель	Коэффициент корреляции R^*
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	0,759
Выраженность кожного зуда	0,694
Аланинаминотрансфераза (АЛТ)	0,568
Аспартатаминотрансфераза (АСТ)	0,530
Холестерин	0,492
Желчные кислоты (ЖК)	0,489
Изжога	0,488
Гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП)	0,425
Расчёсы на теле	0,343
Тошнота	0,243

Примечание: * - во всех случаях $p < 0,001$.

Наиболее выраженная корреляционная связь ХПП отмечена с уровнем ЩФ ($r = 0,759$), наличием кожного зуда ($r = 0,694$), АЛТ ($r = 0,568$), изжогой ($r = 0,488$), АСТ ($r = 0,530$), холестерином ($r = 0,492$). С показателями белкового обмена печени и нарушениями гемостаза не было выявлено корреляции.

Корреляционная связь с наличием у беременной тошноты оказалась очень слабой, с расчесами на теле – слабой, поэтому данные показатели не были включены в дискриминантный анализ. Пошаговый анализ показал отсутствие повышения диагностической значимости модели при использовании ГГТП, ЖК и АСТ. По этой причине они были удалены из модели.

Оценка групповых статистик представлена в таблице 19.

Из 211 наблюдений валидными оказались данные 165 пациенток (78,2%). Программа автоматически исключила данные 46 человек (21,8%), т.к. была пропущена, по крайней мере, одна дискриминантная переменная.

Таблица 19 – Групповые статистики

ХПП /показатель		Среднее	Стандартное отклонение	Количество валидных (искл. целиком)	
				Невзвешенные	Взвешенные
1	2	3	4	5	6
0	Зуд	0,060	0,3136	50	50
	Изжога	0,300	0,4629	50	50
	АЛТ	14,673	6,5721	50	50
	ЩФ	99,114	26,6282	50	50
	Холестерин	5,847	1,9454	50	50
1	Зуд	1,330	0,7342	115	115
	Изжога	0,800	0,4018	115	115
	АЛТ	96,887	108,5973	115	115
	ЩФ	253,907	105,2074	115	115
	Холестерин	7,675	1,6630	115	115
Итого	Зуд	0,945	0,8643	165	165
	Изжога	0,648	0,4789	165	165
	АЛТ	71,974	98,2191	165	165
	ЩФ	207,000	114,0059	165	165
	Холестерин	7,121	1,9400	165	165

Проведен тест оценки значимости различия между собой переменных в группе пациенток с ХПП и в группе контроля. Оценивалась тестовая величина Лямбда Уилкса и применялся простой дисперсионный анализ. Для всех переменных получено значимое различие между группами (таблица 20).

Рассчитана корреляционная матрица между всеми переменными, в которой представлены коэффициенты, усредненные для обеих групп (таблица 21).

Рассчитанные коэффициенты дискриминантной функции представлены в таблице 22. Корреляционный коэффициент между рассчитанными значениями дискриминантной функции и показателя принадлежности к группе отражает насколько удачно это разделение.

Таблица 20 – Критерий равенства групповых средних

Показатель	Лямбда Уилкса	F	Степени свободы 1	Степени свободы 2	P
Зуд	0,541	138,357	1	163	<0,001
Изжога	0,768	49,138	1	163	<0,001
АЛТ	0,851	28,512	1	163	<0,001
ЩФ	0,608	104,974	1	163	<0,001
Холестерин	0,811	37,938	1	163	<0,001

Таблица 21 – Объединенные внутригрупповые матрицы

Корреляция	Зуд	Изжога	АЛТ	ЩФ	Холестерин
Зуд	1,000	-0,030	0,357	0,234	0,161
Изжога	-0,030	1,000	-0,016	-0,059	-0,020
АЛТ	0,357	-0,016	1,000	0,074	0,049
ЩФ	0,234	-0,059	0,074	1,000	0,047
Холестерин	0,161	-0,020	0,049	0,047	1,000

Таблица 22 – Канонические дискриминантные функции

Функция	Собственное значение	% объясненной дисперсии	Кумулятивный %	Каноническая корреляция
1	1,714*	100,0	100,0	0,795

Примечание: * - в анализе использовались первые 1 канонические дискриминантные функции.

Полученный коэффициент 0,795 свидетельствует о высокой корреляции.

Тест Лямбда отражает значимость различий средних значений дискриминантной функции в обеих группах. Полученное значение $p < 0,001$ говорит об очень значимых различиях между группами (таблица 23).

В результате сложного автоматического расчета были вычислены коэффициенты канонической дискриминантной функции, а также –

математически рассчитанная константа, равная -3,811. Константа введена для упрощения трактовки результата прогностического коэффициента, чтобы полярные значения риска оценивались положительным или отрицательным знаком рассчитанного показателя. В соответствии с полученными коэффициентами, дискриминантная функция (D) описывается формулой:

$$D = -3,811 + 0,826 \times \text{степень зуда} + 1,119 \times \text{наличие изжоги} + 0,001 \times \text{величина АЛТ} + 0,006 \times \text{величина ЩФ} + 0,151 \times \text{величина холестерина}.$$

Таблица 23 – Лямбда Уилкса

Проверка функции	Лямбда Уилкса	Хи-квадрат	Степени свободы	Значимость
1	0,369	160,220	5	<0,001

Ненормированные канонические дискриминантные функции вычислены в центроидах групп (таблица 24, рисунок 8).

Таблица 24 – Функции в центроидах групп

Группа	n	Функция	Стандартное отклонение
Контроль	50	-1,973	0,693
ХГБ	115	0,858	1,106

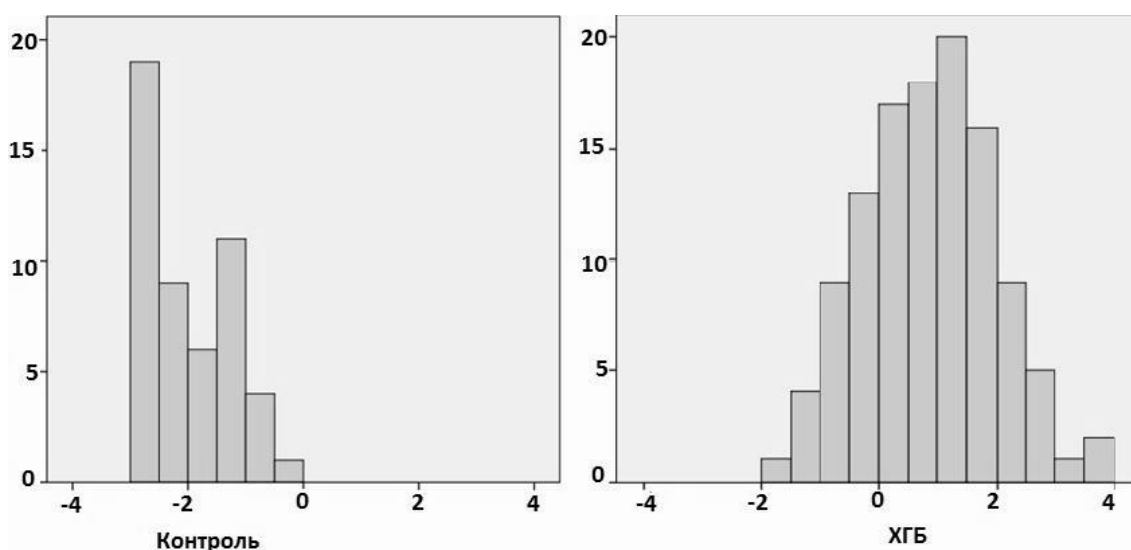


Рисунок 8 – Графики канонической дискриминантной функции в группах

Беременная относится к группе пациенток с ХПП при показателе дискриминантной функции около 0,858. При положительном значении прогностического коэффициента (0 и более) у беременной женщины с заданной вероятностью 95% имеется холестатическое поражение печени. При отрицательном значении – у пациентки нет данной патологии. Вычисленная последовательность представляет собой алгоритм действий для установления диагноза и своевременной профилактики развития осложнений гестации.

Итоги классификации по данным дискриминантного анализа представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Результаты классификации

Группа		Предсказанная принадлежность к группе		Итого
		Контроль	ХПП	
Частота	Контроль	49	1	50
	ХПП	13	102	115
%	Контроль	98,0	2,0	100
	ХПП	11,3	88,7	100

Результаты свидетельствуют, что 91,5% исходных сгруппированных наблюдений классифицировано правильно.

Чувствительность методики или вероятность положительного результата теста при наличии болезни составила $102/(102+13)=0,887$ или 88,7%.

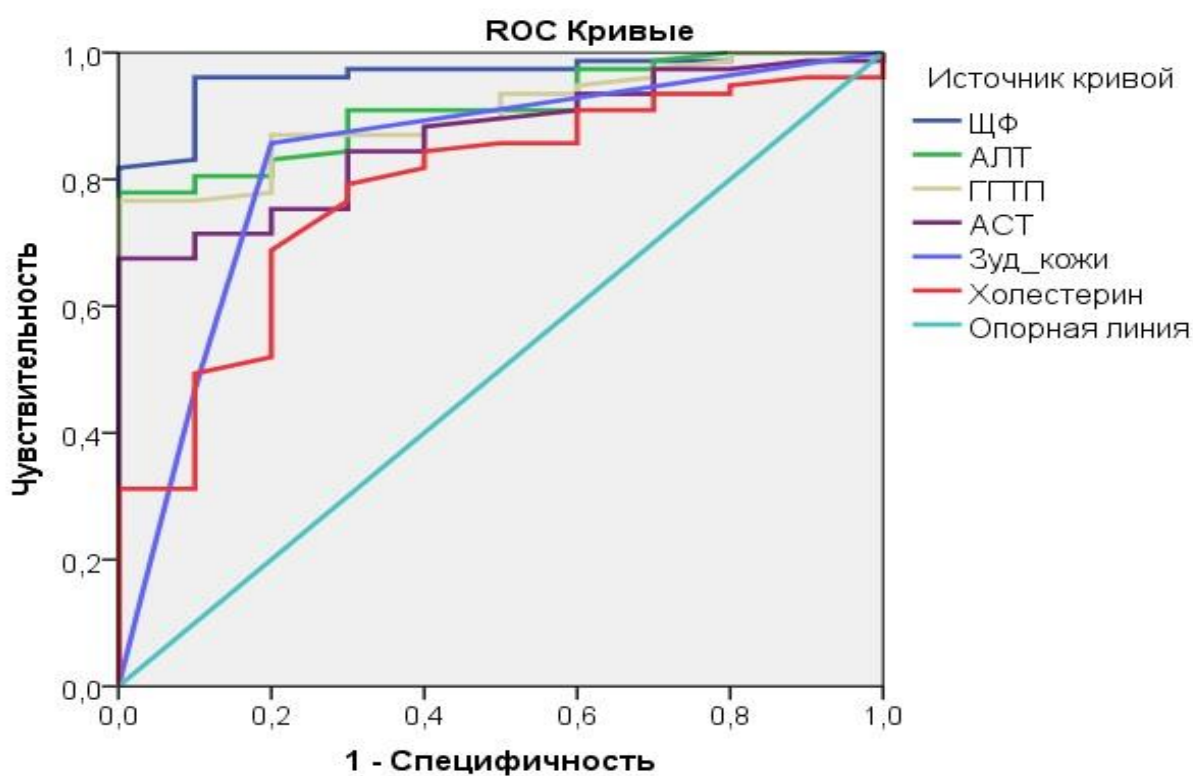
Специфичность методики или вероятность отрицательного результата теста в отсутствие болезни была: $49/(49+1)=0,98$ или 98,0%.

С целью проверки информативности разработанной методики, были проанализированы показатели 20 случайно отобранных беременных женщин, из которых 12 человек с ХПП и 8 – без признаков данного заболевания. Проверка модели показала совпадение в 19 случаях из 20, что составило 95%. Выявлен один случай гиподиагностики ХПП, дискриминантная функция при котором составила -1,37.

Таблица 26 – Площадь под кривой ROC-анализа модели

Переменные результата проверки	Область	Стандарт- ная ошибка*	Асимпто- тическая значимость**	Асимптотический 95% доверительный интервал	
				Нижняя граница	Верхняя граница
ЩФ	0,964	0,021	0,000	0,923	1,000
АЛТ	0,912	0,034	0,000	0,846	0,978
ГГТП	0,904	0,035	0,000	0,835	0,973
АСТ	0,866	0,044	0,000	0,779	0,953
Зуд кожи	0,832	0,075	0,001	0,685	0,980
Холестерин	0,782	0,071	0,004	0,642	0,922

Примечания: * - в соответствии с непараметрическим предположением, ** - нулевая гипотеза = действительная площадь = 0,5.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 9 – ROC-анализ модели холестаза

Результаты ROC-анализа, представленные в таблице 26 и на рисунке 9, показали, что наиболее специфичными тестами для выявления холестатического поражения печени у беременных являются лабораторные анализы. Из них

высокое качество диагностической модели определяют щелочная фосфатаза, АЛТ и ГГТП. АСТ является очень хорошим диагностическим показателем процесса, как и зуд кожи - единственный клинический показатель, попавший в модель.

Холестерин является хорошим диагностическим тестом холестатического поражения печени у беременных. AUC для этого показателя составил 0,782.

Результаты исследования указывают на специфику холестатического поражения печени у беременных, выражающуюся в несколько меньших значениях ГГТП и холестерина и более высоких уровнях АЛТ, по сравнению с холестазом при хронических поражениях печени.

Для удобства использования в практической медицине полученной методики диагностики ХПП, была разработана программа для ЭВМ, которая осуществляет автоматизированный расчет диагностического коэффициента.

- Разработанная диагностическая методика ХПП обладает высокой чувствительностью, специфичностью и диагностической эффективностью. Это определяет целесообразность ее применения для скрининга в клинической практике. А программа для ЭВМ упрощает ее использование.

3.6 Оценка взаимосвязи перинатальных исходов у женщин, страдающих холестатическим поражением печени во время беременности с экстрагенитальной патологией и лабораторно-диагностическими тестами

Для более детального изучения осложнений гестации при ХПП и возможной патологии развития со стороны плода, в основной группе было выделено 4 подгруппы. Структура перинатальных исходов у беременных основной и контрольной групп представлена в таблице 27.

У 64 (44,4%) женщин основной группы выявлены осложнения беременности: преждевременные роды – 45 случаев (31,3%), послеродовые кровотечения – 36 (25%). В группе контроля осложнения наблюдались у 22 беременных (32,8%), что было статистически недостоверным по сравнению с основной группой ($p > 0,05$).

Таблица 27 - Структура перинатальных исходов у беременных женщин

Показатели	Контроль n = 67	ХПП n = 144	P
Осложнения, n (%)	22 (32,8)	64 (44,4)	н/д
Преждевременные роды, n (%)	20 (29,9)	45 (31,3)	н/д
Кровотечения, n (%)	7 (10,4)	36 (25)	< 0,05
Патология плода, n (%)	13 (19,4)	63 (43,8)	< 0,05
Гипотрофия, n (%)	10 (14,9)	28 (19,4)	н/д
Внутриутробная гипоксия, n (%)	2 (3)	23 (16)	< 0,001
Патология ЦНС, n (%)	0	4 (2,8)	н/д
Патология сердца, n (%)	0	3 (2,1)	н/д
Патология мочеполовой системы, n (%)	1 (1,5)	0	н/д
Аntenатальная гибель плода, n (%)	0	3 (2,1)	н/д
Респираторный дистресс синдром, n (%)	0	2 (1,4)	н/д

Примечание: н/д – недостоверно.

Однако, в структуре осложнений количество женщин с послеродовым кровотечением (36 человек – 25%) в группе с ХПП оказалось достоверно выше, чем в контрольной (7 человек – 10,4%) ($p < 0,05$).

Таким образом, развитие преждевременной родовой деятельности не является прямым следствием ХПП, однако встречается чаще у женщин с данной патологией. Риск послеродового кровотечения имел место большей частью у беременных с холестазом – в 2,86 раза.

На рисунке 10 видно, что частота развития послеродового кровотечения возрастала у пациенток с лёгкой степенью ХПП, достигая достоверных различий ($p < 0,001$) с контролем у больных с ХПП средней тяжести. При этом не было достоверных различий между группами по основным гемостазиологическим показателям (фибриноген, АЧТВ, протромбиновый индекс).

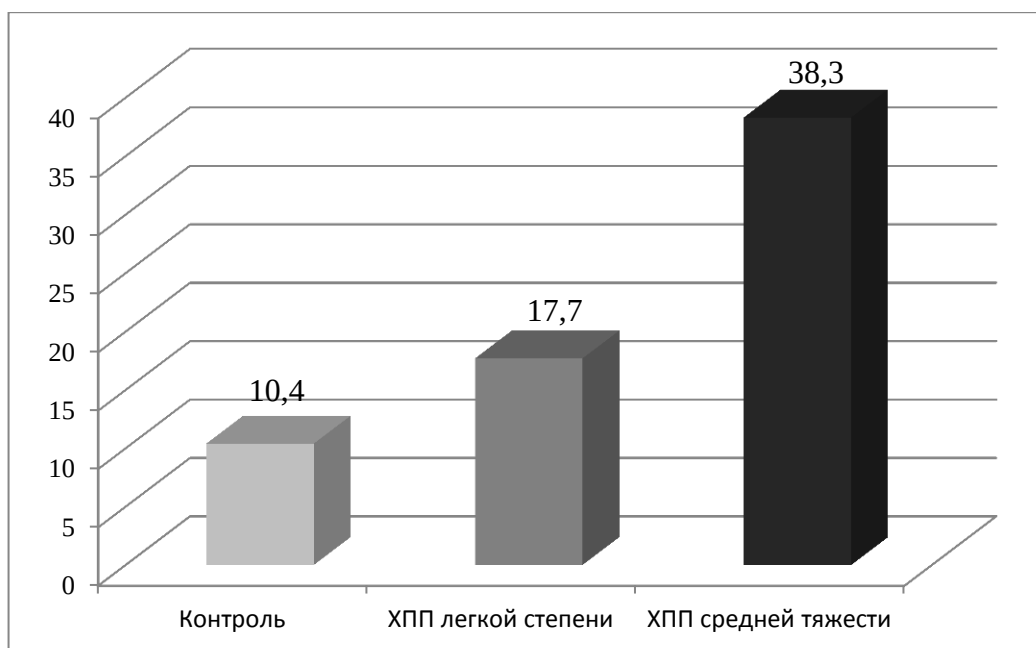


Рисунок – 10 Частота развития послеродового кровотечения в зависимости от степени тяжести ХПП, %

У 63 (43,8%) женщин основной группы дети родились с патологией, в группе контроля данный показатель составил 19,4% (13 человек), это различие оказалось достоверно значимым ($p < 0,05$). Наиболее часто встречалась гипотрофия (несоответствие размеров плода сроку беременности) – у 19,4% женщин с ХПП и 14,9% у женщин без данной патологии, однако различие было статистически не достоверным. На втором месте регистрировалась внутриутробная гипоксия плода, причем в основной группе она встречалась в 6,18 раз чаще, чем в контрольной и составила 16% и 3% соответственно ($p < 0,001$). В группе с ХПП была выявлена патология центральной нервной системы (ЦНС), сердца и респираторный дистресс-синдром новорожденных, чего не наблюдалось в контрольной группе. Кроме того, только в группе женщин с ХПП была диагностирована антенатальная гибель плода, которая составила 2,1%.

Учитывая наличие в основной группе такого серьезного осложнения, как антенатальная гибель плода была выделена подгруппа пациенток для более детального изучения проблемы (таблица 28).

Как видно из таблицы беременные женщины с антенатальной гибелью плода оказались несколько моложе остальных участниц исследования, средний

возраст их составил $25,7 \pm 5,0$ лет ($p < 0,05$). В обеих подгруппах основной группы чаще имели место выкидыши в анамнезе ($p = 0,019$).

Таблица 28 – Анамнестическая характеристика беременных женщин

Показатель	Контроль n=67	ХПП без гибели плода, n=141	ХПП с гибелью плода, n=3
Возраст, годы	$30,6 \pm 5,3$	$29,7 \pm 6,1$	$25,7 \pm 5,0^*, \times$
Резус-фактор «-», n (%)	11 (16,4)	19 (13,5)	1 (33,3)
Прием гормонов, n (%)	10 (14,9)	27 (18,8)	0
Прием железа, n (%)	12 (17,9)	34 (23,6)	0
Прием курантила, n (%)	6 (8,9)	21 (14,9)	1 (33,3)
Прием допегита, n (%)	13 (19,4)	30 (21,3)	2 (66,7)
Отягощенный акушерский анамнез, n (%)	30 (44,8)	72 (51,1)	1 (33,3)
Бесплодие, n (%)	9 (13,4)	23 (15,9)	0
Аборты, n (%)	15 (22,4)	30 (20,8)	0
Выкидыши, n (%)	5 (7,5)	19 (13,5)*	1 (33,3)*

Примечания: Различия с контрольной группой: * - $p < 0,05$. Различия с группой ХГБ без гибели плода: $\times$ - $p < 0,05$.

Пациентки из подгруппы с антенатальной гибелью плода достоверно чаще страдали артериальной гипертензией, существовавшей до беременности по сравнению с остальными пациентками основной группы. Случаи хронического вирусного гепатита отсутствовали в контрольной группе, выявлялись только при развитии ХПП ($p = 0,026$) (таблица 29).

Клиническая картина проявлений ХПП не имела отличий в подгруппах беременных женщин основной группы и характеризовалась зудом кожи, как в области живота, так и по всему телу, а также изжогой. Исключение составило время зуда. У пациенток с ХПП и антенатальной гибелью плода кожный зуд беспокоил постоянно, в отличие от пациенток 2-й подгруппы, у которых зуд был преимущественно в ночное время ($p < 0,05$) (таблица 30).

Таблица 29 – Структура экстрагенитальной патологии у беременных женщин с ХПП и гибелью плода

Показатель	Контроль n=67	ХПП без гибели плода, n=141	ХПП с гибелью плода, n=3
Хронический вирусный гепатит (В, С), n (%)	2 (2,9)	18 (12,5)*	0*
ЖКБ, n (%)	1 (1,5)	21 (14,6)**	0*
Дисфункция желчного пузыря, n (%)	0	8 (5,6)*	0
Хронический холецистит, n (%)	3 (4,5)	24 (16,7)*	0
Гестационная АГ, n (%)	8 (11,9)	35 (24,8)*	1 (33,3)
Болезни почек, n (%)	5 (7,5)	22 (15,6)*	1 (33,3)
АГ, n (%)	7 (10,4)	6 (4,3)	1 (33,3)*

Примечания: Различия с контрольной группой: *- $p<0,05$, ** $p<0,01$. Различия с группой ХПП без гибели плода: *- $p<0,05$.

Анализируя лабораторно-диагностические показатели было выявлено, что группа пациенток с антенатальной гибелью плода существенно отличалась от контрольной группы по наличию гиперферментемии, как во время беременности (АЛТ – $p<0,001$, АСТ – $p=0,001$, ЩФ – $p=0,001$, ГГТП – $p<0,001$), так и в период выполнения контрольных исследований после родов (АЛТ – $p=0,002$, АСТ – $p=0,033$, ЩФ – $p=0,006$).

Таблица 30 – Клиническая картина у беременных женщин с ХПП

Показатель	Контроль n=67	ХПП без гибели плода, n=141	ХПП с гибелью плода, n=3
Зуд кожи, n (%)	2 (3,0)	117 (83,0) **	3 (100) **
Изжога, n (%)	21 (31,3)	114 (80,9) *	3 (100) **
Желтуха, n (%)	0	9 (6,2)*	0
Расчесы, n (%)	2 (3,0)	48 (34,0)**	2 (66,7)

Примечания: Различия с контрольной группой: *- $p<0,05$, ** $p<0,001$. Различия с группой ХГБ без гибели плода: *- $p<0,05$.

Более выраженным оказался синдром цитолиза, характеризующийся повышением АЛТ и АСТ в отличие от синдрома холестаза у пациенток с антенатальной гибелью плода. Уровень ЩФ был достоверно ниже в подгруппе с антенатальной гибелью ($p<0,05$) (таблица 31).

Таблица 31 – Лабораторные показатели у беременных женщин во время беременности и после родоразрешения, ($M\pm\sigma$)

Показатель		Контроль n=67	ХПП без гибели плода, n=141	ХПП с гибелью плода, n=3
Билирубин, мкмоль/л	До родов	7,9±3,4	15,2±9,6***	13,2±11,0
	После родов	8,4±2,5	12,7±6,0 ***	8,8±2,8
АЛТ, Ед/л	До родов	14,3±6,2	89,9±106,5 ***	109,3±44,6 ***
	После родов	14,5±6,6	52,9±48,4 ***	64,1±35,9 **
АСТ, Ед/л	До родов	25,9±28,5	83,9±111,7 ***	80,7±36,9 **
	После родов	24,8±8,2	48,7±36,0 ***	50,5±18,4 *
ГГТП, Е/л	До родов	8,8±3,5	27,8±19,8 ***	29,8±0,0***
	После родов	7,6±3,0	25,9±16,3 ***	-
ЩФ, Е/л	До родов	98,8±26,6	254,0±106,8 ***	216,6±109,5 **, *
	После родов	85,2±20,4	184,5±75,5**	147,5±48,9 **, *
ХС, ммоль/л	До родов	5,8±1,9	7,7±1,7 ***	7,9±0,7
	После родов	5,3±1,4	7,1±4,6	6,6±1,1
ЖК, мкмоль/л	До родов	4,8±1,3	18,1±1,2	19,1±0,9
	После родов	4,2±1,1	15,3±3,6	15,8±1,1
НСV, п		0,0±0,0	0,09±0,28 *	0,0
Белок в моче, мг		0,3±0,5	0,2±0,3	0,1±0,0
Лейкоциты в моче, количество		1,6±0,8	1,9±1,0 *	2,3±1,4

Примечания: Различия с контрольной группой: *- $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** - $p<0,001$.
Различия с группой ХПП без гибели плода: *- $p<0,05$.

Таким образом, отягощенный акушерский анамнез, в частности выкидыши и существовавшая ранее артериальная гипертензия у беременных женщин с холестатическим гепатозом могут служить факторами риска развития антенатальной гибели плода. Сохраняющаяся гиперферментемия в послеродовом периоде у женщин с ХПП требует динамического наблюдения и своевременной адекватной терапии.

Структура экстрагенитальной патологии у женщин с ХПП в зависимости от наличия или отсутствия осложнений гестации представлена в таблице 32.

Таблица 32 – Структура экстрагенитальной патологии у беременных женщин с ХПП и осложнениями

	Без осложнений n = 80	С осложнениями n = 64	P
Хронический вирусный гепатит (В, С), n (%)	8 (10)	10 (15,6)	0,268
Желчнокаменная болезнь, n (%)	11 (13,8)	10 (15,6)	0,739
Синдром Жильбера, n (%)	2 (2,5)	1 (1,6)	0,650
Дисфункция желчного пузыря, n (%)	6 (7,5)	2 (3,1)	0,176
Хронический холецистит, n (%)	11 (13,8)	13 (20,3)	0,264
Артериальная гипертензия, n (%)	21 (26,3)	21 (32,8)	0,398
Гиперкоагуляционная коагулопатия, n (%)	8 (10,0)	1 (1,6)	0,013
Болезни почек, n (%)	11 (13,8)	12 (18,8)	0,381
Анемия, n (%)	16 (20,0)	18 (28,1)	0,243
Болезни легких, n (%)	-	1 (1,6)	0,205

Как видно из таблицы, принципиальных различий между группами не было выявлено. Существующие ранее заболевания у беременных женщин с ХПП не повышают риск развития осложнений. Однако в подгруппе беременных без

осложнений достоверно чаще наблюдалась патология в системе гемостаза – гиперкоагуляционная коагулопатия.

Данные взаимосвязи лабораторно-инструментального обследования и наличия осложнений у беременных основной группы представлены в таблице 33.

Таблица 33 – Биохимические показатели крови и данные УЗИ у беременных женщин с ХПП в зависимости от наличия осложнений ($M \pm \sigma$)

	Без осложнений n = 80	С осложнениями n = 64	P
АЛТ, Ед/л	72,2±95,0	113,0±114,1	0,021
АСТ, Ед/л	69,4±77,1	101,8±140,4	0,080
ЩФ, Ед/л	251,4±102,8	255,6±112,0	0,819
Холестерин, ммоль/л	7,6±1,6	7,7±1,8	0,664
ГГТП, Ед/л	27,9±19,6	27,8±20,0	0,964
Билирубин, мкмоль/л	14,2±7,3	16,3±11,7	0,235
ЖК, мкмоль/л	16,5±3,3	17,2±2,1	0,112
Общий белок, г/л	65,0±5,0	63,2±6,5	0,061
Альбумин, г/л	37,5±9,0	32,4±5,0	0,012
Фибриноген, г/л	4,3±0,9	4,6±1,2	0,092
АЧТВ, сек	31,6±4,2	31,9±4,4	0,612
ПТИ, %	99,3±14,0	98,6±17,9	0,787
РФМК, мг%	23,7±2,7	24,4±2,7	0,273
Правая доля печени, мм	118,4±11,1	118,8±11,4	0,891
Левая доля печени, мм	67,3±13,5	63,5±12,2	0,080
КВР, мм	148,5±10,5	147,5±12,6	0,581
Диаметр воротной вены, мм	9,6±1,7	9,3±1,6	0,287
Неоднородная структура печени n (%)	29 (36,3)	22 (34,4)	0,821

В подгруппе беременных с осложнениями уровень АЛТ оказался достоверно выше, чем в подгруппе наблюдаемых без осложнений. Таким образом,

выраженность синдрома цитолиза коррелирует с возможностью развития осложнений у женщин с ХПП. Пониженный уровень альбумина в подгруппе беременных с осложнениями говорит о возможном возникновении послеродового кровотечения и преждевременных родов у пациенток с более выраженным нарушением синтетической функции печени.

В таблице 34 представлены данные о влиянии экстрагенитальных заболеваний у беременных с ХПП на возможность развития патологии у плода. Достоверно значимые различия в подгруппах были получены по наличию у беременных патологии гепатобилиарной системы и артериальной гипертензии у беременных женщин.

Таблица 34 – Структура экстрагенитальной патологии у беременных женщин с ХПП и патологией плода

	Без патологии плода, n = 81	С патологией плода, n = 63	p
Хронические вирусные гепатиты, n (%)	10 (12,3)	8(12,7)	0,936
Желчнокаменная болезнь, n (%)	7 (8,6)	14 (22,2)	0,014
Синдром Жильбера, n (%)	1 (1,2)	2 (3,2)	0,341
Дисфункция ЖВП, n (%)	2 (2,5)	6 (9,5)	0,042
Хронический холецистит, n (%)	11 (13,6)	13 (20,6)	0,231
Артериальная гипертензия, n (%)	16 (19,8)	26 (41,3)	0,050
Гиперкоагуляционная коагулопатия, n (%)	3 (3,7)	6 (9,5)	0,110
Болезни почек, n (%)	11 (13,6)	12 (19)	0,344
Анемия, n (%)	18 (22,2)	16 (25,4)	0,642
Болезни легких, n (%)	1 (1,2)	-	0,273

Такая коморбидная патология, как желчнокаменная болезнь повышала риск развития осложнений со стороны плода в 2,9 раз, а артериальная гипертензия (как существовавшая до беременности, так и вызванная беременностью) почти в 3 раза.

Таблица 35 – Биохимические показатели крови и данные УЗИ у беременных женщин с ХПП в зависимости от наличия патологии плода ($M \pm \sigma$)

	Без патологии плода, n = 81	С патологией плода, n = 63	p
АЛТ, Ед/л	79,2±101,5	104,6±109,7	0,155
АСТ, Ед/л	80,7±131,0	87,8±77,6	0,685
ЩФ, Ед\л	233,4±77,6	278,5±131,1	0,017
Холестерин, ммоль\л	7,7±1,7	7,7±1,7	0,955
ГГТП, Ед/л	25,7±16,0	30,4±23,2	0,270
Билирубин, мкмоль/л	14,6±9,4	15,8±9,7	0,488
ЖК, мкмоль/л	15,4±3,7	16,5±2,8	0,328
Общий белок, г/л	64,1±5,8	64,2±5,7	0,979
Альбумин, г/л	32,6±4,6	36,0±8,8	0,113
Фибриноген, г/л	4,5±1,1	4,4±1,0	0,753
АЧТВ, сек	32,3±4,2	31,0±4,3	0,088
ПТИ, %	98,1±14,9	100,0±17,0	0,442
РФМК, мг%	24,2±2,7	23,7±2,7	0,402
Правая доля печени, мм	117,6±9,6	119,9±12,9	0,241
Левая доля печени, мм	64,4±12,8	67,1±13,3	0,238
КВР, мм	146,5±11,6	150,1±11,1	0,06
Диаметр воротной вены, мм	9,4±1,7	9,5±1,7	0,651
Неоднородная структура печени n (%)	27 (33,3)	24 (38,1)	0,569

Данные таблицы 35 указывают на то, что возможным лабораторным маркером развития патологии плода у беременной с ХПП может быть повышенный уровень ЩФ, характеризующий выраженность холестатического

синдрома. По всем остальным исследуемым параметрам биохимического анализа крови и ультразвуковой диагностики достоверно значимых различий получено не было.

Клинический случай 2

Беременная Г., 30 лет, 26.10.17. в 19.10 часов поступила в Перинатальный центр Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина (СОКБ) с жалобами на общую слабость, тошноту, кожный зуд в течение 2 – х недель, тянущие боли в нижних отделах живота с утра 26.10.17.

Из анамнеза заболевания известно, что настоящая беременность III, индуцированная с помощью ЭКО, двойня. С 1-го дня беременности и до 16-ти недель принимала утрожестан (прогестерон). В сроки 4 и 11 недель проводилось стационарное лечение по поводу угрозы прерывания беременности. Данные обменной карты: результаты биохимического анализа крови от 16.10.17.: билирубин – 18,1 мкмоль/л, ЩФ – 326 Ед/л, АЛТ – 186 Ед/л, АСТ – 78 Ед/л, ГГТП 44 Ед/л, фибриноген – 4,6 г/л. Сопутствующие заболевания: гиперкоагуляционная коагулопатия..

При поступлении состояние средней тяжести, в сознании. На коже высыпаний, следов от расчесов нет. Аускультативно – дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений 92 в минуту. Артериальное давление 110 и 70 мм рт ст на обеих руках. Язык влажный, чистый. Живот увеличен за счет беременности, при пальпации безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Стул и диурез без особенностей. По данным осмотра акушера-гинеколога: матка возбудима при пальпации, в гипертонусе. Шейка матки центрирована, сглажена. Размеры живота соответствуют 35 – 36 неделям беременности. Пациентка доставлена в отделение интенсивной терапии.

По данным лабораторных и инструментальных методов исследования при поступлении (в скобках указаны нормальные референтные значения показателей клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ СОКБ). Общий анализ крови и общий анализ мочи в норме. Биохимический анализ крови: ЩФ – 346 Ед/л (80-120 Ед/л), АЛТ – 1225 Ед/л (0-35 Ед/л), АСТ – 648,1 Ед/л (0-35 Ед/л), общий

билирубин – 16,4 мкмоль/л (5-21 мкмоль/л), креатинин – 78,4 мкмоль/л (58-96 мкмоль/л), глюкоза – 5,13 ммоль/л (4,1-5,9 ммоль/л), общий белок – 68,1 (66-83 г/л), альбумин – 29,3 г/л (35-52 г/л) натрий – 133 ммоль/л (136-146 ммоль/л), калий – 4,0 ммоль/л (3,5-5,1 ммоль/л), хлор – 99 ммоль/л (101-109 ммоль/л), фибриноген – 3,79 г/л (1,8-3,6 г/л). Гемостазиограмма без особенностей. По УЗИ эхоструктура паренхимы печени неоднородная. Размеры: по среднеключичной линии – 105 мм, по средней линии – 57 мм, косой вертикальный размер правой доли – 145 мм. Диаметр воротной вены – 9 мм. УЗИ плодов: дихориальная диамниотическая двойня, I плод – головное предлежание, по фетометрии 32 недели 2 дня, II плод – головное предлежание, по фетометрии – 32 недели 6 дней. Кардиотокография: признаки гипоксии плодов.

Выставлен предварительный диагноз: Беременность III 33 – 34 недели. ЭКО. Дихориальная диамниотическая двойня. Угроза преждевременных родов. Холестатический гепатоз беременных тяжелой степени. Гиперкоагуляционная коагулопатия. Назначено лечение: адеметионин в дозе 800 мг в сутки внутривенно, урсодезоксихолевая кислота по 1000 мг в сутки перорально, раствор стерофундина 500 мл в сутки внутривенно, для профилактики респираторного дистресс-синдрома плодов – дексаметазон 4 мг внутримышечно каждые 12 часов 3 раза.

С 26.10.17 по 01.11.17 беременная находилась на обследовании и лечении в палате интенсивной терапии. Выполнен анализ крови на маркеры вирусных гепатитов (результаты от 28.10.17): HB_sAg – отрицательный, Anti-HBcor – отрицательный, Anti-HBe – отрицательный, Anti-HB_s – отрицательный, Anti-HBc – отрицательный. Иммунологический анализ крови от 31.10.17.: антитела к двухспиральной ДНК – 0,25 Ед/мл (до 25 Ед/мл), антинуклеарные антитела – 0,1 Ед/мл (до 25 Ед/мл), антинейтрофильные цитоплазматические антитела – 0,1 Ед/мл (до 1,0 Ед/л), антимитохондриальные антитела – 0,35 Ед/мл (до 10 Ед/мл). Таким образом, вирусный и аутоиммунный гепатит были исключены. Уровень тромбоцитов в крови не менялся, в динамике оставался в пределах нормы (192 – 270 ×10⁹/л). Гастроэнтерологом к лечению был добавлен преднизолон в дозе 90

мг/сутки внутривенно с дальнейшим снижением дозы до 30 мг/сутки на 3 дня. На фоне лечения состояние пациентки улучшилось, уменьшился кожный зуд, купирована тошнота не было, однако сохранялась общая слабость. Динамика биохимических показателей представлена на рисунке 11.

Учитывая нарастание уровней АЛТ, АСТ, ЩФ, а также – отсутствие эффекта от проводимой терапии, консилиумом врачей (в составе акушера-гинеколога, анестезиолога, терапевта, гастроэнтеролога) было принято решение об оперативном родоразрешении женщины в данном сроке беременности. 01.11.17. выполнено кесарево сечение в нижнем сегменте в условиях спинальной анестезии. Общая кровопотеря составила 740 мл = 13% объема циркулирующей крови. Послеоперационный период протекал без особенностей. Дети родились с признаками недоношенности и внутриутробной гипоксии с оценкой по шкале Апгар 6 – 7 баллов.

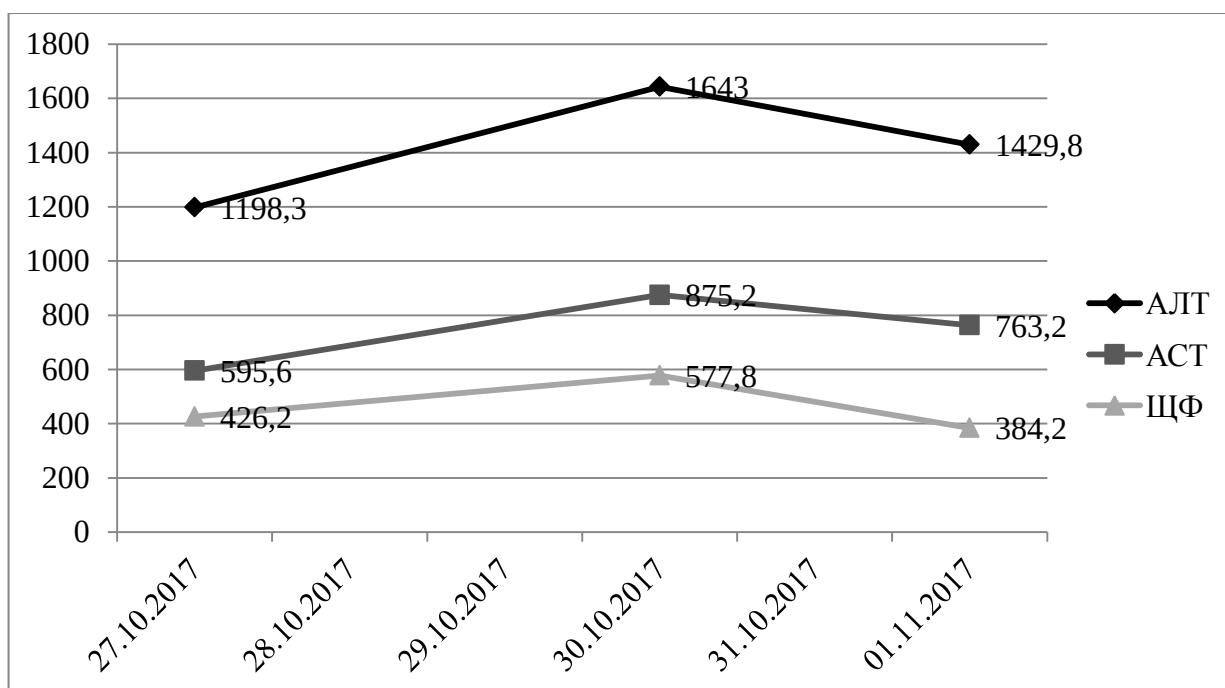


Рисунок 11 – Биохимические показатели крови в отделении интенсивной терапии беременной Г.

В послеродовом периоде в палате интенсивной терапии продолжалось внутривенное введение адеметионина в дозе 800 мг в сутки и прием УДХК по

1000 мг в сутки. Динамика трансаминаз и ЩФ в послеродовом периоде представлена в таблице 36.

Таблица 36 – Биохимические показатели крови в послеродовом периоде пациентки Г.

Показатель	1-е сутки после родов	3-е сутки после родов	7-е сутки после родов
ЩФ, Ед/л	442,4	328,2	236,4
АЛТ, Ед/л	1048,8	830,9	103,1
АСТ, Ед/л	331,9	186,0	30,2

На 3-е сутки после родов в удовлетворительном состоянии пациентка была переведена в послеродовое отделение. Выписана 11.11.17 (на 11 сутки после преждевременных оперативных родов) под наблюдение терапевта и гастроэнтеролога по месту жительства.

Представленный случай демонстрирует наличие у женщины, страдающей ХГБ, осложнений гестации в виде преждевременных родов и внутриутробной гипоксии у плодов. Прогностическими маркерами в данном случае является повышение АЛТ, ЩФ и снижение уровня альбумина. Благодаря наличию гиперкоагуляционной коагулопатии, у женщины не развилось послеродовое кровотечение и кровопотеря являлась физиологической. Снижение всех маркеров ХГБ после родов подтверждает клинический диагноз.

Подводя итог оценки взаимосвязи перинатальных исходов с экстрагенитальной патологией и лабораторно-диагностическими критериями у беременных с ХПП, можно выделить следующие особенности:

- Ведущим осложнением у беременных с ХПП является послеродовое кровотечение, преждевременные роды встречались у трети женщин, страдающих этим недугом. Прогностическими маркерами осложнений служат повышенный уровень АЛТ в сочетании со снижением показателя альбумина в крови. Наличие у беременной заболевания системы гемостаза – гиперкоагуляционной коагулопатии понижает вероятность возникновения послеродового кровотечения.

- Риск развития внутриутробной гипоксии у плода увеличивается в 6 раз при возникновении холестатического поражения печени у беременной женщины. В структуре врожденной патологии у будущего ребенка женщины с ХГБ могут встречаться аномалии развития сердца и ЦНС. Полученные данные представляют интерес для изучения данной проблемы в других регионах.
- ЖКБ, дисфункция желчного пузыря и артериальная гипертензия у беременной с холестазом почти в 3 раза повышают вероятность развития осложнений у плода. Прогностическим лабораторным критерием в данном случае служит повышенный уровень ЩФ (более чем в 3 раза от верхней границы нормы).

3.7 Анализ влияния различных схем лечения холестатического поражения печени у беременных женщин на динамику клинико-лабораторных показателей в послеродовом периоде

Для лечения ХПП в ПЦ ГБУЗ СОКБ широко используются три схемы патогенетической терапии: УДХК, адеметионин, УДХК в комбинации с адеметионином. В дополнение к основным препаратам, назначалась симптоматическая терапия, в зависимости от выраженности клинических симптомов данного заболевания. При интенсивном кожном зуде, возникающем преимущественно в ночное время, назначался антигистаминный препарат – хлоропирамин в дозировке 20 мг в сутки внутримышечно на ночь однократно. Пациенток, получающих данный препарат, было – 31 человек (21,5%). В качестве адсорбирующего препарата в ряде случаев использовался активированный уголь по 2 таблетки 3 раза в сутки – 34 человек (23,6%). 11 беременных (7,6%) с ХГБ продолжали прием фитопрепарата хофитол, который был назначен еще на догоспитальном этапе. Эфферентные методы для лечения ХПП не применялись, так как не нашли широкого распространения. Предпочтительной тактикой ведения беременных с данным заболеванием в случае выраженных отклонений от нормального течения было досрочное родоразрешение.

Выбор назначения той или иной схемы лечения зависел от степени тяжести ХПП (представлен на рисунке 12). По протоколу ведения беременных женщин с ХПП препаратом первого ряда была УДХК, при ее непереносимости использовался адеметионин.

УДХК в качестве монотерапии назначалась преимущественно при 1 (легкой) степени тяжести ХПП в средней дозировке 10 – 15 мг/кг в сутки – в 88,6% случаев. Адеметионин отдельно или в комбинации с УДХК применялся при 2 (средней) и 3 (тяжелой) степени тяжести заболевания в дозе 400 – 800 мг в сутки внутривенно, в зависимости от клинической картины и уровня трансаминаз.

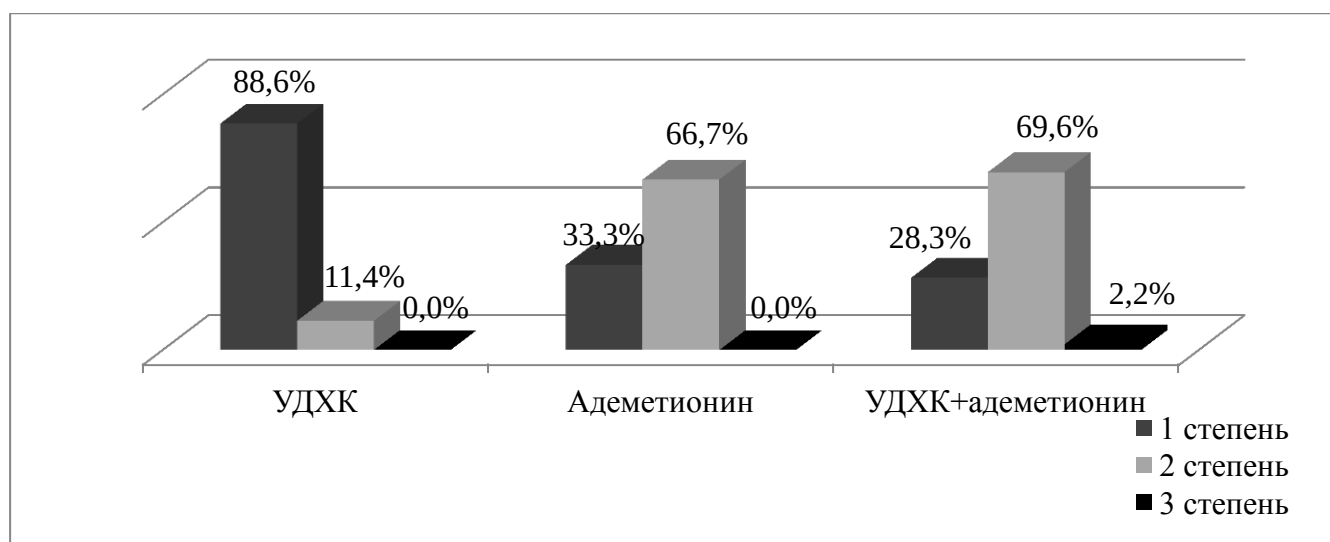


Рисунок 12 – Принцип назначения патогенетической терапии ХПП

Динамика лабораторных показателей крови у беременных с ХПП до и после лечения продемонстрирована в таблице 37.

При приеме УДХК отмечалось значительное снижение уровня ЩФ (на 23,7 % от исходного уровня), АЛТ и АСТ снижались незначительно. Применение адеметионина в качестве монотерапии улучшало динамику трансаминаз почти в 2 раза. Уровень АЛТ снижался на 44%, АСТ – на 51% от первоначальных показателей. Наиболее выраженный эффект имел место при комбинации УДХК и адеметионина. Отмечалось достоверное снижение всех маркеров: АЛТ – на 54,6%, АСТ – на 57,2% и ЩФ – на 33,4% ($p < 0,05$).

Таблица 37 – Биохимические показатели крови беременных с ХПП до и после лечения, ($M \pm \sigma$), $p < 0,05$

Лабораторные показатели		УДХК n=79	Адеметионин n=6	УДХК+адеметионин n=46
АЛТ, Е/л	До лечения	35,7 $\pm$ 30,05	121,87 $\pm$ 58,53	182,94 $\pm$ 113,89
	После лечения	33,24 $\pm$ 28,68	68,1 $\pm$ 37,43	83,63 $\pm$ 49,83
Дельта изменения, Е/л (%)		2,46 (6,9)	53,8 (44,1)	99,31 (54,3)
АСТ, Е/л	До лечения	53,11 $\pm$ 115,67	103,15 $\pm$ 63,18	135,97 $\pm$ 80,92
	После лечения	43,24 $\pm$ 35,18	50,62 $\pm$ 18,69	58,15 $\pm$ 39,62
Дельта изменения, Е/л (%)		9,87 (18,6)	52,5 (50,9)	77,8 (57,2)
ЩФ, Е/л	До лечения	248,91 $\pm$ 109,81	241,17 $\pm$ 72,49	273,84 $\pm$ 113,26
	После лечения	190,0 $\pm$ 83,20	171,55 $\pm$ 33,13	182,45 $\pm$ 72,33
Дельта изменения, Е/л (%)		58,9 (23,7)	69,6 (28,9)	91,4 (33,4)

Динамика клинических результатов применения различных схем лечения ХПП была оценена с учетом их влияния на срок родов (рисунок 13) и длительностью кожного зуда в послеродовом периоде (рисунок 14).

Из представленных данных видно, что адеметионин не оказывает влияния на срок гестации, при котором происходит родоразрешение. УДХК способствует пролонгированию беременности (в 69,6% случаев) – в большей степени, чем в комбинации с адеметионином.

Независимо от схемы лечения регресс кожного зуда отмечался во 2-е сутки после родов. Однако УДХК как в монотерапии, так и в сочетании с адеметионином у небольшого числа женщин с ХПП может приводить к прекращению зуда уже в 1-сутки после родоразрешения.

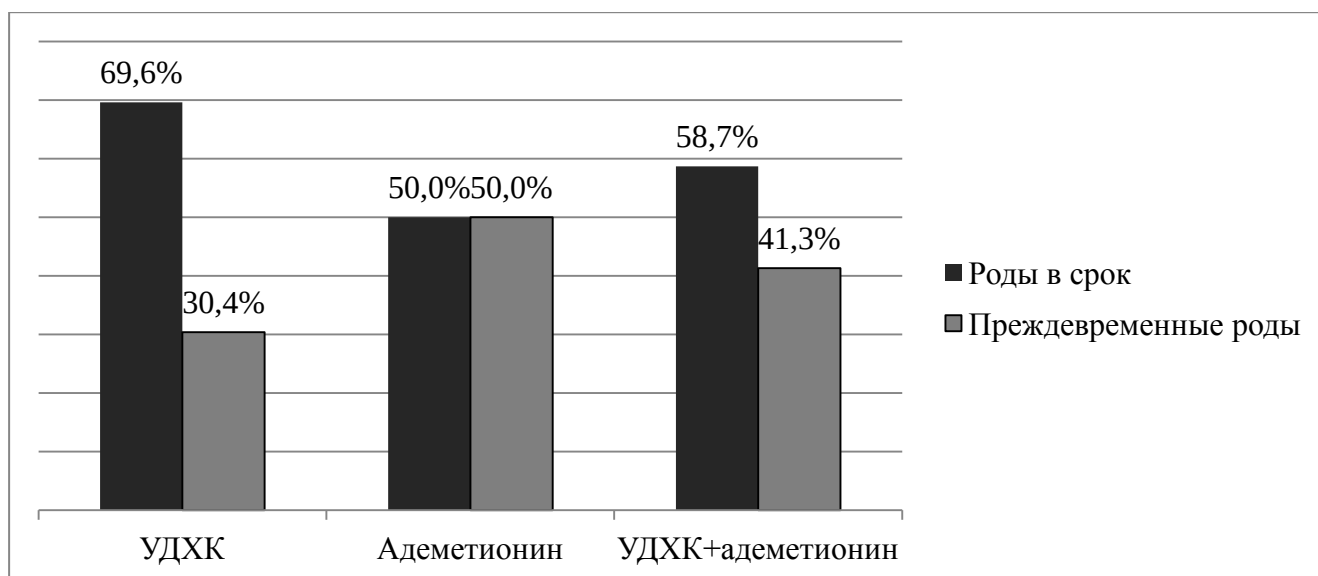


Рисунок 13 – Влияние схемы лечения ХПП на срок родов

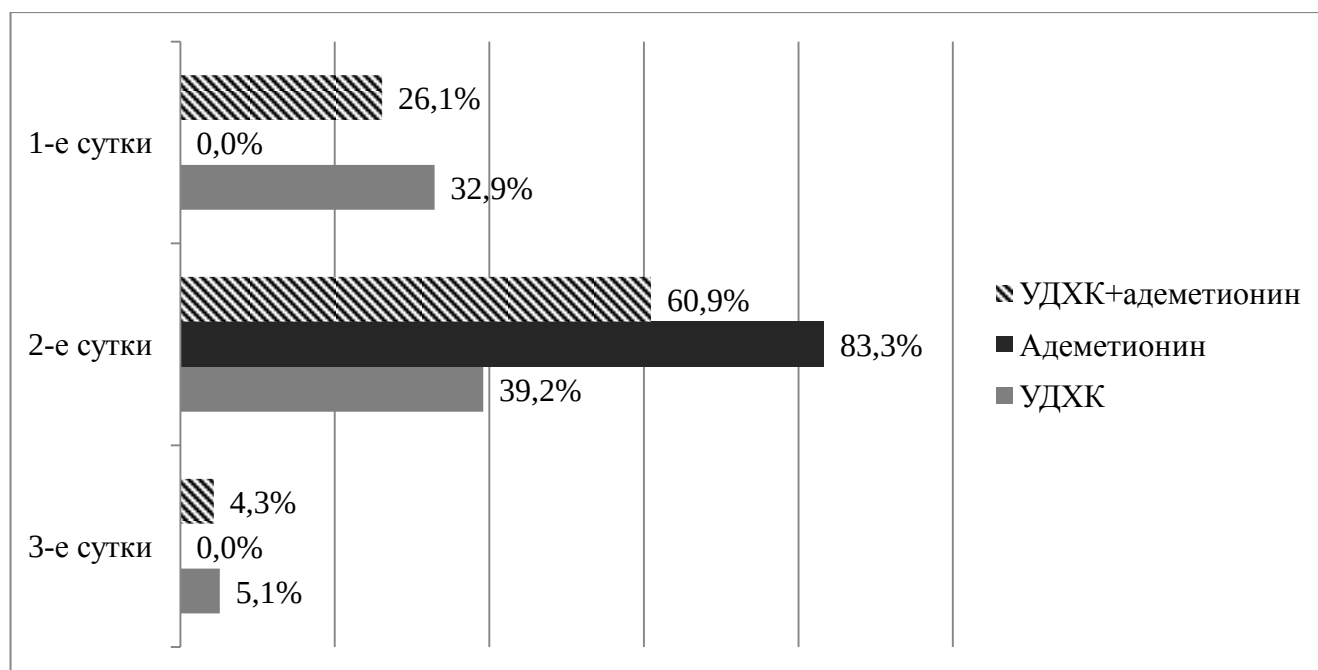


Рисунок 14 – Регресс кожного зуда

Анализ влияния всех трех схем лечения ХПП на развитие осложнений, как со стороны матери, так и со стороны плода показал, что частота кесарева сечения у женщин с данной патологией была наименьшей при приеме адеметионина в монотерапии (50%), в отличие от использования УДХК (67,1%) и комбинации этих двух препаратов (71,1%). Кроме того, на фоне применения адеметионина не отмечалось развитие антенатального дистресса у плода. При комбинации

препаратов это осложнение встречалось в 2,6% случаев, изолированно УДХК – в 6,3%.

Таким образом, применение любой схемы лечения ХПП обосновано и имеет положительные результаты. Более предпочтительным является включение в схему лечения адеметионина, обладающего выраженным дезинтоксикационным действием и профилактическим в плане развития антенатального дистресса у плода.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Распространенность ХПП на сегодняшний день доподлинно не известна. В литературе есть отдельные сообщения о частоте встречаемости ХГБ в различных уголках планеты, которую определяют географические и этнические особенности населения. В Европе данный показатель составляет от 0,4% до 3%, в странах Южной Америки – до 24% [Успенская Ю.Б., 2008; Pusi T., 2007], в России – от 1% до 2% случаев [Апресян С.В., 2015]. Официальной статистики по изучаемой нозологии на сегодняшний день нет, ввиду отсутствия включения ее в ежегодный отчет о заболеваемости населения ФГБУ «Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения» Минздрава Российской Федерации.

В результате исследования была отмечена динамика роста заболеваемости ХПП за период с 2013 по 2016 гг., с 1,1% до 1,9% случаев, несмотря на то, что полученные показатели заболеваемости и распространенности ХГБ в Самарской области были такими же, как усредненные по России. В структуре заболеваний холестатическое поражение печени у беременных заняло шестое место после гипертензивных расстройств, анемии, болезней мочевыделительной системы, болезней органов пищеварения и сахарного диабета. Частота встречаемости первых трех групп заболеваний имела тенденцию к снижению, в отличие от болезней органов пищеварения и сахарного диабета, заболеваемость которых наряду с ХПП увеличилась с 2013 по 2016 гг. Такой довольно быстрый темп роста заболеваемости свидетельствует об актуальности изучения проблемы. Необходима разработка мер по профилактике указанной патологии, а также дальнейшее изучение заболеваемости и распространенности холестатического поражения печени во время беременности, включая другие регионы нашей страны.

Единого мнения о причинах, способствующих развитию ХПП, не существует. Есть много факторов, предрасполагающих к развитию данной патологии, гормональные и генетические из которых являются ведущими

[Маев И.В., 2015; Маринкин И.О., 2016]. Генетически обусловленный механизм нарушения транспортных систем гепатоцита приводит к накоплению внутри клетки ЖК и манифестации клинических проявлений заболевания. Наличие мутаций генов ABCB4, ABCB11, ABCC2 у женщин с ХГБ подтверждает генетическую теорию развития этого заболевания [Успенская Ю.Б., 2017; Zhang Y., 2015]. Однако не у всех беременных с ХПП были определены вышеописанные мутации генов. Пусковым моментом служит повышенное количество стероидных гормонов, эстрогена и прогестерона, которые продуцируются во время беременности в избытке. Поэтому есть мнение, что ХПП может чаще встречаться у женщин с многоплодной беременностью, принимающих оральные контрацептивы до беременности и гормональные препараты во время ее, а также при индуцировании беременности с помощью ЭКО [Баранов И.И., 2011; Успенская Ю.Б., 2018].

В ходе настоящего исследования были получены данные, свидетельствующие об отсутствии взаимосвязи ХПП с конституционально-возрастными показателями, количеством родов, отягощенным акушерским анамнезом и вредными привычками. Кроме того, не зарегистрировано достоверной связи развития ХПП с приемом оральных контрацептивов и ЭКО, несмотря на то, что 2,1% женщин основной группы принимали до беременности противозачаточные препараты, а в группе контроля таких пациенток не было. Наличие ХГБ в анамнезе и у матери (по данным опроса женщин) оказались достоверным фактором риска развития данного заболевания в последующие беременности ($p < 0,001$ и $p < 0,05$). Можно сделать вывод, о том, что гормональные факторы являются предрасполагающими к возникновению ХГБ у женщин с генетической предрасположенностью, а не первопричиной данной патологии.

Многие авторы считают, что при приеме во время беременности различных препаратов, включая витамины, гормоны, антибиотики и прочие, увеличивается метаболическая нагрузка на печень, что может привести к лекарственному ее поражению [Пунгина М.Ю., 2009; Успенская Ю.Б., 2014; Еремина Е.Ю., 2016; Mitchel A.A., Pasella G., 2016]. В ходе анализа количества и состава

лекарственных средств, принимаемых беременными, участвующими в исследовании, было выявлено, что не зависимо от наименования препарата, сам факт приема любого из них повышает риск развития ХПП. В основной группе 23,6% (34 человека) принимали препараты железа, 22,2% (32 человека) – допегит и 18,8% (27 человек) – гормональные средства. Длительность приема препаратов не превышала 2-х месяцев.

Некоторые авторы не исключают взаимосвязь развития ХПП с острой или хронической патологией у беременных, в том числе – вирусной этиологии [Еремина Е.Ю., 2015; Gabzdyl E., 2015]. Анализируя наличие и структуру экстрагенитальной патологии у исследуемых женщин было выявлено, что заболевания гепатобилиарной системы такие, как дисфункция желчного пузыря, хронический холецистит, желчнокаменная болезнь, хронический вирусный гепатит С отдельно или в сочетании с хроническим гепатитом В служат факторами риска ХПП.

Следует отметить тот факт, что, ЖКБ повышает шанс развития холестаза у беременной в 11 раз, а хронический холецистит и хронический вирусный гепатит (В, С) – в 4 раза. Длительно существующие болезни печени и желчного пузыря являются причиной персистирующих воспалительных реакций в этих органах. В результате нарушаются процессы образования и оттока желчи, усугубляющиеся во время беременности, как за счет повышенной гормональной нагрузки, так и за счет механического сдавления печени и желчного пузыря растущей беременной маткой.

По результатам исследования, наличие гестационной артериальной гипертензии у беременной повышает риск заболеваемости ХПП в 2,5 раза. Возможно, данная взаимосвязь обусловлена едиными механизмами развития осложнений второй половины беременности с последующим исходом в гестоз – мультисистемную дисфункцию организма матери на фоне несоответствия адаптационной возможности и потребности развивающегося плода.

Анализ патологии мочевыделительной системы у беременных показал, что гестационный гидронефроз, хронический и гестационный пиелонефрит могут повышать вероятность ХПП в 3,2 раза.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что основными факторами риска развития ХПП являются: генетическая предрасположенность, наследуемая по материнской линии; заболевания желчевыделительной системы беременной женщины (в особенности ЖКБ), хронический холецистит и хронический вирусный гепатит С; прием лекарственных препаратов во время беременности (без уточнения химической структуры). В ходе исследования определены новые возможные факторы риска – гестационная артериальная гипертензия и заболевания мочевыделительной системы (гестационный гидронефроз, хронический и гестационный пиелонефрит), $p < 0,05$.

Диагностика ХПП заключается в выявлении клинических признаков заболевания и лабораторных маркеров. Основным и самым первым клиническим проявлением ХПП является кожный зуд, который может иметь различную степень интенсивности, локализацию и время появления. Возможно бессимптомное течение ХПП, при котором в крови обнаруживаются ранние биохимические маркеры – повышенный уровень ЖК, ЩФ и ГГТП. [Ивашкин В.Т., 2015]. Желтуха регистрируется менее, чем у трети беременных. В тяжелых случаях женщин беспокоит боль в правом подреберье, рвота, тошнота, изжога [Еремина Е.Ю., 2015].

В результате анализа клинических проявлений ХПП был установлен тот факт, что основным симптомом оказался кожный зуд, который отмечали 83,3% женщин. По нашим данным, зуд начинался на 33 ± 3 неделе беременности и беспокоил одинаково часто как днем, так и ночью. Почти у половины пациенток основной группы зуд имел генерализованный характер (47,2%). На втором месте по значимости среди жалоб пациенток оказалась изжога, которая отмечалась у 81,2% женщин с ХГБ. Треть беременных отмечали тошноту. В 6,25% наблюдений была диагностирована желтуха. В целом, полученные результаты совпадают с данными литературы. Однако в ходе исследования было установлено, что такие

клинические признаки, как изжога и тошнота регистрировались у женщин с холестазом даже при легкой и средней степени тяжести заболевания.

В ходе выполнения исследования был установлен тот факт, что основными лабораторными маркерами ХПП у беременных оказались повышенные показатели АЛТ, АСТ, ЩФ, ЖК и холестерина (коэффициенты корреляции – 0,568; 0,530; 0,759; 0,489; 0,492 соответственно). Значения ЩФ и АСТ превышали таковые в 2-3 раза у беременных основной группы. Некоторые авторы приводят данные в своих сообщениях о незначительном повышении уровня АЛТ при ХГБ [Кузьмин В.Н., 2010; Баева Л.В., 2012, Еремина Е.Ю., 2015]. Полученные нами данные, включая ROC-анализ, показали, что у беременных из группы ХПП уровень АЛТ имел значение больше в 6 раз и относительно невысокий показатель холестерина по сравнению с группой контроля. Это говорит о том, что повышенный уровень АЛТ является важным диагностическим лабораторным признаком ХПП. Такие изменения характерны для острого течения необструктивного холестаза [Кан В.К., 1998; Бурдина Е.Г., 2012]. Исследование динамики ГГТП показало, что ее уровень был достоверно выше в основной группе, однако он не превышал нормальных значений. Этот факт совпадает с мнением ученых, доказавших, что для холестатического гепатоза беременных не характерно значительное повышение ГГТП [Сливончик Н.Н., 2013; Жесткова Н.В., 2015].

Набор материала в основную группу был осуществлен методом сплошной выборки и в группе беременных с ХПП оказались 25 пациенток (17,4%), чья беременность была индуцирована с помощью ЭКО. Анализируя лабораторные показатели этой группы женщин, было выявлено достоверно более высокое повышение уровней ЩФ и холестерина, чем у пациенток без ЭКО. Это говорит о том, что синдром холестаза у таких пациенток имеет более высокую степень выраженности.

Во время беременности возможно применение только безопасных методик исследования. Поэтому для диагностики состояния гепатобилиарной системы применялась ультразвуковая диагностика. Считается, что изменение акустической

плотности печени и расширение внутripеченочных желчных ходов могут быть косвенными признаками ХГБ [Еремина Е.Ю., 2015]. Оценка результатов УЗИ печени и желчного пузыря, выполненная в ходе исследования показала, что не только структурные изменения печени, но и ее увеличенные размеры являются характерными для ХПП. В частности, косой вертикальный размер правой доли был статистически достоверно выше в основной группе, чем в контрольной ($p < 0,001$).

Таким образом, обобщая данные, полученные в ходе исследования диагностических критериев ХПП, можно сделать вывод о том, что важными клиническими проявлениями этого заболевания, помимо кожного зуда, являются изжога и тошнота во второй половине беременности. Основными биохимическими маркерами являются повышенные уровни ЖК, ЩФ и АЛТ. При применении ЭКО у женщин с ХГБ отмечается более сильное нарастание ЩФ и холестерина, чем у женщин с физиологически наступившей беременностью.

Учитывая отсутствие единого подхода к диагностике ХПП, а также необходимость дифференцирования данной патологии во время беременности, с такими заболеваниями печени, как лекарственный гепатит, дебют аутоиммунных поражений, HELLP-синдром и др. существует потребность в систематизации клинических проявлений и лабораторных показателей при ХПП, а также – разработке диагностического алгоритма, с учетом возможностей лечебных учреждений любого уровня. С целью попытки решения этой задачи был выполнен многомерный корреляционный анализ и выявлена взаимосвязь ХПП с рядом лабораторных и клинических показателей: с интенсивностью кожного зуда, изжогой, уровнем АЛТ, ЩФ и холестерина. С помощью статистической программы SPSS 20 были оценены групповые статистики, протестирована оценка значимости различий между собой переменных основной и контрольной групп, применяя простой дисперсионный анализ. Математический расчет коэффициентов канонической дискриминантной функции и константы позволил вывести формулу, с помощью которой рассчитывается прогностический коэффициент вероятности наличия ВХБ у женщины. Полученная формула была

преобразована в программу для ЭВМ, что значительно упрощает ее использование в медицинской практике.

Разработанная методика отличается высокой чувствительностью (88,7%) и специфичностью (98%), что доказывают результаты применения данного способа прогнозирования на группе случайно отобранных пациенток, демонстрируя свою высокую информативность.

Считается, что ХПП имеет относительно благоприятное течение и прогноз, а все клинические проявления, включая лабораторные показатели, приходят к норме после родов в течение двух недель [Kondrackiene J., 2017]. Однако, в последние годы в литературе появляется все больше сообщений о возможных осложнениях гестации при данной патологии как у матери, так и у ее будущего ребенка [Жесткова Н.В., 2010; Cui D., 2017]. Одним из наиболее опасных, является внутриутробная гибель плода. Изучение возможных неблагоприятных исходов при ХПП и разработка профилактических мер по их предотвращению являются актуальным на сегодняшний день.

Проведенный в исследовании анализ осложнений, сопряженных с ХПП, показал, что у 31,3% (45 человек) основной группы беременность закончилась преждевременными родами, а в 25% случаев (36 человек) в послеродовом периоде возникло кровотечение. Что же касается осложнений гестации со стороны матери в целом, то значимых различий между группами не было получено. Патология со стороны плода, напротив, достоверно чаще (в 6 раз) встречалась у беременных основной группы ($p < 0,05$). Внутриутробная гипоксия плода была выявлена у 16% (23 человека) беременных с ХПП и в 3% наблюдений (2 человека) без него ($p < 0,001$). Кроме того, лишь в основной группе у четырех женщин (2,8%) были диагностированы случаи патологии центральной нервной системы у будущего ребенка и у 3 трех беременных (2,1%) – антенатальная гибель плода. Возможно, такие серьезные нарушения нормального функционирования растущего внутриутробно организма обусловлены токсическим действием ЖК, которые накапливаются в крови беременной женщины и проникают через маточно-плацентарный барьер.

Тщательное изучение клинико-анамнестических показателей исследуемых беременных женщин выявило наличие взаимосвязи развития антенатальной гибели плода с отягощенным акушерским анамнезом, в частности с выкидышами, а также с существовавшей ранее артериальной гипертензией, которые могут быть факторами риска такого важного осложнения гестации. Отмечено, что у женщин со случаями антенатальной гибели плода зуд был не только выраженным, но и постоянным. Следовательно, требуется более частое исследование состояния плода у таких пациенток.

Важным результатом работы явились данные о возможной взаимосвязи развития патологии центральной нервной системы у плода при наличии ХПП у беременной. Эти данные в доступной литературе не были найдены.

Влияние экстрагенитальной патологии на развитие осложнений гестации достаточно хорошо изучено, однако в отношении ХПП – таких данных явно недостаточно. Поэтому нами была выполнена оценка влияния сопутствующих заболеваний беременных женщин с ХПП на развитие осложнений беременности как у матери, так и у плода.

В подгруппе беременных без осложнений достоверно чаще (в 6 раз) наблюдалась патология системы гемостаза – гиперкоагуляционная коагулопатия различного генеза. Возможно, данный феномен объясняется повышенной, генетически обусловленной свертываемостью крови, снижая риск послеродовых кровотечений, несмотря на нарушение всасывания жирорастворимого витамина К, которое наблюдается при ХПП.

Анализируя в исследовании данные биохимических анализов было выявлено, что лабораторным маркером развития осложнений может быть повышенный в 3,2 раза от нормы уровень АЛТ ($p < 0,05$) и сниженный на 7,5% от нижнего предела нормы уровень альбумина ($p < 0,05$). При таких уровнях показателей крови у женщин с ХПП в 2,4 раза чаще может развиваться послеродовое кровотечение.

Патология со стороны плода достоверно чаще встречалась в группе беременных с ХПП и наличием ЖКБ, дисфункцией желчного пузыря и

артериальной гипертензии (как существовавшей ранее, так и вызванной самой беременностью) ($p < 0,05$). В литературе имеются сообщения о связи ХПП у беременных с острой или хронической патологией гепатобилиарного тракта. Однако, взаимосвязь повышенного артериального давления во время беременности и холестаза ранее не была отмечена. Расчет отношения шансов показал, что наличие ЖКБ, дисфункции желчного пузыря или артериальной гипертензии у беременной с холестазом в 3 раза повышают вероятность развития осложнений у плода. Динамика лабораторных показателей нашла свое отражение в повышенном уровне ЩФ (более чем в 3 раза), который можно расценить как прогностический маркер осложнений со стороны плода.

Таким образом, заболевания гепатобилиарной системы у беременных женщин, а также гипертензивные расстройства во время беременности не только служат факторами риска развития ХПП, но и являются возможными причинами возникновения осложнений со стороны плода, вплоть до его антенатальной гибели. Такая категория женщин требует особого внимания, более частого контроля биохимических маркеров холестаза, трансаминаз и диагностики внутриутробного состояния плода.

По приказу Минздрава России от 01.11.2012г. № 572 н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология» медикаментозное лечение и обследование беременных женщин с холестатическим поражением печени осуществляет врач-терапевт или врач-гастроэнтеролог.

Согласно последним рекомендациям ведущих специалистов, лекарственным препаратом первой линии для лечения ХПП является УДХК [Ивашкин В.Т., 2015; Клименченко Н.И., 2017; Васq Y., 2017]. В некоторых случаях оправдано применение адеметионина, что подтверждается наличием обширной доказательной базы [Семенюк А.К., 2010; Сливончик Н.Н., 2017; Zhou F., 2014]. Кроме того, хорошую эффективность зарекомендовала комбинация УДХК+адеметионин [Ахмедов В.А., 2016; Сливончик Н.Н., 2017].

В результате анализа различных схем лечения ХПП, применяемых у женщин исследуемой группы, было выявлено, что УДХК в большей мере оказалась эффективной при выраженном синдроме холестаза, снижая уровень ЩФ на 23,7% от исходного, при этом уровни АЛТ и АСТ уменьшались незначительно. Несмотря на небольшое количество женщин, принимавших адеметионин в качестве монотерапии, он продемонстрировал свою эффективность в отношении снижения уровней АЛТ и АСТ (в 2 раза от таковых показателей до лечения), что подтверждает его оправданное назначение при выраженном цитолитическом синдроме. Кроме того при приеме изолированно адеметионина частота кесарева сечения была меньше, чем при приеме УДХК и комбинации этих препаратов на 17,1% и 21,7% соответственно. Развитие антенатального дистресс синдрома отмечалось только при приеме УДХК и совместном применении УДХК и адеметионина, хоть и в меньшей степени (2,6%). Полученные в ходе исследования данные соответствуют результатам мета-анализа, выполненного S. GrandMaison с соавт. в 2014 году, показавшего, что при приеме УДХК не уменьшается частота кесарева сечения и респираторного дистресс-синдрома у плода по сравнению с группой беременных, принимавших терапию, не включающую препараты УДХК.

Комбинация этих двух препаратов позволяет улучшить все лабораторные показатели в 2 раза за 2 недели лечения, назначение данной схемы может быть рекомендовано при средней и тяжелой степени тяжести ХПП. Прием УДХК для лечения холестаза беременных позволяет пролонгировать беременность и ускорять регресс клинических проявлений в послеродовом периоде. При совместном приеме указанных препаратов отмечалась их хорошая переносимость, побочных эффектов и нежелательных реакций не было выявлено.

Таким образом, в ходе выполненного исследования бала проанализирована распространенность ХПП. Изучены факторы, предрасполагающие к развитию данной патологии. Оценены возможные клинические проявления и лабораторные показатели, характерные для ХПП. Разработан алгоритм диагностики, позволяющий выявлять данную патологию на ранних стадиях. Выполнен анализ

взаимосвязи экстрагенитальных заболеваний и лабораторных показателей с осложнениями гестации при ХПП, включая антенатальную гибель плода. Сравнены схемы лечения ХПП.

ВЫВОДЫ

1. Заболеваемость холестатическим поражением печени среди беременных женщин за 2013 – 2016 гг. имела тенденцию к росту – с 1,1% до 1,9%. Распространенность данной патологии составила 11,09 случаев на 1000 родов в 2013 году и 19,36 случаев в 2016, при этом преобладали легкие и среднетяжелые формы.

2. Основными факторами риска развития холестатического поражения печени беременных являются: наличие ХГБ в анамнезе и у матери (соответственно $p<0,001$ и $p<0,05$); наличие заболеваний гепатобилиарной системы. Установлено, что ЖКБ повышает шанс развития ХПП в 11 раз, хронические вирусные гепатиты в 4,6 раз и хронический холецистит в 4,3 раза, артериальная гипертензия, вызванная беременностью, в 2,5 раза, а заболевания мочевыделительной системы (гестационный гидронефроз, хронический и гестационный пиелонефрит) в 3 раза по сравнению со здоровыми беременными.

3. Главными клиническими проявлениями ХПП являются: кожный зуд (83,3%), изжога (81,2%) и тошнота (29,2%), в меньшей степени желтуха (6,2%). Лабораторно-диагностические маркеры – повышение ЖК, ЩФ, АЛТ, АСТ, холестерина ($p<0,001$). У беременных с ХПП определяется увеличение всех размеров печени, в особенности косо-вертикального размера правой доли до $148,1\pm 11,5$ мм ($p<0,001$). Наиболее сильная корреляция ХПП отмечена с уровнем ЩФ ($r=0,759$, $p<0,001$), выраженностью кожного зуда ($r=0,694$, $p<0,001$), АЛТ ($r=0,568$, $p<0,001$), АСТ ($r=0,530$, $p<0,001$). В отличие от заболеваний с хроническим холестазом, активность ГГТП у этих пациенток обычно не превышает нормальных значений. У беременных после ЭКО холестерин и щелочная фосфатаза в крови повышаются в большей степени на 48,8 Ед/л и 0,8 ммоль/л соответственно, чем у женщин со спонтанно наступившей беременностью ($p<0,05$). Разработанный на основании дискриминантного анализа способ диагностики холестаза, обладает высокой чувствительностью (88,7%) и специфичностью (98%). В модели используются по отдельности малозначимые

для диагностики холестаза показатели, однако в совокупности они утяжеляют роль друг друга.

4. Наличие у беременной женщины с ХПП дисфункции желчного пузыря, желчнокаменной болезни или артериальной гипертензии в 3 раза и более увеличивает риск развития гестационных осложнений. Наиболее часто встречающимися проблемами у беременных с ХПП являются послеродовые кровотечения (25% против 10,4%, $p<0,05$) и патология со стороны плода (43,8% против 19,4%, $p<0,05$), в частности внутриутробная гипоксия (16% против 3%, $p<0,001$), антенатальная гибель плода – 2,1%. Синдром цитолиза более характерен для женщин с ХПП с развитием осложнений беременности, а синдром холестаза с развитием осложнений у плода.

5. Применение УДХК в лечении холестатического поражения печени у беременных показано при выраженном синдроме холестаза, что подтверждено снижением уровня ЩФ на 23,7% и адеметионина – при синдроме цитолиза, в результате чего уровень трансаминаз уменьшается в 2 раза ($p<0,05$). При среднетяжелом и тяжелом течении ХПП эффективность показало сочетание данных препаратов. Использование в лечении этих лекарственных средств дает возможность пролонгирования беременности и уменьшает клинические проявления холестаза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При постановке на учет по беременности в женской консультации необходим тщательный сбор анамнеза для уточнения наличия хронических заболеваний, приема лекарственных препаратов, осложнений во время предыдущих беременностей. Обязательно лабораторное исследование уровня АЛТ, АСТ, ЩФ, ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, желчевыводящих путей и почек.

2. При наличии у беременной женщины заболеваний гепатобилиарной системы, в особенности ЖКБ, хронического холецистита, хронического вирусного гепатита (В, С), гестационной артериальной гипертензии или болезней мочевыделительной системы (таких как гестационный гидронефроз, хронический или гестационный пиелонефрит) необходимо более частое определение (1 раз в 2 недели) уровней АЛТ, АСТ, ЩФ, холестерина в крови, чем у женщин без экстрагенитальной патологии для ранней диагностики ХПП. Назначение различных лекарственных препаратов женщинам данной группы женщин должно быть строго обоснованным.

3. Для своевременной диагностики холестатического поражения печени у беременных в условиях женской консультации рекомендуется использование разработанной программы для ЭВМ с обязательными входными данными: степени интенсивности кожного зуда, уровня ЩФ, АЛТ и холестерина, наличие изжоги. В случае получения результата о наличии заболевания необходимо своевременное проведение лечебно-профилактических мер (возможно, госпитализация беременной с целью оптимизации проводимого лечения). При выраженном нарастании уровней АЛТ, АСТ, ЩФ, наряду со снижением уровня альбумина, необходимо незамедлительное лечение гепатопротекторами: УДХК и адеметионином, в зависимости от степени тяжести ХПП – в условиях стационара или палаты интенсивной терапии с целью предупреждения гестационных осложнений как у матери, так и у ее будущего ребенка. Препарат УДХК должен назначаться в дозе 10-20 мг/кг перорально в сутки в течение 2-х недель, при

необходимости возможно продление курса лечения вплоть до родоразрешения. Адеметионин назначается в дозе от 400 мг до 800 мг в сутки перорально или внутривенно, в зависимости от тяжести заболевания до нормализации уровня трансаминаз.

4. Через 3 месяца после родов должен быть осуществлен контроль АЛТ, АСТ, ЩФ, холестерина, УЗИ печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей, консультация терапевта ввиду того, что ХПП во время беременности может быть предиктором ЖКБ. При планировании повторной беременности женщины, перенесшие ХПП должны проходить догестационную подготовку, а именно: отказ от вредных привычек, здоровый образ жизни, диета с ограничением жирной пищи, отмена гепатотоксичных препаратов, наблюдение врача-терапевта.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AMA	- антимитохондриальные антитела
ANA	- антинуклеарные антитела
AUC	- Area Under Curve – область под кривой
BSEP	- экспортирующая помпа желчных кислот
HELLP	- H — hemolysis (гемолиз); EL — elevated liver enzymes (повышение активности ферментов печени); LP — low platelet count (тромбоцитопения)
FXR	- фарнезоидные X рецепторы
NTCP	- натрий таурохолат котранспортирующий полипептид
ROC-анализ	- Receiver Operator Characteristic
АЛТ	- аланинаминотрансфераза
АПФ	- ангиотензинпревращающий фермент
АСТ	- аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	- активированное частичное тромбопластиновое время
ВХБ	- внутрипеченочный холестаз беременных
ГБУЗ СОКБ	- Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарская областная клиническая больница им. В.Д.Середавина»
ГГТП	- гаммаглутамилтранспептидаза
ДВС-синдром	- синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови
ДГАС	- дигидроэпиандростерон
ДИ	- доверительный интервал
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖК	- желчные кислоты
ЖКБ	- желчнокаменная болезнь
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
КВР	- косой вертикальный размер правой доли печени

ЛС	- лекарственные средства
ОАТР	- транспортные протеины органических анионов
ОЖГБ	- острый жировой гепатоз беременных
ОШ	- отношение шансов
ПЦ	- перинатальный центр
РФМК	- растворимый фибрин-мономерный комплекс
РНК	- рибонуклеиновая кислота
УДХК	- урсодезоксихолевая кислота
ХГБ	- холестатический гепатоз беременных
ХПП	- холестатическое поражение печени
ЩФ	- щелочная фосфатаза
ЭКО	- экстракорпоральное оплодотворение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.Е. Радзинский и др. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. — 1200 с.
2. Александрова Е.А. Беременность при первичном склерозирующем холангите / Е.А. Александрова, Э.З. Бурневич, Е.А. Арион // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2011. — Т.5, №4. — С. 6 – 8.
3. Аляев Ю.Г. Российские клинические рекомендации по урологии // [Электронный ресурс]. URL: <http://www.minzdravrb.ru/minzdrav/docs/urol.pdf>.
4. Апресян С.В. Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях / С.В. Апресян. — 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2015. — 536 с.
5. Архипов Е.В. Инфекции мочевыводящих путей у беременных: Современные рекомендации по диагностике и лечению / Е.В. Архипов, О.Н. Сигитова // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т.9, №6.— С. 109 – 114.
6. Ахмедов В. А. Заболевания желудочно-кишечного тракта у беременных / В.А. Ахмедов, М.А. Ливзан. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 128 с.
7. Баева Л.В. Случай холестатического гепатоза в позднем сроке беременности/ Л.В. Баева // Медицинский журнал Западного Казахстана. — 2012. — Т.2, №34. — С. 74 – 75.
8. Баранов И.И. Медико-социальная характеристика женщин с многоплодной беременностью, наступившей с использованием вспомогательных репродуктивных технологий [Электронный журнал] / И.И. Баранов, З.З. Токова, А.А. Тадевосян // «Социальные аспекты здоровья населения». — 2011. — Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/340/30/>.
9. Башмакова Н.В. Внутрипеченочный холестаз беременных – предиктор желчнокаменной болезни / Н.В. Башмакова, М.Ю. Пунгина, Е.Н. Ерофеев // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2012. - №3. — С 75 – 78.

10. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — Москва: ООО «Издательский дом «М — Вести», 2002. — 416 с.
11. Булавенко О.В. Холестаз у беременных / О.В. Булавенко // Украинский морфологический альманах. — 2013. — Т.11, №1. — С. 99 – 101.
12. Бурдина Е.Г. Дифференциальная диагностика синдрома холестаза в амбулаторно-поликлинической практике / Е.Г. Бурдина, Е.А. Сергеева, С.В. Юринова и др. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2012. - №1.— С. 42. – 48.
13. Бусалаева Е.И. Гепатопротекторы в клинической практике. Алгоритм выбора / Е.И. Бусалаева, Л.В. Тарасова, Т.С. Матвеева // Здоровоохранение Чувашии. — 2015. - №2. — С. 56 – 64.
14. Бююль А. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей: Пер. с нем./ А. Бююль, П. Цёфель.- СПб.: ООО «ДиаСофтЮП», 2001. — 608 с.
15. Василенко В.В. Трактовка результатов печеночных проб / В.В. Василенко // Медицинский вестник. Школа клинициста. — 2011. - №5. — С. 546.
16. Ветров В.В. Комплексная пролонгированная эфферентная терапия при лекарственном токсическом гепатите у беременной / В.В. Ветров, Г.Г. Бараташвили, Д.О. Иванов и др. // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. — 2013. — октябрь. - С. 61 – 65.
17. Ветров В.В. Эфферентные и кровесберегающие технологии в перинатологии: руководство для врачей / В.В. Ветров, Д.О. Иванов, С.В. Сидоркевич, В.А. Воинов. — Спб.: Информ-Навигатор, 2014. — 352 с.
18. Вовк Е.И. Молекулярные механизмы токсичности и побочных эффектов урсодезоксихолевой кислоты: замедление регенерации и индукция клеточного покоя / Е.И. Вовк // Российский медицинский журнал. — 2014. - №15. — С. 1120 – 1129.
19. Волевач Л.В. Холестатический гепатоз беременных в практике врача первичного звена (факторы риска, клинико-биохимические характеристики,

- профилактика): монография / Л.В. Волевач, Р.Д. Гурьев, А.Ш. Нафикова, Л.В. Габбасова. – Тамбов: ООО "Консалтинговая компания Юком", 2021. – 106 с.
20. Вялов С.С. Синдром холестаза: тактика диагностики и ведения пациентов / С.С. Вялов // Гастроэнтерология. – 2012. - №6. – С. 10 – 15.
21. Ганиева Ш.А. Гепатоз беременных: причины, симптомы, лечение / Ш.А. Ганиева, Д.С. Содикова // Интернаука. – 2020. - № 23-1 (152). – С. 30 – 31.
22. Гастроэнтерология. Гепатология: учебно-методическое пособие / под ред. Н.А. Буна, Н.Р. Колледжа, Б.Р. Уолкера, Дж. А.А. Хантера; пер. с англ. В.Т. Ивашкина. – М.: Рид Элсивер, 2009. – 192 с.
23. Гастроэнтерология: национальное руководство / под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008, 704 с.
24. Герок В. Заболевания печени и желчевыделительной системы: пер. с нем. Вольфганг Герок, Хуберт Е. Блюм / под ред. В.Т. Ивашкина, А.А. Шептулина. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 199 с.
25. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Письмо от 7 июня 2016 г. N15-4/10/2-3483 [Электронный ресурс]. URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200119877/>.
26. Голованова Е.В. Возможности патогенетической терапии при лекарственных поражениях печени / Е.В. Голованова // Гастроэнтерология. – 2011. - №3. – С. 60 – 64.
27. Григоренко Е.И. Заболевания печени у беременных / Е.И. Григоренко, Е.В. Максимова, И.Л. Кляритская // Крымский терапевтический журнал. – 2020. - №2.– С.21-31.
28. Григорьев П.Я. Внутрипеченочный холестаз при болезнях печени: от диагноза до лечения/ П.Я. Григорьев, Э.П. Яковенко // Лечащий врач.- 1999.- №4.- С.17.
29. Григорьев П.Я. Клиническая гастроэнтерология / П.Я. Григорьев, А.В. Яковенко. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 768с.

30. Грицько В.С. Внутріпеченочний холестаза вагітних/ В.С. Грицько, Н.І. Сопко, С.Ф. Маїло // Здоров'я України. – 2007. – №2. – С. 2-3.
31. Дерябина Н.В. Холестатический гепатоз вагітних: патогенез, клініка, лікування / Н.В. Дерябина, Э.К. Айламазян, В.А. Воинов // Журнал акушерства и жіночих захворювань. – 2003. – Т.ІІ, №1. – С. 13 – 19.
32. Дичева Д.Т. Тактика організації гастроентерологічної допомоги пацієнткам з холестазом вагітних / Д.Т. Дичева, Т.В. Казначеева, Ю.Б. Кунькіна и др. // Медичинський вісник МВД. – 2019. - №4 (101). – С. 74-79.
33. Дорофейков В.В. Лабораторна діагностика лікарсько-індуцированих уражень печінки при вагітності / В.В. Дорофейков, И.В. Борисова, М.А. Тарасова // Трансляційна медицина. – 2017. – Т.4, №3. – С. 35 – 44.
34. Дудук Н.І. Корекція морфофункціональних змін печінки потомства крыс з експериментальним холестазом / Н.І. Дудук, Р.І. Кравчук, С.М. Зиматкін // Вести Національної Академії наук Білорусі. – 2014. – Т.3, №2. – С. 80 – 85.
35. Дудук Н.І. Холестаза вагітних і його наслідки для матері і потомства/ Н.І. Дудук, С.М. Зиматкін // Журнал ГрГМУ. – 2011. - №1. С. 3 – 6.
36. Душкін М.І. Інтеграція сигнальних шляхів регуляції ліпідного обміну і запального відгуку / М.І. Душкін, Е.Н. Кудинова, Я.Ш. Шварц // Цітокіни і запалення. — 2007. — Т.6, №2. — С. 18 – 25.
37. Ереміна Е.Ю. Аутоімунні захворювання печінки / Е.Ю. Ереміна // Практична медицина. – 2011. – Т.6, №54. – С. 12 – 18.
38. Ереміна Е.Ю. Внутріпеченочний холестаза вагітних / Е.Ю. Ереміна // Медичинський алфавіт. – 2015. – №7. – С.36 – 40.
39. Ереміна Е.Ю. Лікарські ураження печінки і вагітність / Е.Ю. Ереміна, И.В. Герасименко, О.В. Чернова // Медичинський алфавіт. – 2016.– Т.1, №8. – С. 8 – 11.
40. Ереміна Е.Ю. Лікарські ураження печінки у вагітних / Е.Ю. Ереміна, С.В. Сяткін // Гепатологія і гастроентерологія. – 2018. – Т.2, №2. – С. 116 – 121.

41. Жесткова Н.В. Клинико-диагностические критерии оценки степени тяжести холестатического гепатоза беременных / Н.В. Жесткова, В.Г. Радченко, Ж.Н. Тумасова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т.LXIV, №2.– С. 25 – 32.
42. Жесткова Н.В. Холестатический гепатоз беременных (патогенез, клиника, лечение) / Н.В. Жесткова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. - №1.– С.91 – 97.
43. Жесткова Н.В. Эфферентная терапия холестатического гепатоза: автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.00.01 / Жесткова Наталья Владимировна. – СПб., 2007.– 24 с.
44. Зайков С.В. Печень и беременность / С.В. Зайков, Л.В. Михей, Л.Г. Кулик и др. // Новости медицины и фармации в мире. – 2011. - №2. – С. 6 – 7.
45. Иваников, И.О. Общая гепатология: учебное пособие / И.О. Иваников, В.Е. Сюткин, В. М. Говорун. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: МАКС Пресс, 2002. – 112 с.
46. Иванников С.Е. Холестатический гепатоз беременных / С.Е. Иванников, И.А. Кудринских // Вестник СурГУ Медицины. – 2012. - №14. – С. 34 – 36.
47. Иванченкова Р.А. Генетические аспекты желчеобразования / Р.А Иванченкова, В.П. Гаценко, Е.Р. Атькова // Гастроэнтерология. – 2009. – №3. – С.56 – 63.
48. Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза / В.Т. Ивашкин, Е.Н. Широкова, М.Е. Маевская и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. - № 2. – С.41 – 57.
49. Ивашкин В.Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В / В.Т. Ивашкин, Н.Д. Ющук, М.В. Маевская и др.// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. - №3. – С.58 – 88.

50. Ивашкин В.Т. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В / В.Т. Ивашкин, Н.Д. Ющук, М.В. Маевская и др.// Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2013. - №2. – С. 3 – 32.
51. Ивашкин В.Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни/ В.Т. Ивашкин, И.В. Маев Е.К. Баранская и др.// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. - №3. – С.64 – 80.
52. Игнатова Т.М. Заболевания печени у беременных / Т.М. Игнатова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2009. - №2. – С. 88 – 93.
53. Ильченко Л.Ю. Лекарственная болезнь печени / Л.Ю. Ильченко, Т.И. Корович // Медицинский совет. – 2013. - №10. – С. 32 – 37.
54. Ильяшенко Л.Ю. Пути метаболизма и применение гептрала при хронических заболеваниях печени / Л.Ю. Ильяшенко, Е.В. Винницкая // Эксп. Клин. Гастроэнтерол. – 2002. – №.2. – С. 62 – 64.
55. Калимуллина Д.Х. Синдром внутрипеченочного холестаза: клинико-генетические аспекты / Д.Х. Калимуллина, Э.Т. Идиятуллина, А.Б. Бакиров и др.// Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т.9, №4. – С. 82 – 88.
56. Калинин А.В. Гастроэнтерология. Справочник практического врача / А.В. Калинин, И.В. Маев, С.И. Рапопорт / под ред. С.И. Рапопорта. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 320 с.
57. Кан В.К. Диагностика и лечение больных с синдромом холестаза // Рус. мед. журн. – 1998. - №7. - С. 460 – 472.
58. Кан В.К. Холестаз: новое в патогенезе, диагностике и печени / В.К. Кан // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. - №3. – С. 25 – 29.
59. Киселева Н.И. Атипичные гестозы: клиника, диагностика, терапия / Н.И. Киселева, И.М. Арестова, Н.П. Жукова и др. // Охрана материнства и детства. – 2011. №2-18. – С. 56 – 61.
60. Кияшко С.В. Метод определения желчных кислот в сыворотке крови человека / С.В. Кияшко, З.Ш. Миннуллина, К.С. Макарова, Р.Г. Сайфутдинов //

Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2015. - №3.- С.16 - 18.

61. Клименченко Н.И. Диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза беременных. Клинические рекомендации. / Н.И. Клименченко, З.С. Ходжаева, Р.Г. Шмаков и др. // Акушерство и гинекология. – 2017. - №1. – С. 112 – 119.

62. Климов А.Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. — СПб.: Питер Пресс, 1995. — С. 304.

63. Ковалева Н.Б. Внутрипеченочный холестаз беременных / Н.Б. Ковалева, И.Х. Байрамова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – №3. – С. 36 – 39.

64. Козлов П.В. Внутрипеченочный холестаз беременных / П.В. Козлов, И.В. Самсонова // РМЖ. Мать и дитя. – 2019. – Т.2, №4. – С. 274 – 279.

65. Коноводова Е.Н. Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц // Е.Н. Коноводова, В.Н. Серов, В.А. Бурлев// Акушерство и гинекология. – 2012. – Т.4. №2. – С. 3-9.

66. Крюкова Л.В. Всасывание желчных кислот и их печеночно-кишечная циркуляция / Л.В. Крюкова // Физиология всасывания / под ред. А.М. Уголева. — Л.: Наука, 1977. — С. 386 – 422.

67. Кузнецова Е.Л. Гепатобилиарные транспортеры (OATP2 и BSEP) в ткани печени пациентов с холестатическими заболеваниями печени на фоне проводимой терапии / Е.Л. Кузнецова, Е.Н. Широкова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т.17, №2. – С. 28 -34.

68. Кузнецова, Е.Л. Новые данные о молекулярных механизмах гепатобилиарного транспорта / Е.Л. Кузнецова, Е.Н. Широкова, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. - №6. – С. 9 – 15.

69. Кузьмин В.Н. Варианты возникновения желтухи и холестаза у беременных в современном акушерстве и пути их решения / Кузьмин В.Н. // Лечащий врач. – 2015. - №8.– С. 42.

70. Кузьмин В.Н. Новый взгляд на проблему желтухи и холестаза у беременных в современном акушерстве / В.Н. Кузьмин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. - №5. – С. 71 – 76.
71. Кукес В.Г. Клинико-фармакологические аспекты полиморфизма генов-транспортеров органических анионов / В.Г. Кукес, Д.А.Сычев, Р.Е. Казаков. – М.: Медицина. Серия «Молекулярная медицина», 2006. – №1. – С. 31–35.
72. Куликов, А.В. Острая печеночная патология в акушерстве / А.В. Куликов, Е.М. Шифман, А.В. Спирин // Российский медицинский журнал. – 2014. - №2. – С. 37 – 44.
73. Линева О.И. Холестатический гепатоз беременных: патогенетические подходы к выбору методов лечения / О.И. Линева, Е.Ю. Романова // Практическая медицина. – 2009. – Т.2, №34. – С. 77 – 81.
74. Лукина Е.А. Железодефицитная анемия. Клинические рекомендации // [Электронный ресурс]. URL: https://npngo.ru/biblioteka/klinicheskie_rekomendatsii_2021_god.
75. Маев И.В. Внутрипеченочный холестаз беременных: современное состояние проблемы / И.В.Маев, А.Д. Николаевич, Д.Т.Дичева, Т.В.Казначеева // Клиническая медицина. – 2015. - №6. – С.25 – 30.
76. Макаренко М.В. Роль эфферентных методов в терапии внутрипеченочного холестаза беременных / М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, И.Д. Фарион и др.// Здоровье женщины. – 2014. – Т.9, №95. – С. 116.
77. Макарова К.С. Роль желчных кислот при заболеваниях билиарной системы/ К.С. Макарова, Р.Г. Сайфутдинов // Клиническая больница. – 2013. - №1(4). – С.88.
78. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме / М.Я. Малахова // Эфферентная терапия. – 2000. - №4. – С. 3 – 14.
79. Мансуров Х.Х. Урсодезоксихолевая кислота и гептрал в терапии билиарного сладжа / Х.Х. Мансуров, С.А. Авезов, Ф.Х. Мансурова // Доклады Академии Наук Республики Таджикистан. – 2008. – Т.51, №2. – С. 148 – 152.

80. Маринкин И.О. Холестаз во время беременности / И.О. Маринкин, Т.М. Соколова, Т.В. Киселева и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. - №9. – С. 81 – 85.
81. Маслова А.С. Медикаментозные поражения печени при лечении нарушений репродуктивной функции у женщин / А.С. Маслова // Світ медицини та біології. – 2015. – Т.3, №51. – С. 136 – 142.
82. Машарова А.А. Внутрипеченочный холестаз у беременных / А.А. Машарова, Е.Ю. Еремина // Гастроэнтерология. – 2011. - №6. – С. 87 – 91.
83. Медведь В.И. Эксклюзивные сложности гестации / В.И. Медведь // Status Praesens. – 2013. – Т.2, №13. – С. 24 – 31.
84. Миннуллина З.Ш. Желчные кислоты при некоторых заболеваниях внутренних органов / З.Ш. Миннуллина, С.В. Кияшко, Р.Г. Сайфутдинов // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. - №7-5(38). - С. 42-44.
85. Надинская М.Ю. Заболевания печени, протекающие с синдромом внутрипеченочного холестаза / М.Ю. Надинская // Consilium. – 2002. – Т.4, №6. – С. 286 – 292.
86. Николаева А.В. Оптимизация тактики ведения беременных с внутрипеченочным холестазом с применением плазмафереза: дисс. канд. мед. наук.: 14.00.01 / Николаева Анастасия Владимировна. - М., 2009. – 143с.
87. Ожерайтене В. Урсодезоксихолевая кислота в терапии внутрипеченочного холестаза беременных / В. Ожерайтене, Д. Лиштванене // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2002. – №4. – С. 33–35.
88. Осадчук А.М. Синдром изжоги. Актуальные вопросы патогенеза, дифференциальной диагностики и лечения // А.М. Осадчук, И.Л. Давыдкин, Т.А. Гриценко и др.// Современные проблемы науки и образования. – 2017. - №5. – С.148.
89. Осадчук М.А. Функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта в контексте морфофункционального единства / М.А. Осадчук, А.М. Осадчук, С.Н. Николенко // Клиническая медицина. – 2014. – Т.92, №7. – С. 29 – 34.

90. Пальгова Л.К. Применение эссенциальных фосфолипидов в лечении лекарственных поражений печени при беременности / Л.К. Пальгова, И.В. Борисова, Н.В. Жесткова, М.А. Тарасова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т.66, №2. – С.14 – 23.
91. Пальгова Л.К. Болезни печени и беременность. Анализ актуальных клинических рекомендаций и собственный опыт. Часть первая. Болезни печени, связанные с беременностью / Л.К. Пальгова, Е.В. Мозговая, Н.В. Жесткова и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. - № 3(151). – С. 105-114.
92. Пиманов С.В. Римские IV рекомендации по диагностике и лечению функциональных гастроэнтерологических расстройств: Пособие для врачей / С.В. Пиманов, Н.Н. Силивончик .- М., 2016.- 160 с.
93. Подымова С.Д. Адеметионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата / С.Д. Подымова // РМЖ. – 2010. – Т.18, №13. – С. 800 – 805.
94. Подымова С.Д. Внутривенный холестаз: патогенез и лечение с современных позиций / С.Д. Подымова // Гастроэнтерология. – 2004. – Т.6, №2. – С. 18 – 24.
95. Покусаева В.Н. Эластография печени во втором триместре беременности / В.Н. Покусаева, А.В. Борсуков, Н.Я. Румянцева // Ученые записки Орловского Государственного университета. – 2011. - №5. – С. 91 – 95.
96. Полунина Т.Е. Холестаз в практике интерниста/ Т.Е. Полунина, И.В. Маев// Медицинский совет. – 2011. - №3-4. – С. 72 – 76.
97. Полунина Т.Е. Внутривенный холестаз беременных / Т.Е. Полунина, Р.Х. Тазитдинов // Терапия. – 2020. – Т.6, №1 (35). – С. 85-95
98. Приказ Минздрава России от 01.11.2012г. № 572 н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)" (ред. от 17.01.2014) [электронный ресурс]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_144927/.

99. Пунгина М.Ю. Дифференциальная диагностика хронических вирусных гепатитов и лекарственных гепатитов у беременных. Лечение. Профилактика. Реабилитация. / М.Ю. Пунгина // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2009. - №4. – С. 47 – 50.
100. Ребров Б.А. Заболевания печени и беременность / Б.А. Ребров, Е.Б. Комарова // Новости медицины и фармации. – 2011. - №375. – С. 48 – 55.
101. Репина М.А. Прогестерон и беременность / М.А. Репина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т.LX. №3. – С. 130 – 135.
102. Садыкова Г.К. Коррекция микронутриентного дефицита для профилактики внутрипеченочного холестаза беременных / Г.К. Садыкова, А.А. Олина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. - №8 (180). – С. 66–71.
103. Саитова Л.В. Внутрипеченочный холестаз беременных / Л.В. Саитова, Д.Х. Каллимулина, Э.Т. Идиятуллина и др. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т.10, №6. – С. 80 – 83.
104. Семенюк А.К. Гептрал в терапии хронического гепатита и холестатического гепатоза беременных / А.К. Семенюк // Охрана материнства и детства. – 2010. – Т.2, №16. – С. 89 – 92.
105. Сергеева Е.А. Синдром холестаза / Е.А. Сергеева, Е.Г. Бурдина, О.Н. Минушкин // Клинический вестник. – 2013. - №4. – С. 84 – 90.
106. Скворцов В.В. Кожный зуд в практике врача-терапевта / В.В. Скворцов, О.В. Орлов // Качественная клиническая практика. – 2010. – №1. – С. 98 – 100.
107. Сливончик Н.Н. Адеметионин: физиологические эффекты и применение в лечении заболеваний печени / Н.Н. Сливончик, Е.И. Адаменко, Л.С. Богуш // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2017. - №2. – С. 33 – 49.
108. Сливончик, Н.Н. Заболевания печени у беременных / Н.Н. Сливончик, Г.С. Котова // Лечебное дело. – 2013. – Т.4. №32. – С. 31 – 38.

109. Тарасова Л.В. Дифференциальная диагностика кожного зуда в практике гастроэнтеролога / Л.В. Тарасова, Д.И. Трухан, Т.Н. Прокопьева // *Дневник казанской медицинской школы*. – 2016. – Т.2, №12 – С. 66 – 70.
110. Тарасова Л.В. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний билиарного тракта: учебное пособие / Л.В. Тарасова, В.Н. Диомидова, Д.И. Трухан // Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та. – 2014. – 112 с.
111. Ткачева О.Н. Первое всероссийское фармакоэпидемиологическое исследование «эпидемиология использования лекарственных средств у беременных»: основные результаты / О.Н. Ткачева, А.Ю. Бевз, Е.А. Ушкалова и др. // *Акушерство и гинекология*. — 2011. — №4. — С. 112–117.
112. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача первого контакта / Д.И.Трухан // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. – 2012. – №1. – С. 3 – 9.
113. Трухан Д.И. Патология желчевыводящей системы у женщин: особенности патогенеза, течения, коррекции и профилактики / Д.И. Трухан, Л.В. Тарасова // *Consilium medicum*. – 2013. - №6. – С. 51 – 54.
114. Трухан Д.И. Симптом кожного зуда в практике врача первого контакта // *Справочник поликлинического врача*. – 2015. – №3. – С. 5 – 8.
115. Тюрина Н.А. Структура осложнений и методы родоразрешения у беременных с холестатическим гепатозом / Н.А. Тюрина // *Международный научно-исследовательский журнал*. – 2014. – Т. 10, Т.3, №29. – С. 61 – 62.
116. Успенская Ю.Б. Бессимптомный внутрипеченочный холестаз беременных: особенности течения, диагностики и лечения / Ю.Б. Успенская, А.А. Шептулин, И.В. Кузнецова и др. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2018. – Т.28, №2, С 56-64.
117. Успенская Ю.Б. Внутрипеченочный холестаз беременных (современное состояние проблемы и собственные наблюдения) / Ю.Б. Успенская, Г. Григорьева // *Врач*. – 2008. - №12. – С. 24 – 27.
118. Успенская, Ю.Б. Гормоны и фитогормоны: польза и риски для печени / Ю.Б. Успенская, И. В. Кузнецова // *Гинекология*. – 2014. - № 1. – С. 35 – 40.

119. Успенская Ю.Б. Клиника, диагностика и лечение внутрипеченочного холестаза беременных / Ю.Б. Успенская, А.А. Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т.27, №4. – С. 96 – 101.
120. Успенская Ю.Б. Прием препаратов половых гормонов как фактор риска развития внутрипеченочного холестаза беременных и билиарного сладжа у беременных / Ю.Б. Успенская, И.В. Кузнецова, А.А. Шептулин и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т.28, №4. – С. 55 – 65.
121. Успенская Ю.Б. Современное состояние проблемы холестаза беременных / Ю.Б. Успенская, Н.В. Гончаренко // Проблемы женского здоровья. – 2013. – Т.8, №3. – С. 70 – 76.
122. Ушкалова Е. Гепатопротекторы в лечении внутрипеченочного холестаза беременных / Е. Ушкалова, Н. Чухарева, В. Карцева // Врач. – 2016. - №1. – С. 20 – 24.
123. Хазанов А.И. Клинические особенности острых лекарственных гепатитов / А.И. Хазанов, С.В. Плюснин, А.П. Васильев и др. // РЖГГК. — 2009. — №4. — С. 31–40.
124. Хворик Н.В. Оценка степени тяжести неинфекционных гепатопатий в III триместре беременности и возможности патогенетической терапии / Н.В. Хворик// Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. - №3. – С. 36 – 39.
125. Ходжаева З.С. Внутрипеченочный холестаз при беременности. Клинические рекомендации // [Электронный ресурс]. URL: <https://mz.mosreg.ru/dokumenty/informaciya/klinicheskie-rekomendacii/30-11-2020-15-05-04-vnutripechenochnyy-kholestaz-pri-beremennosti>.
126. Чемортан М.И. Клиническое течение беременности, родов и перинатальные результаты у женщин с внутрипеченочным холестазом беременных / М.И. Чемортан, И.В. Сагайдак // Акушерство и гинекология. – 2021 . - №5. – С. 94 – 99.

127. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: пер. с англ. / Ш. Шерлок/ под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: Гэотар медицина, 1999. – 864 с.
128. Шифф Ю.Р. Введение в гепатологию / Р.Ю. Шифф, М.Ф. Соррел, У.С. Мэддрей. // Серия «Болезни печени по Шиффу»: пер. с англ. /под ред. В.Т. Ивашкина, А.Е. Буеверова, М.В. Маевской. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2011. – С. 593, 598 – 602.
129. Яковенко Э.П. Безопасность урсодезоксихолевой кислоты: доказательства или слухи о токсичности / Э.П. Яковенко, С.С. Вялов // Consilium medicum. – 2017. – Т.19, №8. – С. 27 – 31.
130. Яковлева Э.Б. Холестаз у беременных / Э.Б. Яковлева, И.О. Трубникова, С.В. Чермных и др. // Университетская клиника. – 2017. – Т.13, №1. – 86 – 90.
131. Abedin, P. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: prevalence and ethnic distribution / P. Abedin, J. Weaver, E.Egginton // Ethn Health. – 1999. – Vol.4, №1 – 2. – P. 35–37.
132. Abu-Hayyeh S. Intrahepatic cholestasis of pregnancy levels of sulfated progesterone metabolites inhibit farnesoid X receptor resulting in a cholestatic phenotype / S. Abu-Hayyeh, G. Papacleovoulou, A. Lövgren-Sandblom et al. // Hepatology. – 2013. – Vol.57, №2. – P. 716–726.
133. Abu-Hayyeh S. Prognostic and mechanistic potential of progesterone sulfates in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum / S. Abu-Hayyeh, C. Ovadia, T. Lieu et al. // Hepatology. – 2016. – Vol.63, №4. – P. 1287 – 1298.
134. Bacq Y. Ursodeoxycholic acid therapy in intrahepatic cholestasis of pregnancy: Results in real-world conditions and factors predictive of response to treatment / Y. Bacq, M. le Besco, A.I. Lecuyer et al. // Digestive and liver disease. – 2017. – Vol.49, №1. – P. 63 – 69.
135. Bari O. Cholesterol cholelithiasis in pregnant women: pathogenesis, prevention and treatment / O. Bari, T. Wang, M. Liu // Annals of Hepatology. – 2014. – Vol.13, №6. – P. 728 – 745.

136. Başaranoğlu S. The role of vitamin B1-B2 and plasma lipid profile in intrahepatic cholestasis of pregnancy / S. Başaranoğlu, E. Ağaayak, F. Uçmak et al. // J. Perinat. Med. – 2017. – Vol.45, №4. – P. 461 – 465.
137. Berk P.D. Hepatic transporters, hepatic transport and its diseases / P.D. Berk, P.L. Jansen // Semin. Liver Dis. – 2000. – №20. – P. 247–408.
138. Binder T. Randomized prospective comparative study of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy / T. Binder, P. Salaj, T. Zima // J. Perinat. Med. – 2006. – Vol.34, №5. – P. 383–391.
139. Brites D. Unusual case of severe cholestasis of pregnancy with early onset, improve by ursodeoxycholic acid administration / D. Brites, C. Rodrigues, M. Cardoso et al. // Obstet. Gynecol. – 1997. - №76. – P. 165–168.
140. Byrne J.A. The human bile salt export pump: characterization of substrate specificity and identification of inhibitors / J.A. Byrne, S.S. Strautnieks, G. Mieli-Vergani et al. // Gastroenterology. – 2002. – Vol.123, №5. – P. 1649–1658.
141. Calmus Y. Ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of chronic cholestatic disease / Y. Calmus, R. Poupon // Biochimie. – 1991. - №72. – P. 1335–1338.
142. Chalasani N.P. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury / N.P. Chalasani, P.H. Hayashi, H.L. Bonkovsky et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 109, №7, P 950-966.
143. Chambers J. Obstetric cholestasis / J. Chambers, A. Tuson // Practising Midwife. – 2012. – Vol.15, №9. – P. 26 – 29.
144. Cui D. Bile acid levels and risk of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis / D. Cui, Y. Zhong, L. Zhang, H. Du // J Obstet Gynaecol Res. – 2017. – Vol.43, №9. – P. 1411 – 1420.
145. Dalen E. Occurrence of hepatic impairment in women jaundiced by oral contraceptives and in their mothers and sisters / E. Dalen, B. Westerholm // Acta Med. Scand. – 1994. – №195. – P.459–463.
146. Dann A. Plasma lipid profiles of women with intrahepatic cholestasis of pregnancy / A. Dann, A. Kenyon, A. Wierzbicki et al. // Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol.107, №1. – P. 106 – 114.

147. Davidson K. M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy / K.M. Davidson // *Semin. Perinatol.* – 1998. – Vol.22. – P. 104–111.
148. Desai M. Reproductive endocrinology: maternal cholestasis and offspring metabolic abnormalities / M. Desai, M. Ross // *Nat. Rev. Endocrinology.* – 2013. – Vol.9, №10. – P. 567 – 568.
149. Di Mascio D. Perinatal death by bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review / D. Di Mascio, J. Quist-Nelson, M. Riegel et al. // *J Matern Fetal Neonatal Med.* – 2019. - №19. – P. 1 – 9.
150. Diaferia A. Ursodeoxycholic acid in pregnant women with cholestasis / A. Diaferia, P. Nicastrì, M. Tartagni et al. // *Obstet. Gynecol.* – 1999. - №52. - P. 133–140.
151. Dixon P.H. An expanded role for heterozygous mutations of ABCB4, ABCB11, ATP8B1, ABCC2 and TJP2 in intrahepatic cholestasis of pregnancy / P.H. Dixon, M. Sambrotta, J. Chambers et al. // *Sci Rep.* – 2017. – Vol.7, №1. – P.11823.
152. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases / U. Beuers, K. Boberg, R. Chapman et al. // *Journal of Hepatology.* – 2009. – Vol.51, №2 – P. 237 – 267.
153. Erlinger S. Transport of bile acids by the liver cell: direct evidence for a vesicular mechanism involving the Golgi apparatus / S. Erlinger, Y. Lambri, A. Roda et al. // *Trends in Bile Acid Research / G. Paumgartner A. Stiehl, W. Gerok (eds).* — Dordrecht— Boston — London, 1988. — P. 115 – 122.
154. Estiu M.C. Relationship between early onset severe intrahepatic cholestasis of pregnancy and higher risk of meconium-stained fluid / M.C. Estiu, M.A. Frailuna, C. Otero et al. // *PLoS One.* – 2017. – Vol.12, №4. – 15 p.
155. Fagan E. A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy / E. A. Fagan // *Brit. Med. J.* - 1994. — Vol.309, №12. — P. 1243–1244.
156. Fisher V. J. Predictive value of anti-mitochondrial antibodies for development of cholestasis and primary biliary cirrhosis / V.J. Fisher, W.A. Sewell, S. Holding // *Gastroenterol.* – 2013. – Vol.144. – P. 966.

157. Frezza M. S-adenosyl-methionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Results of a controlled clinical trial / M. Frezza, C. Centuri, G. Cammareri // *Hepatogastroenterology*. – 1990. - №37. – P. 122–125.
158. Furrer R. Postpartum Blood Loss in Women Treated for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy / R. Furrer, K. Winter, L. Schäffer et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2016. – Vol.128, №5. – P. 1048 – 1052.
159. Gabzdyl E. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy / E. Gabzdyl, J. Schlaeger // *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*. – 2015. – Vol.29, №1. – P. 41 – 50.
160. García-Romero C.S. Liver disease in pregnancy: Medical aspects and their implications for mother and child / C.S. García-Romero, C. Guzman, A. Cervantes, M. Cerbón // *Ann Hepatol.* – 2019. – Vol.18, №4. – P.553 – 562.
161. Geenes V. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study / V. Geenes, L. Chappell, P. Seed et al. // *Hepatology*. – 2014. – Vol.59, №4. – P. 1482 – 1491.
162. Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy / V. Geenes, C. Williamson // *World Journal. Gastroenterology*. – 2009. – Vol.15, №17. – P. 2049 – 2066.
163. Ghosh S. Intra-hepatic Cholestasis of Pregnancy: A Comprehensive Review / S. Ghosh, S. Chaudhuri // *Indian Journal Dermatology*. – 2013. – Vol.58, №4. – P. 327.
164. Grand'Maison S. The Effects of Ursodeoxycholic Acid Treatment for Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy on Maternal and Fetal Outcomes: A Meta-Analysis Including Non-Randomized Studies Sophie / S. Grand'Maison, M. Durand, M. Mahone // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. – 2014. – Vol.36, №7. – P. 632 – 641.
165. Gulenay G.T. Low serum vitamin D level is associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy [Электронный журнал] / Gulenay Gençosmanoğlu Türkmen, Z. Vural Yilmaz K. Dağlar et al. // *J Obstet. Gynaecol. Res.* – 2018. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1111/jog.13693>.
166. Hao Z.M. Lipoprotein lipase and lipid profiles in plasma and placenta from normal pregnancies compared with patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy /

- Z.M. Hao Y.F. Ye, Y.K. Zhang et al. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2016. - Vol.203, P. 279 – 285.
167. Hay J.E. Liver disease in pregnancy / J.E. Hay // *Hepatology.* – 2008. - Vol.47, №3. – P. 1067 – 1076.
168. Herrera C.A. Perinatal outcomes associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy / C.A. Herrera, T.A. Manuck, G.J. Stoddard et al. // *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* – 2018. – Vol.31, №1. – P. 1913 – 1920.
169. Ibrahim E. Bile acids and their respective conjugates elicit different responses in neonatal cardiomyocytes: role of Gi protein, muscarinic receptors and TGR5 / E. Ibrahim, I. Diakonov, D. Arunthavarajah et al. // *Sci Rep.* – 2018. - Vol.8, №1. – P. 7110.
170. Ibrahimi S. Jaundice in a pregnant woman / S. Ibrahimi, A.A. Mroué, E. Francois, R. Jagodzinski // *Acta Gastroenterol. Belg.*- 2017.- Vol.80, №3.- P.422-424.
171. Jacquemin E. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood / E. Jacquemin, J.M. De Vree, D. Cresteil et al. // *Gastroenterology.* – 2001. – Vol.120, №6. – P.1448 – 1458.
172. Jebbink J. HELLP syndrome preceded by intrahepatic cholestasis of pregnancy: one serious itch / J. Jebbink, M. Tabbers, G. Afink et al. // *BMJ Case Rep.* – 2014. - №7.
173. Jie Z. Association of assisted reproductive technology with adverse pregnancy outcomes / Z. Jie, D. Yiling, Y. Ling // *Iran J Reprod. Med.* – 2015. – Vol.13, №3. – P. 169 – 180.
174. Joshi D. Liver disease in pregnancy / D. Joshi, A. James, A. Quaglia et al // *Lancet.* – 2010. – Vol.375, №13. – P. 594 – 605.
175. Kane S. Recommendations Of the Institute of the American gastroenterological Association for the medical treatment of gastrointestinal diseases in pregnant women / S. Kane, U. Mahadevan // *Clinical gastroenterology and Hepatology.* – 2008. – Vol.1, №6. – P. 426 – 431.

176. Kawakita T. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy / T. Kawakita, L. Parikh, P. Ramsey et al. // *Am J Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol.213, №4. – P. 570.E1 – 570. E8.
177. Kondrackiene J. Sensitivity and Specificity of Biochemical Tests for Diagnosis of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy / J. Kondrackiene, R. Zalinkevicius, J. Sumskiene et al. // *Annals of Hepatology.* – 2017. – Vol.16, №4. – P. 569 – 573.
178. Kullak-Ublick G.A. Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease / G.A. Kullak-Ublick, B. Stieger, P.J. Meier // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol.126, №1. – P. 322–342.
179. Kuntz E. *Hepatology. Principles and practice: history, morphology, biochemistry, diagnostics, clinic, therapy.* / E. Kuntz, H.D. Kuntz. – Berlin Heidelberg New York Springer – Verlag., 2000. – 825 p.
180. Lammert F. Common haplotypes of the ABCG5 / G8 genes encoding the hepatocanalicular cholesterol transporter are associated with cholecystolithiasis / F.Lammert, H.E. Wasmuth, N. Mendez-Sanchez et al. // *Bile acid biology and its therapeutic implications. XVIII Int. Bile Acid Meeting.* — Stockholm. – 2004. — P. 56
181. Lammert, F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management / F. Lammert, H.U. Marschal, A. Glantz et al. // *Hepatol.* – 2000. – Vol.33, №6. – P. 1012–1021.
182. Larson S. Immunological basis in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis of pregnancy / S. Larson, O. Kovilam, D. Agrawal // *Expert Rev. Clin. Immunol.* – 2016. – Vol.12, №1. – P. 39 – 48.
183. Lee N.M. Liver disease in pregnancy / N.M. Lee, C.W. Brady // *World Journal. Gastroenterol.* – 2009. – Vol.15, №8. – P. 897 – 906.
184. Lisman T. Hemostatic issues in pregnancy-induced liver disease / T. Lisman, W. Bernal // *Thromb. Res.* – 2017. – Vol.151, №1. – P. 78 – 81.
185. Macias R. Role of the placenta in serum autotaxin elevation during maternal cholestasis // R. Macias, S. Matilla, E. Lozano et al. // *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* – 2018. – [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00112.2018>.

186. Majewska A. Association between intrahepatic cholestasis in pregnancy and gestational diabetes mellitus. A retrospective analysis / A. Majewska, B. Godek, D. Bomba-Opon, M. Wielgos // *Ginekol Pol.* – 2019. – Vol. 90, №8. – P. 458 – 463.
187. Maldonado M. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy Leading to Severe Vitamin K Deficiency and Coagulopathy [Электронный журнал] / M. Maldonado, A. Alhousseini, M. Awadalla et al. // *Case Rep Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol.2017. - Режим доступа: <https://doi.org/10.1155/2017/5646247>.
188. Martino M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes / M. Martino, K. Reiker, R. Powrie et al. // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* – 2014. – Vol.176. – P 80 – 85.
189. McIlvride S. Bile acids and gestation / S. McIlvride, P.H. Dixon, C. Williamson // *Mol Aspects Med.* – 2017. – Vol.56. – P. 90 – 100.
190. Mei Y. Perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy with monochorionic diamniotic twin pregnancy / Y. Mei, Y. Lin, D. Luo, et al. // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2018. – Vol.18, №1. – P. 291.
191. Meier P.J. Biliary secretion of bile acids / P.J. Meier // *Biliary Excretion of Drugs and other Chemicals* / C.P. Siegers, J.B. Watcins (eds.). — Stuttgart — New York: G. Fischer Verlag, 1991. — P. 400.
192. Meier Y. Inter individual variability of canalicular ATP-binding-cassette (ABC)-transporter expression in human liver / Y. Meier, C. Pauli-Magnus, U. Zanger et al. // *Hepatology.* – 2006. – Vol.44, №1. – P. 62–74.
193. Mitchell A.A. Medication Use Pregnancy, With Particular Focus On Prescription Drugs: 1976–2008 / A.A. Mitchell, S.M. Gilboa, M.M. Werler et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol.205, №51. – P.1 – 8.
194. Nichols A.A. Cholestasis of pregnancy: a review of the evidence / A.A Nichols // *Perinat. Neonatal. Nurs.* — 2005. — Vol.19. — P. 217 – 225.
195. Ozkan S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy / S. Ozkan, Y. Ceylan, O. Ozkan et al. // *World J Gastroenterol.* – 2015. – Vol.21, №23. – P. 7134 – 7141.

196. Pacella G. The impact of assisted reproductive technology and chorionicity in twin pregnancies complicated by obstetric cholestasis / G. Pacella, G. Salsi, T. Arcangeli, et al. // *Matern Fetal Neonatal Med.* – 2016. – Vol.29, №9. – P.1481 – 1484.
197. Palma J. Ursodeoxycholic acid in the tretment of cholestasis of pregnancy: randomized, double-blind study controlled with placebo / J Palma // *Hepatology.* - 1997. – Vol.27. – P. 1022–1028.
198. Papacleovoulou G. Maternal cholestasis during pregnancy programs metabolic disease in offspring / G. Papacleovoulou, S. Abu-Hayyeh, E. Nikolopoulou et al. // *J. Clinical Investigation.* – 2013. – Vol.123, №7. – P. 3172 – 3181.
199. Parizek A. Role of Steroid Hormones in the Development of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy / A. Parizek, M. Duskova, L. Vitek et al/ // *Physiol. Res.* – 2015. – Vol.64. – P. 203 – 209.
200. Piątek K. The role of ABC transporters' gene polymorphism in the etiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy / K. Piątek, G. Kurzawińska, J Magielda et al. // *Ginekol Pol.* – 2018. - Vol.89, №7, P 393 – 397.
201. Pusl T. Intrahepatic cholestasis of pregnancy / T. Pusl, U. Beuers // *Orphanet Journal of Rare Diseases.* – 2007. – Vol.29, №2. – P. 26.
202. Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: an estrogen related disease / H. Reyes // *Semin. Liver Dis.* 1993. – Vol. 13. – P. 289 –301.
203. Reyes H. Review: intrahepatic cholestasis. A puzzling disorder of pregnancy / H. Reyes // *Gastroenterol. Hepatol.* – 1997. – Vol.12, №3. – P. 211–216.
204. Reyes H. The spectrum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis of pregnancy / H. Reyes // *Gastroenterology.* – 1992. – Vol.21. – P. 905–921.
205. Riely C.A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy / C.A. Riely, Y. Bacq // *Clin Liver Dis.* – 2004. – Vol.8, №1. – P. 167–176.
206. Rogers R.G. Cours of Crohn's disease during pregnancy and its effect on pregnancy outcome / R.G. Rogers, V.L. Katz // *Am. J. Perinatal.* – 1995. - №12. – P. 262–264.

207. Roponen A. Intrahepatic cholestasis of pregnancy genetic background, epidemiology and hepatobiliary consequences / A. Roponen // Academic Dissertation. Helsinki University Central Hospital. – 2006.
208. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis / A.P. Kenyon, J.C. Girling // Green-Top Guideline. – 2011. - №43. – P 1 – 10.
209. Sato K. Pathogenesis of Kupffer Cells in Cholestatic Liver Injury / K. Sato, C. Hall, S. Glaser et al. // The American Journal of Pathology. – 2016. – Vol.186, №9. – P. 2238 – 2247.
210. Shan D. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy in Women With Twin Pregnancy / D. Shan, Y. Hu, P. Qiu et al. // Twin Res. Hum. Genet. – 2016. – Vol.28. – P. 1–11.
211. Savervall C. Dermatological diseases associated with pregnancy: Pemphigoid gestationis, polymorphic eruption of pregnancy, intrahepatic cholestasis of pregnancy, and atopic eruption of pregnancy / C. Savervall, F. Sand, S. Thomsen // Dermatology Research and Practice. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1-7.
212. Tran T. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy / T.Tran, J. Ahn, N. Reau // American Journal of Gastroenterology. – 2016. – Vol.111, №2. – P. 176 – 194.
213. Trauner M. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation / M. Trauner, J.L. Boyer //J. Physiol. Rev. – 2003. – Vol.83. – P. 633–671.
214. Turunen, K. Good pregnancy outcome despite intrahepatic cholestasis / K. Turunen, M. Samanen, R.L. Haukilahti et al. // Scand. J. Prim. Health Care. – 2010. – Vol.28, №2. – P.102 – 107.
215. Van Mil S. W. Functional variants of the central bile acid sensor FXR identified in intrahepatic cholestasis of pregnancy / S.W. Van Mil, A. Milona, P.H. Dixon et al. // Gastroenterology. – 2007. – Vol.133, №2. - P 507.
216. Xiao J. Molecular Pathogenesis of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy / J. Xiao, Z. Li, Y. Song et all // Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2021. – Vol.2021, № 6679322. – P. 1-10.

217. Warren J.E. Plasmapheresis for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy refractory to medical treatment / J.E. Warren, R.C. Blaylock, R.M. Silver // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol.192, №6. – P. 2088 – 2089.
218. Wikstrem Shemer E. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and cancer, immune-mediated and cardiovascular diseases: A population-based cohort study / E. Wikstrem Shemer, O. Stephansson, M. Thuresson et al. // *Journal of Hepatology.* – 2015. – Vol.63, №2. – P. 456 – 461.
219. Wikstrem Shemer E. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study / E. Wikstrem Shemer, H. Marschall, J. Ludvigsson et al. // *BJOG.* – 2013. – Vol.120, №6. – P. 717 – 723.
220. Wood A.M. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Review of Diagnosis and Management / A.M. Wood, E.G. Livingston, B.L. Hughes, J.A. Kuller // *Obstet. Gynecol. Surv.* - 2018. – Vol.73, №2. – P.103-109.
221. Yu Y.C. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury / Y.C Yu, Y.M. Mao, C.W. Chen et al. // *Hepatol Int.* – 2017. - Vol.11, №3. – P. 221-241.
222. Zecca E. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Neonatal Respiratory Distress Syndrome / E. Zecca, D. De Luca, M. Marras et al. // *Pediatrics.* – 2006. – Vol.117. – P. 1669–1672.
223. Zhang R. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) under hypoxia in placenta with intrahepatic cholestasis of pregnancy and its clinically pathological significance / R. Zhang, X. Pan, L. Xiao // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2015. – Vol.8, №9. – P. 11475 – 11479.
224. Zhang Y. Maternal bile acid transporter deficiency promotes neonatal demise / Y. Zhang, F. Li, Y. Wang et al. // *Nature communications.* – 2015. – Vol.6, №8186. – P.1 – 10.
225. Zhou D.X. Late gestational liver dysfunction and its impact on pregnancy outcomes / D.X. Zhou, X.Y. Bian, X.Y. Cheng, et al. // *Clin Exp Obstet Gynecol.* – 2016/ - Vol.43, №3. – P. 417 – 421.

226. Zhou F. Meta-analysis of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for improving the outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy / F. Zhou, B. Gao, X. Wang // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. – 2014. – Vol.22, №4. – P. 299 – 304.
227. Zollner G. Adaptive changes in hepatobiliary transporter expression in primary biliary cirrhosis / G. Zollner, P. Fickert, D. Silbsert et al. // *J. Hepatol*. – 2003. – Vol.38. – P. 717–723.